

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2021

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2021

1

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES
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

Medititsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2021

Том 66

№ 1

Периодический научный журнал. Издается с 1956 года
Periodical Scientific Journal. Published since 1956

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

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

Москва
Moscow

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года
(до 30 декабря 1993 года выходил под названием «Медицинская радиология»)
Периодичность издания: шесть выпусков в год

ISSN 1024-6177 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

Учредители:

Российская академия наук

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; А.В. Бойко – д.м.н., проф.;
А.Ю. Бушманов – д.б.н., проф., зам. главного редактора; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф.; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н., проф.;
А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марков Ph.D, проф., США; Б.Я. Наркевич – д.т.н., к.ф.-м.н., проф., научный редактор;
К.Н. Нурлыбаев – к.т.н.; В.В. Романов; А.С. Самойлов – д.м.н., проф., член-корр. РАН, главный редактор;
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., проф.; 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

Заведующий редакцией С.В. Боровков
Компьютерная верстка С.К. Лихачева
Технический редактор И.К. Соколова
Адрес редакции журнала:
123098, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-59-60

E-mail: medradiol@fmbcfmba.ru
Сайт журнала: <http://medradiol.fmbafmba.ru/>
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 20.05.2021. Формат 60 × 90/8
Печать офсетная. 11,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2001
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бунаряна 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)

Founders:

Russian Academy of Sciences

Ministry of Healthcare of the Russian Federation

The journal is published with the support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

Editorial Board:

G.M. Avetisov – Dr. Sci. Biol., Prof.; A.P. Biryukov – Dr. Sci. Med., Prof.; A.V. Boiko – Dr. Sci. Med., Prof.;
A.Y. Bushmanov – Dr. Sci. Med., Prof., Deputy Editor-in-Chief; A.A. Vaynson – Dr. Sci. Biol., Prof.;
I.P. Korenkov – Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Prof.; A. N. Kotterov – Dr. Sci. Biol.; M.S. Markov – Prof., USA;
B.Y. Narkevich – PhD, Phys.-Math., Prof., sci. editor; K.N. Nurlybaev – PhD, Tech; V.V. Romanov;
A.S. Samoylov – Dr. Sci. Med., Prof.; Corresponding Member of RAS, Editor-in-Chief; M.K. Sneve – PhD, Norway;
S.I. Tkachev – Dr. Sci. Med., Prof.; I.E. Tiurin – Dr. Sci. Med., Prof.; P.R. Worthington – PhD, Prof., USA;
N. K. Shandala – Dr. Sci. Med.; A.V. Shafirkin – Dr. Sci. Biol., Prof.; 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

Head of Editorial Office: S.V. Borovkov
Computer-aided makeup: S.K. Lihacheva
Technical Editor: I.K. Sokolova
Editorial Office Address:
46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098
Phone: (499) 190-59-60

E-mail: medradiol@fmbcfmba.ru
The journal website: <http://medradiol.fmbafmba.ru/>
The annual subscription index Agency «Rospechat» – 71814
Signed to print 20.05.2021. Format 60 × 90/8
Offset printing. 11,0 printed sheets. 1000 copies. Order 2001
Printed by SRC-FMBC.
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2021

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Радиационно-индуцированные изменения содержания ДНК и РНК в нейронах головного мозга. <i>Ушаков И.Б., Федоров В.П.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	13	Органические соединения трития в окружающей среде и организме человека <i>В.Г. Барчуков</i>
	20	Методические подходы к установлению контрольных уровней параметров радиационной обстановки и доз облучения персонала <i>А.В. Симаков, Ю.В. Абрамов, Н.Л. Проскурякова, О.В. Исаев, Т.М. Алферова</i>
	25	Актуальные вопросы обеспечения работников радиационно опасных производств средствами индивидуальной защиты, соответствующими установленным требованиям и условиям труда <i>В.И. Рубцов, А.Б. Требухин, А.Ю. Нефедов, Е.В. Клочкова, И.В. Оленина, В.П. Зиновьев, А.Н. Тимошенко, О.В. Исаев</i>
	29	Радиационная безопасность в ядерной медицине Сообщение 1. Актуальные проблемы <i>Б.Я. Наркевич</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	37	Предикторы развития острого инфаркта миокарда для персонала радиационно опасных производств трудоспособного возраста <i>Ю.В. Семенова, А.Б. Карпов, Р.М. Тахауов, Д.Е. Калинин, А.Р. Тахауов, Е.В. Ефимова, Д.Е. Максимов</i>
	44	Оценка вклада облучения в развитие множественных онкологических заболеваний в отдаленном периоде острой лучевой болезни <i>И.А. Галстян, М.В. Кончаловский, М.Г. Козлова, В.Ю. Нугис</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	49	Индекс мышечной массы на уровне позвонка Th₁₂ как прогностический фактор летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-COV2 <i>А.Н. Башков, А.И. Сушков, О.О. Григорьева, Ж.В. Шейх, Ю.Д. Удалов, Д.А. Шикун, А.П. Дунаев, А.А. Бузмаков, М.В. Попов, А.С. Самойлов</i>
	54	Реализация пациенто-ориентированных принципов в работе рентгенотерапевтической службы <i>Д.И. Кича, Ю.А. Зуенкова, И.Г. Камышанская, В.М. Черемисин</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	59	Обзор радиационных технологий для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 <i>Е.И. Сарапульцева, А.А. Гармаш, Е.В. Громушкина, Е.В. Гамеева, Д.Д. Максарова</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	63	Перспективы использования радионуклидных методов исследования для диагностики и оценки эффективности лечения последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции. <i>А.Д. Кудрявцев, А.К. Кондаков, С.А. Корвяков, А.В. Созыкин, П.А. Никитин, А.Л. Юдин, И.А. Знаменский</i>
ОБЗОРЫ	69	Анализ эффективности применения клеточной терапии при местных лучевых поражениях <i>В.А. Брунчуков, Т.А. Астрелина, А.С. Самойлов</i>
	79	Радиотерапия медуллярного рака щитовидной железы <i>И.С. Пимонова, В.В. Крылов, П.А. Исаев, Т.Ю. Кочетова, Е.В. Бородавина</i>
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	85	Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность»
НОВЫЕ КНИГИ	92	Актуальность книги Ю.Г. Григорьева, А.С. Самойлова «5G-стандарт сотовой связи. суммарная радиобиологическая оценка опасности планетарного электромагнитного облучения населения» <i>Л.А. Ильин</i>

CONTENTS № 1 – 2021

RADIATION BIOLOGY	5	Radiation-Induced Changes in Nucleic Acids of Brain Neurons <i>Ushakov I.B., Fyodorov V.P.</i>
RADIATION SAFETY	13	Tritium Organic Compounds in the Environment and Human Organism <i>V.G. Barchukov</i>
	20	Methodical Approaches to Establishing Control Levels' Parameters of the Radiation Environment and Radiation Doses to Staff <i>A.V. Simakov, Yu.V. Abramov, N.L. Proskuryakova, O.V. Isaev, T.M. Alferova</i>
	25	Current Issues of Providing the Personnel of the Radiation Hazardous Facilities with Personal Protection Equipment Complying with the Requirements and Working Conditions <i>V.I. Rubtsov, A.B. Trebukhin, A. Yu. Nefedov, E.V. Klochkova, I.V. Olenina, V.P. Zinoviev, A.N. Timoshenko, O.V. Isaev</i>
	29	Radiation Safety in Nuclear Medicine: Report I. Topical Problems <i>B.Ya. Narkevich</i>
RADIATION MEDICINE	37	Predictors of Acute Myocardial Infarction Development in Personnel of Radiation Dangerous Plants <i>Yu.V. Semenova, A.B. Karpov, R.M. Takhaov, D.E. Kalinkin, A.R. Takhaov, E.V. Efimova, D.E. Maximov</i>
	44	Radiation Contribution Assessment to Development of Multiple Oncological Diseases in the Late Period of Acute Radiation Disease <i>I.A. Galstyan, M.V. Konchalovsky, M.G. Kozlova, V.Yu. Nugis</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	49	Muscle Mass Index at the Level Th₁₂ vertebra as a Prognostic Factor for Fatal Outcome in the Patients with Pneumonia Caused by SARS-COV2 <i>A.N. Bashkov, A.I. Sushkov, O.O. Grigoreva, Z.V. Sheikh, Yu.D. Udalo, D.A. Shikunov, A.P. Dunaev, A.A. Buzmakov, M.V. Popov, A.S. Samojlov</i>
	54	Patient-oriented approaches for X-ray therapy medical care <i>D.I. Kicha, J.A. Zuenkova, I.G. Kamyshanskaya, V.M. Cheremisin</i>
RADIATION THERAPY	59	Review of Radiation Technologies for the Treatment of COVID-19 Coronavirus Infection <i>E.I. Sarapultseva, A.A. Garmash, E.V. Gromushkina, E.V. Gameeva, D.D. Maksarova</i>
NUCLEAR MEDICINE	63	Prospects for Using Radionuclide Research Methods for Diagnosing and Evaluating Effectiveness of Treating Consequences of Coronavirus Disease (COVID-19) <i>A. D. Kudryavtsev, A. K. Kondakov, S. A. Korvyakov, A.V. Sozykin, A. E. Nikitin, A.L. Yudin I. A. Znamenskiy</i>
REVIEW	69	Analysis of the Efficiency of the Application of Cell Therapy for Local Radiation Injuries <i>V.A. Brunchukov, T.A. Astrelina, A.S. Samoilov</i>
	79	External Beam and Nuclear Therapy of Medullary Thyroid Cancer <i>I.S. Pimonova, V.V. Krylov, P.A. Isaev, T.Y. Kochetova, E.V. Borodavina</i>
ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES	85	Article submission guidelines for publication in the journal «Medical Radiology and Radiation Safety»
NEW BOOKS	92	Relevance of the book Yu.G. Grigoriev, A.S. Samoilov «5G Cellular Standards. Total Radiobiological Assessment of the Danger of Planetary Electromagnetic Radiation Exposure to the Population» <i>L.A. Ilyin</i>

И.Б. Ушаков, В.П. Федоров

**РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДНК И РНК
В НЕЙРОНАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

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

Контактное лицо: Федоров Владимир Петрович: fedor.vp@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование радиационно-индуцированных изменений содержания нуклеиновых кислот в нейронах головного мозга после воздействия ионизирующего излучения в дозах 0,1 – 1,0 Гр.

Материал и методы: Исследование с соблюдением правил биоэтики выполнено на 240 белых беспородных крысах-самцах в возрасте 4 мес к началу эксперимента, подвергшихся однократному воздействию γ -квантами ^{60}Co в дозах 0,1–1,0 Гр. Нейроморфологическими методиками оценивали морфометрические и тинкториальные показатели нервных клеток, а также динамику изменения содержания нуклеиновых кислот в нейронах в течение всей продолжительности жизни животных. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов программ Statistica 6.1 и с использованием параметрических критериев.

Результаты: У контрольных и облученных животных на протяжении всей жизни происходят волнообразные изменения содержания нуклеиновых кислот в нейронах головного мозга с постепенным снижением показателей к окончанию эксперимента. При этом изменения уровня ДНК в ядрах и РНК в ядрышках, как правило, связаны с изменениями размеров структур их локализации, а содержание РНК в цитоплазме, видимо, связано с изменениями физиологического состояния нейронов (покой, возбуждение, торможение) и соответствующей структурно-функциональной перестройкой нервных клеток. Изменения нуклеиновых кислот не имеют линейной дозовой и временной зависимости от исследованных факторов. В конце эксперимента, когда наблюдается гибель как облученных, так и контрольных животных, содержание нуклеиновых кислот в нейронах статистически значимо снижается во всех группах, причем в большей степени у облученных животных.

Заключение: Не выявлено функционально-значимых радиационно-индуцированных изменений содержания и топочимии продуктов гистохимических реакций с нуклеиновыми кислотами в структурах нейронов головного мозга. Однако в отдельные сроки наблюдения содержание нуклеиновых кислот в нейронах у облученных животных изменяется в большей степени, чем у животных возрастного контроля.

Ключевые слова: *радиация, малые и средние дозы, головной мозг, нейроны, морфометрические показатели РНК, ДНК*

Для цитирования: Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационно-индуцированные изменения содержания ДНК и РНК в нейронах головного мозга. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):5-12.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-5-12

Введение

Подавляющее число работ по исследованию радиационно-индуцированных изменений содержания нуклеиновых кислот выполнено на клетках крови [1 – 6], однако в последние годы усилился интерес исследователей и к другим соматическим клеткам, в частности к нейронам головного мозга [7 – 10]. Уже в первых обзорах проблемы [11, 12] показано, что под действием ионизирующего излучения в нейронах нарушается синтез ДНК, структура ДНК-матрицы, а затем и синтез РНК. Отмечено стимулирующее действие облучения в дозах до 1 Гр на активность ДНКаз и РНКаз головного мозга [12]. По этим показателям даже предпринимались попытки оценить зависимости доза – эффект, скорость восстановления и сравнительную радиоустойчивость мозговых структур [11]. Установлено снижение содержания ДНК и РНК в первые сутки после облучения кроликов в дозе 6 Гр как в спинном, так и в головном мозге. Также показано полное восстановление разрывов нитей ДНК в нейронах мозжечка крыс в течение 38 ч после воздействия γ -излучения на голову в дозе 50 Гр [11, 12]. Сразу после облучения головы в дозах от 4 до 17 Гр в нейронах мозжечка наблюдалось снижение содержания ДНК. При этом установлена положительная корреляционная связь между степенью постлучевой дегградации ДНК и пикнозом ядер клеток. Показана линейная зависимость между поглощенной дозой и числом разрывов нитей ДНК для нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток головного мозга крыс при дозах облучения до 18 Гр [12]. Более выраженные ранние изменения разрывов нитей ДНК и снижение скорости ее синтеза обнаружены после облучения развиваю-

щегося мозга. Интересно, что влияние облучения на синтез ДНК в мозжечке было более выражено, чем в других отделах мозга [12].

Вместе с тем, данных для интерпретации вклада изменений нуклеиновых кислот в развитие радиocereбральных эффектов пока явно недостаточно [9]. Принципиально новых данных в настоящее время не получено, а гистохимические исследования содержания и распределения нуклеиновых кислот в нейронах головного мозга после радиационных воздействий описываются, как правило, попутно при изучении изменений нервных и нейроглиальных клеток [8 – 10].

Целью данной работы явилось исследование содержания и топочимии нуклеиновых кислот в нейронах головного мозга крыс после γ -облучения в дозах от 0,1 до 1 Гр на всей продолжительности жизни.

Материал и методы

Исследование выполнено на 240 белых беспородных крысах-самцах в возрасте 4 мес к началу эксперимента, массой 210 ± 10 г, которых облучали гамма-квантами ^{60}Co с энергией 1,25 МэВ однократно в дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч и в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы облучения 6,6 Гр/ч. Контролем служили животные, подвергшиеся ложному радиационному воздействию и исследованные в те же сроки, что и облученные. Объектом исследования являлись лобная (поле FPa) и теменная (поле PAs) кора, а также кора червя мозжечка (culmen). Материал забирали через 1 сут, 6, 12, 18 и 24 мес после облучения. Каждой группе соответствовал адекватный возрастной контроль. Прото-

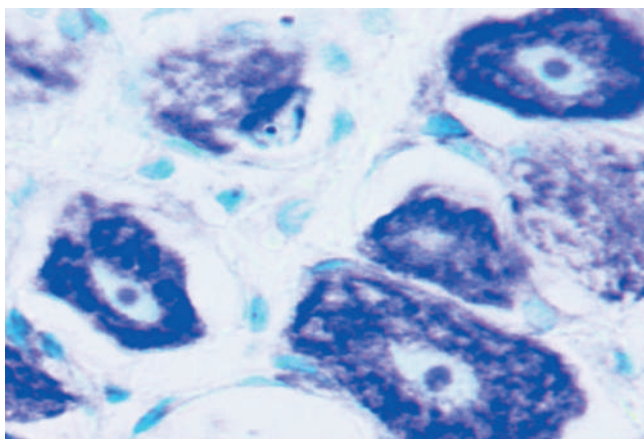


Рис. 1. Топохимия нуклеиновых кислот в нервных и глиальных клетках: ДНК в ядрах и РНК в цитоплазме и ядрышках. Метод S. Shea [13].

Микрофотография: объектив 100, окуляр 20

Fig. 1. Topochemistry of nucleic acids in nerve and glial cells:

DNA in nuclei and RNA in cytoplasm and nucleoli. S. Shea method [13].

Micrograph: objective 100, eyepiece 20

кол эксперимента в разделах выбора, содержания животных и выведения их из опыта составлен в соответствии с принципами биоэтики и правилами лабораторной практики (приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г. об утверждении правил лабораторной практики). Материал фиксировали в 10 %-ом растворе нейтрального формалина, 80 %-ом пропанолем или замораживали в твердой углекислоте. После стандартных гистологических процедур на парафиновых срезах, окрашенных кризидом фиолетовым по методу Ниссля, оценивали динамику морфометрических и тинкториальных показателей нейронов. Нуклеиновые кислоты выявляли на криостатных и парафиновых срезах, окрашенных по методу S. Shea [13] с соответствующим контролем РНКазой и ДНКазой, т.е. метахроматического окрашивания азуром А с предшествующим ацетелированием в уксусном ангидриде и последующей дифференцировкой в третбутаноле восходящей концентрации. На рис. 1 видно, что в цитоплазме и ядрышке нейронов выявляется РНК, а в нуклеоплазме ядер ДНК, окрашиваемые в различные цвета.

Как правило, структуры, содержащие РНК, окрашиваются в интенсивно сиреневый цвет, а структуры, содержащие ДНК – в сине-зеленый, что позволяет легко их дифференцировать. При этом варианты окраски нуклеиновых кислот могут варьировать в зависимости от методов фиксации и проведения гистохимических процедур, но всегда ДНК и РНК окрашиваются в различные цвета.

Морфометрические исследования (площадь сечения цитоплазмы, ядра и ядрышка), а также содержание ДНК в ядрах, РНК в цитоплазме и ядрышках нейронов по остаточной плотности конечного продукта гистохимической реакции проводили при помощи компьютерного комплекса анализаторов изображений с использованием программы Image J 36 b Wayne Rosband (National Institutes of Health, USA). Количество нейронов у каждого животного, необходимых для определения нейроморфологических показателей, определяемое методом аккумулированных средних, составляло от 300 до 400. В итоге рассматриваемые показатели имели распределения, близкие к нормальным. Описательную статистику с вычислением средних и доверительные интервалы осуществляли с помощью пакетов программ Statistica 6.1 при уровне значимости $p < 0,05$. На рисунках далее представлены средние значения. Алгоритм проведения эксперимента, обработки, исследования и статистического анализа материала достаточно подробно представлен нами в работе [9].

Результаты и обсуждение

Проведенные нами ранее исследования животных, подвергшихся внешнему воздействию ионизирующего излучения в дозах до 1,0 Гр, не выявили значимых структурных изменений в нейронах головного мозга. В то же время нервные клетки обладают высокой неспецифической реактивностью к воздействию ионизирующего излучения. При этом наблюдаются лишь стохастические нейроморфологические эффекты, которые, как правило, имеют функциональный характер. Такие изменения в большинстве случаев являются обратимыми, но в отдельные сроки пострадиационного периода способны нарушать баланс между процессами возбуждения и торможения в нервной системе и вызывать нестабильность структурно-функциональной организации нервных клеток. Увеличение в пострадиационном периоде количества нейронов с деструктивными изменениями не приводит к значимому снижению количества нервных клеток на площади среза. Кроме того, деструктивные нейроны встречаются изолированно, а не группами, т.е. не формируют очаги с органической патологией. Вполне возможно, что на фоне других вредных и опасных факторов среды или при увеличении дозы радиационного воздействия в нейронах головного мозга могут развиваться и патологические изменения [8, 9, 14].

В работе [8] показано, что в лобной коре площадь цитоплазмы нейронов V слоя (большие пирамидные нейроны) после радиационного воздействия в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч через сутки статистически значимо уменьшается, составляя по отношению к контролю 88,1 %. При этом содержание РНК в цитоплазме нейронов соответствует контролю. В последующие сроки наблюдения площадь цитоплазмы нейронов увеличивается и до конца эксперимента превышает таковую у животных с ложным облучением ($p < 0,05$). Содержание цитоплазматической РНК через 6 мес соответствует контролю, а через 12 мес снижается и составляет по отношению к контролю 72,4 % ($p < 0,05$). Через 18 мес содержание цитоплазматической РНК в больших пирамидных нейронах лобной коры облученных животных практически соответствует таковому у животных с ложным облучением. На фоне увеличенной площади цитоплазмы показатели содержания в ней РНК больше свидетельствуют об изменении функциональной активности нейронов в данные сроки наблюдения. Это установлено ранее и по другим нейроморфологическим показателям [9, 10, 14]. При увеличении мощности дозы радиационного воздействия до 6,6 Гр/ч площадь цитоплазмы нервных клеток лобной коры только через 6 мес превысила контроль на 13,6 % ($p < 0,05$), через 12 мес соответствовала контролю, а в конце эксперимента статистически значимо уменьшалась и составляла от возрастного контроля 83,9 %. На рис. 2 представлена динамика изменений содержания в цитоплазме нейронов лобной коры РНК после однократного радиационного воздействия в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 и 6,6 Гр/ч.

Видно, что содержание цитоплазматической РНК через 1 сут после облучения при мощности дозы в 6,6 Гр/ч увеличилось на 20 % ($p < 0,05$), а в дальнейшие сроки наблюдения соответствовало возрастному контролю. При мощности дозы облучения 0,5 Гр/ч содержание в нейронах цитоплазматической РНК через 12 мес наблюдения было статистически значимо снижено по отношению к контролю, а в остальные сроки соответствовало ему. Таким образом мощность дозы облучения в исследованном диапазоне вызывает в отдельные сроки наблюдения значимые различия содержания РНК в ци-

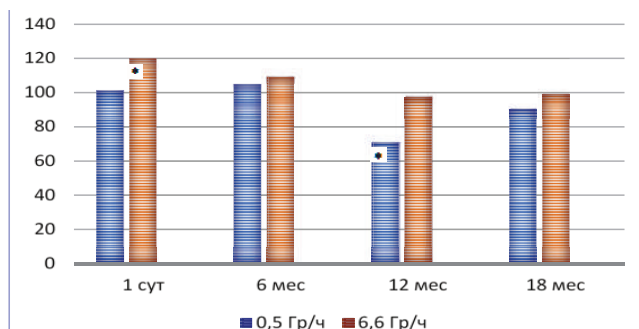


Рис. 2. Динамика изменений содержания в цитоплазме нейронов лобной коры РНК после однократного радиационного воздействия в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 и 6,6 Гр/ч. По оси абсцисс – сроки пострадиационного периода; по оси ординат – содержание РНК в процентах к контролю.

* – различия с контролем статистически значимы

Fig. 2. Dynamics of changes in the content of RNA in the cytoplasm of neurons in the frontal cortex after a single radiation exposure at a dose of 0.5 Gy with a dose rate of 0.5 and 6.6 Gy/h. On the abscissa – the terms of the post-radiation period; ordinate – RNA content as a percentage of control.

* – differences with control are statistically significant

топлазме нейронов. Аналогичные данные установлены нами и по тинкториальным показателям нейронов в других отделах головного мозга [9, 10].

В теменной коре площадь цитоплазмы нейронов через сутки после радиационного воздействия с мощностью дозы 0,5 Гр/ч нелинейно зависела от дозы облучения. При 0,1 Гр она статистически значимо увеличивалась на 36,4 % по отношению к контролю, а при 0,2 и 1,0 Гр уменьшалась на 19,3 % ($p < 0,05$). Через 6 мес наблюдения площадь цитоплазмы при всех дозах облучения соответствовала возрастному контролю, но через 12 мес увеличивалась, причем при дозе 0,1 Гр на 63,3 % ($p < 0,05$). К концу наблюдения площадь цитоплазмы при облучении в дозах 0,1 и 0,2 Гр практически соответствовала возрастному контролю, а при 1,0 Гр уменьшалась на 30 % ($p < 0,05$). На рис. 3 представлена динамика изменений содержания РНК в цитоплазме нейронов теменной коры после радиационных воздействий в различных дозах (мощность дозы облучения 0,5 Гр/ч).

Из рис. 3 следует, что содержание РНК в цитоплазме нейронов теменной коры через сутки после радиационного воздействия нелинейно зависело от дозы облучения: при 0,1 Гр статистически значимо снижалось, при 0,2 Гр повышалось на 15,3 % ($p < 0,05$), а при 1,0 Гр не изменялось. Можно предположить, что изменения содержания

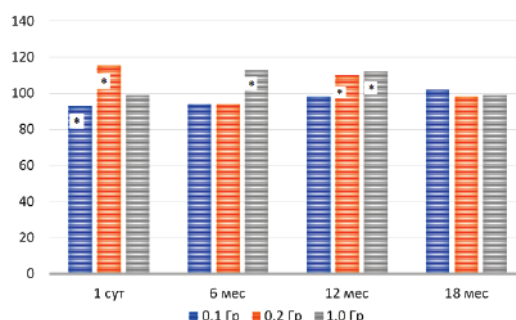


Рис. 3. Динамика изменений содержания РНК в цитоплазме нейронов теменной коры после радиационных воздействий в различных дозах с мощностью дозы 0,5 Гр/ч. Примечание: ось абсцисс – сроки после облучения; ось ординат – содержание цитоплазматической РНК в процентах по отношению к контролю.

* – различия с контролем статистически значимы

Fig. 3. Dynamics of changes in the RNA content in the cytoplasm of neurons in the parietal cortex after radiation exposure at various doses with a dose rate of 0.5 Gy/h. The abscissa axis is the time after irradiation; the ordinate is the content of cytoplasmic RNA as a percentage relative to the control.

* – differences with control are statistically significant

РНК в этот срок наблюдения больше связаны с изменениями площади цитоплазмы, чем с изменениями функционального состояния нейронов. Через 6 мес при дозах облучения 0,1 и 0,2 Гр содержание цитоплазматической РНК соответствовало, а при дозе 1,0 Гр превышало возрастной контроль на 13,1 % ($p < 0,05$). При дозе облучения 0,1 Гр содержание цитоплазматической РНК через 12 мес наблюдения соответствовало, а при дозах 0,2 и 1,0 Гр статистически значимо превышало возрастной контроль на 10 и 12,1 % соответственно. К окончанию эксперимента содержание цитоплазматической РНК в нейронах теменной коры при всех дозах облучения соответствовало возрастному контролю (рис. 3).

После радиационного воздействия в дозах от 0,1 до 1 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч размеры нейронов коры мозжечка и, в частности площадь перикариона клеток Пуркинье до 6 мес наблюдения уменьшалась, после 12 мес имела тенденцию к увеличению и в конце наблюдения при дозе облучения 0,2 Гр соответствовала возрастному контролю. На рис. 4 представлена динамика изменений содержания РНК в цитоплазме нейронов Пуркинье в пострадиационном периоде. Видно, что через сутки после облучения в дозах 0,1 и 0,2 Гр содержание цитоплазматической РНК статистически значимо снижалось, а при больших дозах не изменялось. Видимо, снижение содержания РНК в этот срок наблюдения больше связано не с площадью цитоплазмы, а с изменением функциональной активности нейронов в ответ на радиационное воздействие [9, 15]. Через 6 мес наблюдения содержание РНК в цитоплазме при облучении в дозах 0,5 и 1,0 Гр соответствовало контролю, а при дозах 0,1 и 0,2 Гр статистически значимо превышало его. В данном случае повышение содержания цитоплазматической РНК больше связано, по-видимому, с уменьшением площади цитоплазмы. Примечательно, что при облучении в дозе 0,5 Гр оба показателя в этот срок наблюдения соответствовали возрастному контролю. При всех исследованных дозах облучения через 12 мес отмечалось статистически значимое снижение содержания РНК, причем на фоне уменьшения площади цитоплазмы. В последующий срок наблюдения показатель содержания РНК в цитоплазме увеличивался и при облучении в дозах до 0,5 Гр соответствовал контролю, а при дозе 0,1 Гр даже превышал его ($p < 0,05$). К окончанию эксперимента содержание цитоплазматической РНК в нейронах мозжечка при всех радиационных воздействиях статистически значимо

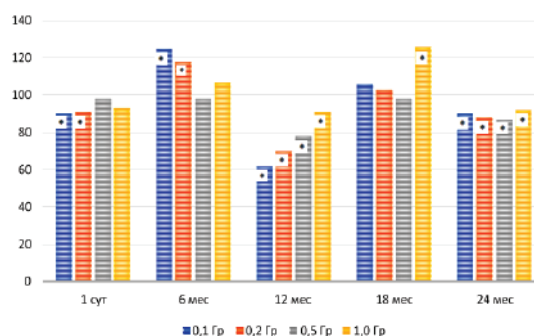


Рис. 4. Динамика изменений содержания РНК в цитоплазме клеток Пуркинье после радиационных воздействий в разных дозах с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч. По оси абсцисс – время после радиационного воздействия; по оси ординат – содержание цитоплазматической РНК в процентах к контролю.

* – различия с контролем статистически значимы

Fig. 4. Dynamics of changes in the RNA content in the cytoplasm of Purkinje cells after exposure to radiation at different doses with an irradiation dose rate of 0.5 Gy/h. Note: on the abscissa – time after radiation exposure; ordinate – content of cytoplasmic RNA as a percentage of control.

* – differences with control are statistically significant

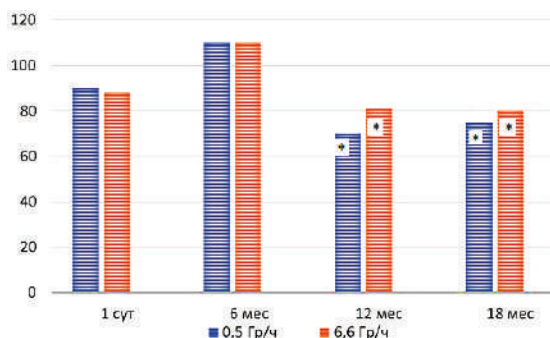


Рис. 5. Динамика изменений содержания в ядрышках нейронов V слоя лобной коры РНК после однократного облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 и 6,6 Гр/ч. По оси абсцисс – сроки пост-радиационного периода, по оси ординат – содержание РНК в ядрышках в % к контролю.

* – различия с контролем статистически значимы

Fig. 5. Dynamics of changes in the content of RNA in the nucleoli of neurons in layer V of the frontal cortex after a single irradiation at a dose of 0.5 Gy with a dose rate of 0.5 and 6.6 Gy/h. On the abscissa – the terms of the post-radiation period, on the ordinate – the RNA content in the nucleoli in % to the control.

* – differences with control are statistically significant

снижалось (рис. 4). Это наблюдалось на фоне как неизменной площади цитоплазмы (доза облучения 0,2 Гр), так и при других дозах облучения, вызывающих уменьшение площади цитоплазмы. Следует обратить внимание на большую лабильность исследуемых показателей при меньших дозах облучения (0,1–0,2 Гр) по сравнению с другими дозами радиационного воздействия. Такое явление можно связать только с преобладанием при меньших дозах облучения раздражающего эффекта радиационного воздействия над модифицирующим [15].

Ранее были представлены данные о динамике изменений площади сечения ядрышек нейронов лобной коры и содержания в них РНК после радиационного воздействия в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч. Показано, что через сутки после облучения площадь ядрышек и содержание в них РНК соответствовали контролю. Через 6 мес площадь ядрышек статистически значимо превышала контроль на 79 %; через 12 мес соответствовала ему, а к концу эксперимента на 22,9 % превышала возрастной контроль ($p < 0,05$) [8–10]. В данной работе установлено, что через 6 мес после облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью воздействия 0,5 Гр/ч содержание РНК в ядрышках нейронов лобной коры практически соответствовало контролю, а в последующие сроки наблюдения статистически значимо снижалось.

При увеличении мощности дозы радиационного воздействия до 6,6 Гр/ч площадь ядрышек через 1 сут наблюдения увеличивалась на 28,5 % ($p < 0,05$), а через 6 мес снижалась на 38 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Через 12 мес наблюдения площадь ядрышек составляла 77,8 % ($p < 0,05$) от уровня возрастного контроля, а к концу эксперимента статистически значимо превышала его на 52,7 %. Как следует из рис. 5, содержание в ядрышках РНК через 1 сут и 6 мес наблюдения практически соответствовало контролю, а через 12 мес статистически значимо снижалось и оставалось на этом уровне до окончания эксперимента (рис. 5). Таким образом, существенных различий исследуемых показателей в данном диапазоне мощности дозы облучения не установлено. Схожие данные получены нами в аналогичном эксперименте и по другим нейроморфологическим показателям [9, 10].

В нейронах теменной коры через сутки после облучения с мощностью дозы 0,5 Гр/ч площадь ядрышек при воздействии в дозе 0,1 Гр увеличивалась на 26,7 % ($p < 0,05$) и до конца наблюдения превышало уровень воз-

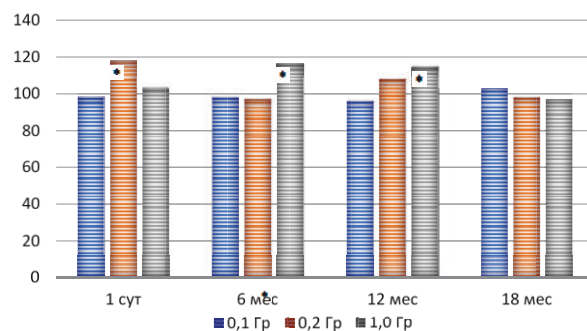


Рис. 6. Динамика изменений содержания РНК в ядрышках нейронов теменной коры после радиационных воздействий в разных дозах с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч. Ось абсцисс – сроки после облучения; ось ординат – изменения содержания ядрышковой РНК в процентах по отношению к контролю.

* – различия с контролем статистически значимы

Fig. 6. Dynamics of changes in the RNA content in the nucleoli of neurons in the parietal cortex after exposure to radiation at different doses with an irradiation dose rate of 0.5 Gy/h. The abscissa axis is the time after irradiation; the ordinate – changes in the content of nucleolar RNA in percent in relation to the control.

* – differences with control are statistically significant

растного контроля. При больших дозах облучения площадь ядрышек через сутки уменьшалась ($p < 0,05$), а в последующие сроки соответствовала возрастному контролю. На рис. 6 представлена динамика изменений содержания РНК в ядрышках нейронов теменной коры после радиационных воздействий в разных дозах с мощностью 0,5 Гр/ч.

Из рис. 6 следует, что содержание РНК в ядрышках при облучении в дозе 0,1 Гр во все сроки наблюдения соответствовало возрастному контролю. При облучении в дозе 0,2 Гр содержание ядрышковой РНК через сутки повышалось на 18,0 % ($p < 0,05$), а после 6 мес наблюдения соответствовало возрастному контролю. При дозе облучения 1,0 Гр содержание ядрышковой РНК через сутки не изменялось, через 6 и 12 мес статистически значимо повышалось на 16,3 и 14,3 % соответственно, а к окончанию эксперимента соответствовало контролю (рис. 6).

Площадь сечения ядрышек грушевидных нейронов мозжечка через сутки после радиационного воздействия (мощность дозы 0,5 Гр/ч) в дозах 0,2; 0,5 и 1,0 Гр увеличивалась ($p < 0,05$), а при дозе 0,1 Гр соответствовала контролю. Из рис. 7 следует, что содержание РНК в ядрышках через сутки после облучения в дозе 1,0 Гр не изменялось, а при меньших дозах снижалось ($p < 0,05$), что вероятно связано с увеличением площади ядрышек. Через 6 мес наблюдения площадь ядрышек и содержание в них РНК при дозе облучения 0,5 Гр соответствовали контролю. При других исследованных дозах облучения площадь ядрышек уменьшалась ($p < 0,05$), а содержание ядрышковой РНК практически соответствовало контролю. Через 12 мес эксперимента площадь ядрышек статистически значимо при всех дозах облучения уменьшалась, а содержание ядрышковой РНК при дозе облучения 0,2 Гр соответствовало контролю. При других дозах радиационного воздействия содержание РНК в ядрышках статистически значимо снижалось. Через 18 мес наблюдения при облучении в дозах до 0,2 Гр площадь ядрышек не отличалась от контроля, а при 0,5 и 1,0 Гр статистически значимо снижалась. При этом содержание ядрышковой РНК соответствовало возрастному контролю.

Через 24 мес после начала эксперимента площадь ядрышек грушевидных нейронов при дозах облучения 0,1 и 1,0 Гр была статистически значимо меньше контроля, а при дозах 0,2 и 0,5 Гр превышала его ($p < 0,05$). Содер-

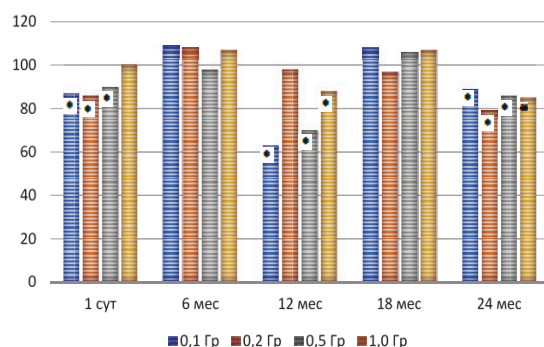


Рис. 7. Динамика изменений содержания РНК в ядрышках клеток Пуркинье после радиационных воздействий в разных дозах с мощностью дозы 0,5 Гр/ч. По оси абсцисс – время после радиационного воздействия; по оси ординат – содержание ядрышковой РНК в % к контролю.

* – различия с контролем статистически значимы

Fig. 7. Dynamics of changes in the RNA content in the nucleoli of Purkinje cells after radiation exposure at different doses with a dose rate of 0.5 Gy/h. On the abscissa – time after radiation exposure; ordinate – content of nucleolar RNA in % to control.

* – differences with control are statistically significant

жение РНК в ядрышках не зависимо от дозы облучения через 24 мес эксперимента статистически значимо снижалось (рис. 7).

Такие волнообразные изменения исследуемых показателей не поддаются биологической интерпретации и являются скорее случайными, тем более, что амплитуда их флюктуаций невелика.

Ранее нами было показано, что площадь сечения ядер нейронов V слоя лобной коры через сутки после облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч статистически значимо уменьшалась на 20 % по сравнению с контролем, а после 6 мес наблюдения превышала его ($p < 0,05$). При этом содержание ядерной ДНК через сутки снижалось ($p < 0,05$), через 6 мес соответствовало контролю, а в последующем статистически значимо снижалось по сравнению с таковыми показателями у животных с ложным облучением [8]. В настоящем исследовании установлено, что при увеличении мощности дозы радиационного воздействия до 6,6 Гр/ч площадь сечения ядер нейронов через сутки составляла от контроля 63,5 % ($p < 0,05$), через 6 мес превышала контроль на 22,7 % ($p < 0,05$), через 12 мес – на 22,1 %, а через 18 мес статистически значимо уменьшалась, составляя от контроля 74,4 %.

Рис. 8 отражает зависимости содержания ДНК в ядрах нейронов лобной коры при радиационном воздействии в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 и 6,6 Гр/ч. Видно, что мощность дозы облучения 0,5 Гр/ч вызывает через 1 сут наблюдения значимое снижение содержания ядерной ДНК, в то время как при большей мощности дозы облучения содержание ДНК в ядрах нейронов соответствовало контролю.

Через 6 мес после начала эксперимента содержание ядерной ДНК независимо от мощности дозы облучения соответствовало возрастному контролю, а в последующие сроки пострадиационного периода статистически значимо снижалось (рис. 8). В целом исследуемые мощности дозы облучения вызывают сходные изменения содержания ядерной ДНК в больших пирамидных нейронах лобной коры.

В теменной коре площадь ядер нейронов через сутки после радиационного воздействия нелинейно зависела от дозы облучения с мощностью 0,5 Гр/ч: при дозе 0,1 Гр площадь ядер увеличивалась на 53,8 % ($p < 0,05$), при 0,2 Гр уменьшалась на 27,8 % ($p < 0,05$), а при 1,0 Гр не изменялась. При дозе облучения 0,1 Гр площадь ядер через

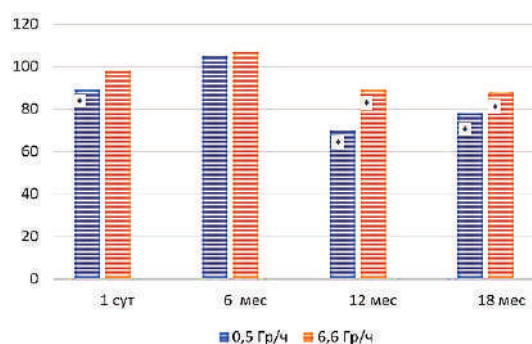


Рис. 8. Динамика изменений содержания ДНК в ядрах больших пирамидных нейронов лобной коры ДНК после однократного облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 и 6,6 Гр/ч. По оси абсцисс – сроки пострадиационного периода, по оси ординат – содержание ядерной ДНК в процентах к контролю.

* – различия с контролем статистически значимы

Fig. 8. Dynamics of changes in the content of DNA in the nuclei of large pyramidal neurons of the frontal cortex after a single irradiation at a dose of 0.5 Gy with a dose rate of 0.5 and 6.6 Gy/h. Note: on the abscissa – the terms of the post-radiation period, on the ordinate – the content of nuclear DNA as a percentage of the control.

* – differences with control are statistically significant

6 мес наблюдения статистически значимо превышала контроль на 24,5 % и через 12 мес на 50,1 % ($p < 0,05$). В группе животных, облученных в дозе 0,2 Гр, площадь ядер нейронов теменной коры через 6 мес увеличивалась на 14,6 % ($p < 0,05$), а в остальные сроки наблюдения соответствовала возрастному контролю. К окончанию эксперимента кариометрические показатели при дозах облучения 0,1 и 0,2 Гр соответствовали возрастному контролю, а при 1,0 Гр составляли от него 82,8 % ($p < 0,05$).

На рис. 9 представлена динамика изменений содержания ДНК в ядрах нейронов теменной коры после облучения в различных дозах с мощностью 0,5 Гр/ч. Видно, что при дозе облучения 0,1 Гр во все сроки наблюдения содержание ядерной ДНК не изменялось. При 0,2 Гр через сутки содержание ядерной ДНК повышалась на 12,6 % ($p < 0,05$), а в последующие сроки наблюдения соответствовало возрастному контролю. При дозе 1,0 Гр содержание ядерной ДНК через сутки не изменялось, через 6 и 12 мес статистически значимо повышалось, а через 18 мес соответствовало возрастному контролю (рис. 9).

В мозжечке при всех исследованных дозах облучения с мощностью 0,5 Гр/ч через сутки после воздействия площадь ядер грушевидных нейронов уменьшалась и оставалась ниже возрастного контроля через 6 и 12 мес

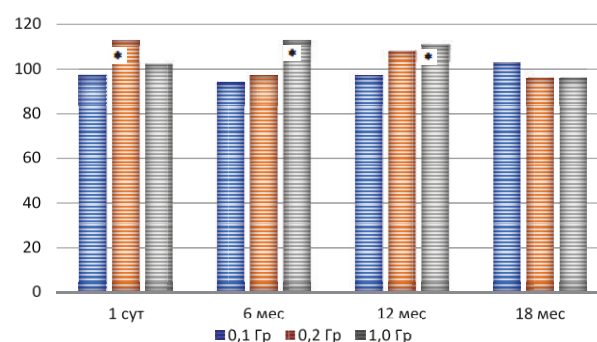


Рис. 9. Динамика изменений содержания ДНК в ядрах нейронов теменной коры после радиационных воздействий в различных дозах с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч. Ось абсцисс – время после облучения; ось ординат – содержание ядерной ДНК в процентах по отношению к контролю.

* – различия с контролем статистически значимы

Fig. 9. Dynamics of changes in the DNA content in the nuclei of neurons of the parietal cortex after exposure to radiation at various doses with an irradiation dose rate of 0.5 Gy/h. Abscissa – time after irradiation; the ordinate axis is the content of nuclear DNA as a percentage in relation to the control.

* – differences with control are statistically significant

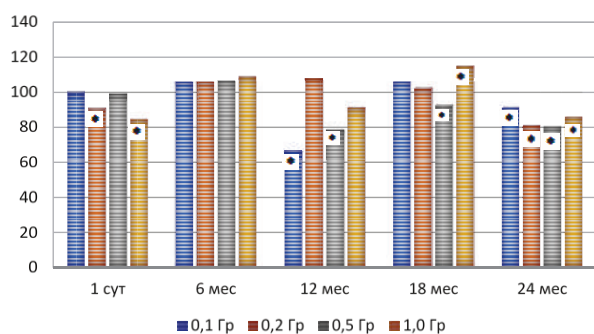


Рис. 10. Динамика изменений содержания ДНК в ядрах грушевидных нейронов мозжечка после радиационных воздействий в разных дозах с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч. По оси абсцисс – время после радиационного воздействия; по оси ординат – содержание ядерной ДНК в процентах к контролю.

* – различия с контролем статистически значимы

Fig. 10. Dynamics of changes in the DNA content in the nuclei of the piriform neurons of the cerebellum after radiation exposure at different doses with an irradiation dose rate of 0.5 Gy/h. On the abscissa – time after radiation exposure; on the ordinate – the content of nuclear DNA as a percentage of the control

* – differences with control are statistically significant

наблюдения. Только при дозе облучения 0,1 Гр площадь ядер через 12 мес наблюдения соответствовала контролю, а через 18 мес уменьшалась. При других дозах облучения площадь ядер через 18 мес не отличалась от контроля. К окончанию эксперимента площадь ядер грушевидных нейронов при дозах облучения 0,1; 0,2 и 1,0 Гр статистически значимо превышала возрастной контроль, а при дозе облучения 0,5 Гр в эти сроки размер ядер был меньше контроля ($p < 0,05$). Из рис. 10 следует, что содержание ДНК в ядрах грушевидных нейронов мозжечка через сутки после облучения в дозах 0,1 и 0,5 Гр соответствовало контролю, а при дозах облучения 0,2 и 1,0 Гр необъяснимо снижалось ($p < 0,05$). Через 6 мес содержание ядерной ДНК независимо от дозы радиационного воздействия практически соответствовало контролю и оставалось на этом уровне при дозах 0,2 и 1,0 Гр и через 12 мес наблюдения. На этот срок при дозах облучения 0,1 и 0,5 Гр содержание ядерной ДНК статистически значимо снижалось. Через 18 мес после начала эксперимента изменения содержания ДНК в ядрах нейронов были неодинаково направлены: при дозах облучения 0,1 и 0,2 Гр показатели практически не отличались, при 0,5 Гр были ниже, а при 1,0 Гр выше показателей контроля. Через 24 мес показатели содержания ядерной ДНК были статистически значимо меньше возрастного контроля (рис. 10).

В целом изменения содержания как ДНК, так и РНК в нейронах головного мозга при изученных режимах радиационного воздействия не имеют дозовой и временной зависимости и носят скорее случайный характер, тем более что амплитуда флуктуации их показателей как правило находится в пределах всего 10 – 20 %.

Заключение

Установлено, что ответ нейронов головного мозга на облучение определяется изменением экспрессии генов, модулирующих внутриклеточные программы трансдукции сигнала [2, 4, 7]. При облучении наблюдаются одно- и двунитевые разрывы ДНК, кластерные повреждения нитей ДНК, модификация оснований, инверсия генов и конформационные модификации ДНК [4]. Регламента-

ция мощности доз радиационного воздействия основывается на экспериментальных исследованиях полноты репарации (ДНК), а также на индукции опухолей у лабораторных животных [3, 6, 16]. В то же время экспериментальные исследования показали некорректность интерпретаций результатов опытов на клеточных культурах для возможной ситуации *in vivo* [17, 18]. Однако эксперименты, прослеживающие изменения содержания нуклеиновых кислот в нейронах головного мозга на всем пострадиационном периоде, достаточно редки [8, 9]. Проведенные нами ранее исследования крыс, подвергнутых ложному облучению на протяжении всей жизни, показали, что возрастная перестройка нейронов головного мозга заключается в изменении соотношения функциональных типов нейронов, изменении их размеров, цитоплазмы, ядра и ядрышка, в увеличении количества деструктивно измененных нервных клеток, а также волнообразных изменениях содержания в нейронах нуклеиновых кислот [8, 9, 14]. Структурно-функциональные изменения нейронов на различных возрастных этапах постнатального онтогенеза необходимо учитывать при оценке радиационно-индуцированных эффектов в головном мозге и сопоставлять результаты исследования облученных и контрольных животных по равнозначным временным параметрам. Данное исследование показало, что у облученных животных на протяжении всего пострадиационного периода происходят волнообразные изменения содержания нуклеиновых кислот в нейронах головного мозга с постепенным снижением показателей к окончанию наблюдения. При этом модификации уровня ядерной ДНК и ядрышковой РНК больше связаны с изменениями размеров ядра и ядрышка, а изменения цитоплазматической РНК, видимо больше связаны с физиологическим состоянием нейронов (покой, возбуждение, торможение).

При увеличении мощности дозы облучения изменения содержания нуклеиновых кислот нейронов головного мозга в отдельные сроки наблюдения имели более выраженный характер, но в целом значимой зависимости изменений от мощности дозы облучения не установлено. Изменения содержания как ДНК, так и РНК не имеют линейной дозовой и временной зависимости, в целом не поддаются биологической интерпретации и имеют скорее случайный характер. Динамика изменений размеров структур нейронов (цитоплазма, ядро, ядрышко) и содержания в них нуклеиновых кислот при радиационных воздействиях колеблется вокруг нормы как правило в пределах 10 – 20 % и скорее имеет характер случайных флуктуаций. В то же время в ряде случаев изменения содержания нуклеиновых кислот являются пограничными, когда уже не норма, но еще и не патология [9, 10, 14]. Вероятно, что при увеличении дозы или мощности дозы облучения изменения уровня нуклеиновых кислот приобретут более однонаправленный характер.

Несмотря на значительное количество работ, описывающих нейроморфологические эквиваленты радиационного поражения головного мозга [12, 14, 19, 20], содержание нуклеиновых кислот в нейронах на протяжении всей жизни после облучения в дозах, не вызывающих детерминированных последствий, остается мало изученным, поэтому сравнить и обсудить приведенные нами данные с другими исследованиями пока не представляется возможным.

Radiation-Induced Changes in Nucleic Acids of Brain Neurons

I. B. Ushakov, V. P. Fyodorov

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

Contact person: Fyodorov Vladimir Petrovich: fedor.vp@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Study of radiation-induced changes in the content of nucleic acids in neurons of the brain after exposure to ionizing radiation in doses of 0.1–1.0 Gy.

Material and methods. The study was carried out in compliance with the rules of bioethics on 240 white outbred male rats at the age of 4 months, by the beginning of the experiment, exposed to a single exposure to γ -radiation of ^{60}Co in doses of 0.1–1.0 Gy. Neuromorphological methods were used to assess morphometric and tinctorial parameters of nerve cells, as well as the dynamics of changes in the content of nucleic acids in neurons during the entire life span of animals. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 6.1 software packages, using parametric criteria.

Results: In control and irradiated animals throughout their life, there are undulating changes in the content of nucleic acids in the neurons of the brain with a gradual decrease in indicators by the end of the experiment. At the same time, changes in the level of DNA in the nuclei and RNA in the nucleoli are usually associated with changes in the size of the structures of their localization, and the RNA content in the cytoplasm is apparently associated with changes in the physiological state of neurons (rest, excitation, inhibition) and the corresponding structural and functional rearrangement of nerve cells. Nucleic acid changes do not have a linear dose and time dependence on the factors investigated. At the end of the experiment, when death of both irradiated and control animals is observed, the content of nucleic acids in neurons is statistically significantly reduced in all groups, and to a greater extent in irradiated animals.

Conclusion: No functionally significant radiation-induced changes in the content and topochemistry of the products of histochemical reactions were revealed in the detection of nucleic acids in the structures of brain neurons. However, in some periods of observation, the content of nucleic acids in neurons in irradiated animal's changes to a greater extent than in animals of age control.

Keywords: radiation, low and moderate doses, brain, neurons, morphometric parameters, RNA, DNA

For citation: Ushakov I.B., Fyodorov V.P. Radiation-Induced Changes in Nucleic Acids of Brain Neurons. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):5-12.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-5-12

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Даренская НГ. Реакция кроветворной системы. В кн.: Радиационная медицина. Под общ. ред. Л.А. Ильина. Т.1. Теоретические основы радиационной медицины. М.: Изд. АТ. 2004. 295-308. [Darenskaja NG. Reaction of the hematopoietic system. In: Radiation Medicine. Edited by Ilyin LA. Vol. 1. Theoretical foundations of radiation medicine. Moscow. 2004. 295-308. (In Russian)].
2. Жижилина ГП. Влияние малых доз низкоинтенсивной ионизирующей радиации на структуру и функции ДНК. Радиационная биология. Радиоэкология. 2011; 51(2):218-28. [Zhizhina GP. Influence of small doses of low-intensity ionizing radiation on the structure and functions of DNA. Radiation Biology. Radioecology. 2011; 51(2): 218-28. (In Russian)].
3. Котеров АН. Малые дозы ионизирующей радиации: подходы к определению диапазона и основные радиобиологические эффекты. В кн.: Радиационная медицина. Под общ. ред. Л.А. Ильина. Т.1. Теоретические основы радиационной медицины. М.: Изд. АТ. 2004. 871-92. [Koterv AN. Small doses of ionizing radiation: approaches to determining the range and main radiobiological effects. In: Radiation Medicine. Edited by L.A. Ilyin. Vol. 1. Theoretical foundations of radiation medicine. Moscow. 2004. 871-92. (In Russian)].
4. Guidaa MS., et al. Thymoquinone Rescues T. Lymphocytes from Gamma Irradiation-Induced Apoptosis and Exhaustion by Modulating Pro-Inflammatory Cytokine Levels and PD-1, Bax, and Bcl-2 Signaling. Cell Physiol Biochem. 2016; 38(2): 786-800.
5. Sankaranarayanan K., Chakraborty R. Ionizing radiation and genetic risks. XIII. Summary and synthesis of papers VI to XII and estimates of genetic risks in the year 2000. Mutat. Res. 2000; 453(2): 183-97.
6. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York. 2008. 17-322.
7. Евдокимовский ЭВ, Абдуллаев СА, Митрошина ИЮ, Губина НЕ. Облучение головного мозга влияет на число копий мтДНК и ее транскриптов в необлученных тканях мышей. В сб. матер. Российской конференции «Актуальные проблемы радиобиологии и астробиологии. Генетические и эпигенетические эффекты ионизирующих излучений». Дубна, ноябрь 2016 г. 2016: 19-20. [Evdokimovskij EV, Abdullaev SA, Mitroshina IYu, Gubina NE The brain irradiation effect on the number of copies of mtDNA and its transcripts in non-irradiated tissues of mice. In: Current problems of radiobiology and astrobiology. Genetic and epigenetic effects of ionizing radiation. Dubna, 2016. 19-20. (In Russian)].
8. Сгибнева НВ, Федоров ВП, Гундарова О.П., Маслов Н.В. Пластичность нейронных сенсомоторной коры в условиях повышенного радиационного фона. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017; 61(1): 20-6. [Sgibneva NV, Fyodorov V P, Gundarova OP, Maslov NV. Plasticity of sensorimotor cortex neurons in conditions of high radiation background. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017; 61(1): 20-6. (In Russian)].
11. Рева АД. Ионизирующие излучения и нейробиология. М.: Атомиздат, 1974. 240 с. [Reva AD. Ionizing radiation and Neurochemistry. Moscow. 1974. 240 p. (In Russian)].
12. Давыдов БИ, Ушаков ИБ. Ионизирующие излучения и мозг: поведенческие и структурно-функциональные паттерны. Итоги науки и техники. Радиационная биология. М.: ВИНТИ. 1987. 336 с. [Davydov BI, Ushakov IB. Ionizing radiation and brain: behavioral and structural-functional patterns. Results of Science and Technology. Radiation Biology. Moscow: VINITI, 1987. 336 p. (In Russian)].
9. Ушаков ИБ, Федоров ВП. Малые радиационные воздействия и мозг. Воронеж: Научная книга, 2015. 536 с. [Ushakov IB, Fyodorov VP. Low radiation impacts and brain. Voronezh. 2015. 536 p. (In Russian)].
10. Ушаков ИБ, Федоров ВП, Сгибнева НВ. Нейроморфологические корреляты мощности дозы радиационного воздействия. Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2019; (4): 59-69. [Ushakov IB., Fyodorov VP., Sgibneva NV. The neuromorphological correlation of radiation dose rate. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2019; (4): 59-69. (In Russian)].
13. Shea SK. A method for in situ cytophotometric estimation of absolute amount of ribonucleic acid using azure B. J. Histochem.

- Cytochem. 1970; 18(2): 143 - 52.
14. Федоров ВП, Петров АВ, Степанян НА. Экологическая нейроморфология. Классификация типовых форм морфологической изменчивости ЦНС при действии антропогенных факторов. Журнал теоретической и практической медицины. 2003;(1): 62–6. [Fyodorov VP, Petrov AV, Stepanyan NA. Ecological geomorphology. Classification of typical forms of morphological variability of the Central nervous system under the action of anthropogenic factors. Journal of Theoretical and Practical Medicine. 2003; (1): 62-6. (In Russian)].
15. Карпов ВН, Ушаков ИБ, Давыдов БИ. Эффективная доза как раздражающее воздействие при фракционированном γ -облучения. Радиобиология. 1990; 30(1):107–12. [Karpov V.N., Ushakov IB., Davydov BI. Effective dose as an irritant in fractionated γ - irradiation. Radiobiology. 1990;30(1):107-12. (In Russian)].
16. Бирюков АП, Котеров АН. Роль радиобиологии при оценке радиационного риска. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2010; (1): 25-30. [Biryukov AP., Koterov AN. The role of radiobiology in the assessment of radiation risk. Medical and Biological Problems of Life. 2010;(1):25–30. In Russian)].
17. Котеров АН. Ограничения при распространении закономерностей для клеток *in vitro* на область радиационной медицины. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009; 54(5):5-14. [Koterov AN. Restrictions on the distribution of laws for cells *in vitro* in the field of radiation medicine. Medical Radiology and Radiation Safety. 2009; 54(5):5-14. (In Russian)].
18. Trott KR, Rosemann M. Molecular mechanisms of radiation carcinogenesis and the linear, nonthreshold dose response model of radiation risk estimation. In: The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health. Ed. by WONUC. Amsterdam – New-York: Elsevier Sciences B.V. 2000: 65-77.
19. Кривицкая ГН и др. Патоморфологические изменения нейронов головного мозга крыс в отдаленном периоде после облучения ионами углерода и гамма-излучением. Радиобиология. 1988; 28(5):681–5. [Krivitskaya GN, et al. Pathomorphological changes in rat brain neurons in the long-term period after exposure to carbon ions and gamma radiation. Radiobiology. 1988;28(5): 681–5. (In Russian)].
20. Солдатова ЛП. Морфологические реакции нервных элементов лимбической области коры мозга на общее рентгеновское облучение. Радиобиология. 1986; 26(1):123-27. [Soldatova LP. Morphological reactions of the nerve elements of the limbic region of the cerebral cortex to general X-ray irradiation. Radiobiology. 1986;26(1):123-27 (In Russian)]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 18.08.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 18.08.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.

В.Г. Барчуков

ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ТРИТИЯ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ И ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Федеральный медицинско-биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Барчуков Валерий Гаврилович: e-mail: barchval@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка соотношения оксида трития (НТО) и его органических соединений (ОСТ) в окружающей среде и в организме для обоснования дифференцированного подхода при расчете дозы внутреннего облучения у персонала, работающего в условиях наличия трития и его соединений в воздухе рабочей зоны.

Материал и методы: Объектом исследования были формы трития НТО и ОСТ, присутствующие в воде, воздухе и организме персонала, работающего в условиях наличия трития и его соединений в воздухе рабочей зоны. Материалом исследований были отобранные образцы воды, воздуха и биологические пробы (моча) персонала. Пробоподготовку отобранного материала проводили по утвержденным методикам, аттестованным в ФГУП «ВНИИФТРИ». Оценка содержания трития в подготовленных образцах осуществляли на жидкостном сцинтилляционном альфа-бета-спектрометре Tri-Carb 3180TR/SL.

Результаты: Установлено, что в окружающей среде (вода и воздух) и в условиях производства (воздух рабочей зоны) тритий в большей степени находится в форме ОСТ, что обуславливает преимущественное его поступление в организм персонала в форме ОСТ. Тремя методами было оценено соотношение форм трития в биологических жидкостях (моча) персонала. Показано, что на ОСТ в организме персонала приходится от 70 % до 90 %. Эти данные свидетельствуют о том, что на ОСТ в организме персонала приходится большая доля, нежели НТО, что определяет необходимость пересмотра оценки дозовых нагрузок на персонал при работе с тритием и его соединениями.

Заключение: С учетом разработанных методов разделения оксида трития и его органических форм к оценке дозы формируемой тритием, следует подходить дифференцированно, учитывая соотношение этих форм в организме конкретного специалиста.

Ключевые слова: радиационная безопасность, тритий, оксид трития, органические соединения трития, соотношения концентраций, вода, воздух, персонал

Для цитирования: Барчуков В.Г. Органические соединения трития в окружающей среде и организме человека. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):13-19.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-13-19

Введение

Развитие атомной энергетики тесно связано с успешным решением ряда важных проблем по обеспечению радиационной безопасности как персонала, так и населения, проживающего в зоне воздействия радиационно-опасных объектов (далее – РОО) [1]. При этом для окружающей среды вообще, и человека в частности, воздействие РОО в повседневной деятельности определяется количественным и качественным составом сбросов и выбросов с этого объекта. Следует отметить, что современные технологии позволяют максимально уловить из выбросов и сбросов радионуклиды, образующиеся в процессе работы РОО. Однако имеющиеся в настоящее время технологии по улавливанию трития являются затратными и по экономическим причинам их применение ограничено.

Увеличение числа АЭС, планируемое развитие термоядерной энергетики и активное использование тритий-содержащих материалов в промышленности обуславливает увеличение числа лиц, которые в силу своих функциональных обязанностей вынуждены работать в производственных условиях, где тритий и его соединения являются одним из вредных производственных факторов. Это в свою очередь определяет необходимость оценки его содержания в производственной среде и поступления в организм человека.

Рассматривая радиотоксичность трития, следует отметить, что он представляет собой радиоактивный изотоп водорода (период полураспада 12,32 лет), и поэтому химически он ведет себя подобно водороду. Другими словами, вступает в те же химические реакции, что и водород, т.е. образует оксиды, органические соединения и т.д., которые вступают в химические и биохимические реакции, в том числе и в организме человека. Будучи излучателем низкоэнергетических электронов (в среднем

5,7 кэВ при максимуме 18,6 кэВ), его внешнее воздействие не является актуальным, и основная доза формируется при попадании внутрь организма с водой, пищей и при вдыхании воздуха [2]. В отличие от внешнего проникающего излучения, такого как рентгеновское и гамма-излучение, внутреннее облучение обусловленное тритием, в зависимости от химических и биохимических структур, в которые он включен, а также от того в каких формах он находится – оксид трития (далее – НТО) и органических соединений трития (далее ОСТ)) в клетке, может привести к неоднородному (гетерогенному) распределению дозы. Это существенно повышает его радиационную опасность.

При рассмотрении биологических и медицинских последствий внутреннего воздействия трития интерес представляют пять его основных химических форм [2]:

1. Оксид трития (далее НТО).
2. Органические соединения трития (ОСТ), включая насыщенные тритием биохимические субстраты (в частности, дезоксирибонуклеиновые кислоты, белки и т.д.) (соединения, где тритий ковалентно соединен с углеродом).
3. Заменяемые (или нестабильные) ОСТ (ОСТ, где тритий с углеродом соединен через кислород, азот, серу и т.д.).
4. Нерастворимые соединения ОСТ.
5. Газообразные соединения ОСТ.

ОСТ является общим понятием, включающим соединения трития, где он имеет прямую ковалентную связь с углеродом и связь с углеродом через кислород, серу, азот и т.д. Особенностью этих связей в первом случае является то, что пока сама биомолекула не трансформируется или не разрушится в результате ферментативной реакции, тритий остается инкорпорированным. Время нахождения этого соединения в клетке зависит от обо-

рота биомолекул: быстрого для молекул, участвующих в энергетическом цикле, и более медленного в случае структурированных молекул или макромолекул, типа молекул ДНК или молекул энергетических ресурсов. Такой тритий в ОСТ получил название незаменимого или стабильного. Во втором случае тритий имеет такую же силу связи с молекулой углерода, как и в молекуле воды, поэтому легко заменяет протий из молекулы воды, образуя НТО. Tritий, присоединенный к атому кислорода, серы, азота или фосфора легко заменяется водородом в воде. Рядом авторов [3–5] такой тритий не рассматривается в качестве ОСТ или специально квалифицируется как заменяемый ОСТ [6], а в растворах он находится в равновесном состоянии с НТО и обладает его свойствами выведения. Однако так как он включен в органические молекулы, то при распаде приносит больше разрушений, нежели НТО, который в клетке, как отмечено, распределяется равномерно.

В настоящее время пока нет устоявшегося мнения о том, в каких формах тритий находится в организме человека. Наиболее часто встречаются публикации о том, что тритий в организме находится в виде НТО и только 3 % поступившего в организм трития в форме НТО трансформируется в стабильный ОСТ. Этой точки зрения придерживается и МКРЗ [2]. Однако в ряде публикаций [7, 8] отмечается, что если тритий поступает в организм в виде ОСТ, то доза может формироваться до 90 % за счет ОСТ. МКРЗ, обобщая эти данные, придерживается мнения, что только 50 % этих соединений трансформируются в тканях, а 50 % выводятся в виде НТО [9, 10].

Таким образом, в настоящее время еще недостаточно изучена роль ОСТ в формировании дозы облучения человека. Имеющиеся литературные данные обуславливают необходимость оценки соотношения НТО и ОСТ как в окружающей среде, включая и производство, так и в организме персонала. Это в свою очередь определило необходимость разработки методического подхода, позволяющего определить соотношение НТО и ОСТ в пробах [11, 12].

Целью настоящих исследований стала оценка соотношения соединений трития, находящихся в окружающей среде, включая производственную площадку РОО и в организме работающего в этой среде персонала, что позволяет по новому подойти к пониманию формирования дозовой нагрузки от трития.

Материалы и методы исследования

Важным элементом успешного достижения поставленной цели является разработка адекватного методического аппарата, где основное внимание должно быть уделено разделению НТО и ОСТ. До настоящего времени все дозиметрические исследования проводятся из расчета, что тритий присутствует в организме только в виде НТО, эффективный период полувыведения которого принят равным 10 сут (для взрослого) [13]. Позднее в литературе были опубликованы данные о том, что пренебрежение ОСТ при дозиметрических расчетах, т. е. проведение расчетов по моделям, основанным только на характеристиках обменного трития, может приводить к недооценке дозы [14]. Это в первую очередь связано с тем, что стабильный ОСТ дольше удерживается в организме (у взрослых эффективный период полувыведения составляет 40 сут), а во-вторых его относительная биологическая эффективность (далее – ОБЭ) существенно выше, чем у НТО [15].

В настоящее время очень немногие страны, в частности Франция, осуществляют измерение ОСТ [16]. Получаемые научные данные свидетельствуют о том, что его

анализ должен стать частью регулярного мониторинга в ближайшие несколько лет [17]. Так, материалы Института ядерной и радиационной безопасности Франции (IRSN) убедительно показывают, что мониторинг трития в окружающей среде и на протяжении всей пищевой корзины с использованием признанных научным сообществом методов контроля, должен быть увеличен [17].

Исходя из изложенного выше очевидно, что необходимо концептуально изменить подход по оценке дозы от трития и его соединений, взяв за основу оценку эффективной дозы в зависимости от форм трития, поступающих и содержащихся в организме. Причем наиболее актуальна проблема на производствах, где персонал в силу технологических особенностей вынужден работать с тритием и его соединениями. В связи с этим в настоящее время задачей номер один является разработка подходов по определению форм трития, поступающих в организм персонала из воздуха рабочей зоны и с водой, как основными источниками поступления трития и его соединений в производственных условиях.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что в воде тритий может быть представлен как в виде оксида НТО, так и в виде различных соединений (в гумусе, бактериях, в аэрозолях, карбонатах и различных органических молекулах). В воздухе тритий может быть представлен в газообразном виде простых соединений (T_2 , НТ), в виде органических соединений (метан и т. д.), а во влаге воздуха – в виде оксида или в связанном виде на аэрозолях, бактериях, карбонатах, органических молекулах.

Как отмечено выше, для оценки вклада соединений трития в суммарную активность трития в исследуемом объекте необходимо разделить ОСТ и НТО. Для определения ОСТ широкое распространение получила хромато-масс-спектрометрия, сочетающая такой способ разделения смесей, как хроматография в сочетании с одним из наиболее информативных методов определения структуры органических соединений – масс-спектрометрией. Однако основным его недостатком является трудоемкость и невозможность выделить НТО из анализируемого образца. Современные мембранные технологии позволили совершенствовать методологию разделения НТО от других соединений трития, содержащихся в воде.

Нами для разделения ОСТ и НТО использована последовательная двухкаскадная фильтрация проб при использовании угольного фильтра типа «Барьер», задерживающего частицы размером более 1 мкм, и мембранного, обратногоосмотического фильтра TiM 1.OOC, задерживающего наночастицы размером более 0,1 нм. При этом следует отметить, что из соединений трития в жидком состоянии размер менее 0,1 нм имеет только молекула НТО. Молекулы ОСТ имеют размеры более 0,1 нм [18]. Последовательная каскадная фильтрация для выделения ОСТ была использована впервые, хотя сам принцип применяется в медицине (разделение крови) и гидрогеологии (разделение органических веществ — метод Б. Дюпре), то есть известен достаточно давно. На основе этого принципа разделения была разработана и аттестована методика определения объемной активности органических и неорганических соединений трития в водных объектах методом жидкосцинтилляционной спектроскопии [11].

Как отмечено выше, ведущим фактором в формировании дозы от трития и его соединений у персонала является их содержание в воздухе, где в отличие от воды тритий может присутствовать в газообразной форме в виде НТО и ОСТ. Для дифференцированной оценки содержания трития (в газообразной форме, НТО и ОСТ) в

воздухе был применен двухэтапный подход. На первом этапе разделили газообразный тритий от НТО и ОСТ. С этой целью для отбора проб воздуха в настоящее время широкое распространение получил метод барботирования, реализованный в расходомере-пробоотборнике трития и углерода-14 TASC-HT-НТО-С14 [19], позволяющий выделить тритий, находящийся в газообразном соединении (НТ, Т₂, СН₂Т, и т.д.), от трития, находящегося в соединениях НТО и ОСТ. На втором этапе для разделения НТО и ОСТ был использован описанной выше принцип двухкаскадной фильтрации проб. На основе этих подходов была разработана и аттестована методика определения объемной активности трития и его соединений в воздухе [12].

Чтобы оценить содержание трития в организме человека, в настоящее время принято исследовать биологические жидкости. Наиболее удобно с этой целью использовать мочу персонала [20]. Для определения соотношения форм трития, присутствующих в организме персонала было использовано три подхода, методически отличающихся друг от друга, но направленных на исследования соотношения форм трития (НТО и ОСТ) в организме.

Для разделения присутствующих в организме форм трития был использован принцип разделения компонентов мочи с использованием мембранного, обратноосмотического фильтра ТиМ 1.ООС, задерживающего наночастицы размером более 0,1 нм. Чтобы фильтр не забивался, мочу предварительно разбавляли в 5 раз дистиллированной водой с содержанием трития не более 2 – 5 Бк/кг. Перед фильтрацией и после фильтрации (фильтрат) объемную активность трития во всех пробах определяли методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии с помощью жидкостного сцинтилляционного альфа-бета спектрометра Tri-Carb 3180TR/SL [21].

Так как разбавление образцов мочи может внести определенную погрешность в соотношение форм трития, процедура разбавления была заменена разделением крупных частиц (лейкоциты, эритроциты, соли, крупные белки и т.д.) и молекулярных форм ОСТ на роторном испарителе Heidolph Hei VAP Precision ML/G3B. Достоинством данного испарителя являются специальные программы дистилляции, которые позволяют проводить автоматический поиск нескольких точек кипения для многокомпонентных систем. Обновленный вакуумный контроллер с внешним вакуумным сенсором обеспечивает высокий уровень точности. Полученный таким образом кубовый осадок содержит в основном тритий, находящийся в крупных органических соединениях или в клетках, а дистиллят содержит оксид трития, а также стабильные и нестабильные органические соединения трития, имеющие размеры молекул, позволяющие им переходить в дистиллят.

Извлечения трития из кубового осадка осуществлялось на приборе Pyrolyser-6 Trio в соответствии с руководством пользователя [22]. Разделение НТО и ОСТ в дистилляте осуществляли по методике [11]. Объемную активность трития во всех пробах определяли методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии с помощью жидкостного сцинтилляционного альфа-бета спектрометра Tri-Carb 3180TR/SL.

Третьим подходом в оценке соотношения форм трития, содержащегося в моче персонала, стал анализ выведения соединений трития из организма за время отпуска, т.е. за тот временной промежуток, когда специалист не сталкивался с факторами производственной среды. С этой целью перед уходом в отпуск и в первого дня до начала работы после отпуска измеряли объемную актив-

ность трития в моче. Зная время отпуска, уровень трития в моче до и после отпуска с учетом принятой МКРЗ моделью кинетики соединений трития можно рассчитать соотношение НТО и ОСТ в организме работника. В настоящем исследовании расчет проведен в предположении, что в организме работника тритий находится в форме НТО и ОСТ. Значения удельной активности трития в моче работника перед уходом и по возвращении из отпуска (А₁ и А₂ соответственно) ее можно представить в виде:

$$A_1 = A_1^{\text{НТО}} + A_1^{\text{ОСТ}}, \quad (1)$$

$$A_2 = A_2^{\text{НТО}} + A_2^{\text{ОСТ}}, \quad (2)$$

где А₁^{НТО}, А₁^{ОСТ}, А₂^{НТО} и А₂^{ОСТ} – удельные активности НТО и ОСТ в моче работника перед уходом в отпуск и по возвращении из отпуска, соответственно.

Изменение удельной активности соединения трития в моче за период t (сут) нахождения работника в отпуске описывается уравнением:

$$A_2 = A_1 \cdot 2^{-\frac{t}{t_{1/2}}}, \quad (3)$$

где t_{1/2} – период полувыведения данного соединения, сут.

Согласно модели МКРЗ период полувыведения (t_{1/2}) для НТО равен 10 сут, а для ОСТ – 40 сут. Следует отметить, что к ОСТ, выводимым с периодом полувыведения 40 сут, отнесены стабильные формы ОСТ.

С учетом (3) преобразуем (2) в виде:

$$A_2 = A_1^{\text{НТО}} \cdot 2^{-\frac{t}{10}} + A_1^{\text{ОСТ}} \cdot 2^{-\frac{t}{40}}, \quad (4)$$

Из уравнений (1) и (4) получим систему уравнений:

$$\begin{cases} A_1 = A_1^{\text{НТО}} + A_1^{\text{ОСТ}} \\ A_2 = A_1^{\text{НТО}} \cdot 2^{-\frac{t}{10}} + A_1^{\text{ОСТ}} \cdot 2^{-\frac{t}{40}} \end{cases}, \quad (5)$$

Решение этой системы уравнений для каждого работника позволяет рассчитать содержание трития в форме НТО и ОСТ в его организме перед уходом в отпуск и, следовательно, оценить соотношение НТО, включая и нестабильные формы ОСТ (третий с углеродом соединен через кислород, азот, серу и т.д.), и стабильных форм ОСТ (третий ковалентно соединен с углеродом):

$$A_1^{\text{ОСТ}} = \frac{A_2 - A_1 \cdot 2^{-\frac{t}{10}}}{2^{-\frac{t}{40}} - 2^{-\frac{t}{10}}}, \quad (6)$$

$$A_1^{\text{НТО}} = A_1 - A_1^{\text{ОСТ}}, \quad (7)$$

Расчет средней по выборке и средней квадратичной рассчитывали методом одномерной вариационной статистики в программе Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Проведен ряд исследований по оценке соотношения соединений трития в объектах окружающей среды (вода и воздух, включая воздух рабочей зоны нескольких производств, где вследствие технологических особенностей возможно присутствие трития и его соединений), а также соотношение НТО и ОСТ в организме персонала этих производств.

Отбор проб воды осуществлялся в соответствии с ГОСТ 31861-2012 [23]. Образцы воды отбирали из скважин и водоемов, расположенных на территории РОО

Таблица 1

Соотношение соединений трития в пробах воды, взятых в районе расположения предприятий ГК Росатом

The ratio of tritium compounds in water probes taken in the area of the enterprises of the Rosatom State Corporation enterprise

№ п/п	Место отбора пробы	Содержание НТО в пробе, %	Содержание ОСТ в пробе, %
1	Скважина 005 (под хранилищем РАО (ФЭИ))	2	98
2	Скважина 144 (в 100 м от хранилища РАО (ФЭИ))	36	64
3	Поверхностная вода из р.Саровка	27	73
4	Оз. Удомля, д. Ряд (КалнАЭС)	6	94
5	Скважина 21 (КалнАЭС)	9	91
6	Шламоотвал (БалАЭС)	13	87
7	Пруд-охладитель (БалАЭС)	12	88

и в зоне их наблюдения. Пробоподготовку и анализ счетных образцов осуществляли по методике [11]. В результате проведенных исследований были получены соотношения НТО и ОСТ, представленные в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в исследованных пробах воды преобладает ОСТ (от 64 % до 98 %).

Как отмечено выше, ведущим фактором в формировании дозы от трития и его соединений у персонала является их содержание в воздухе рабочей зоны, где в отличие от воды тритий в организм может поступать в газообразной форме, а также с влагой воздуха в виде НТО и ОСТ. Для того чтобы понять в каких формах тритий поступает в организм персонала, необходимо было оценить соотношение этих трех форм в воздухе рабочей зоны. Используя методику [12], нами были проведены исследования соотношения НТО и ОСТ в воздухе населенных пунктах, расположенных в зоне наблюдения (далее ЗН) РОО и на промплощадке этого предприятия. В результате проведенных исследований

были получены данные о соотношениях соединений трития, представленные в табл. 2

Анализ соотношения форм трития на промплощадке и в ЗН свидетельствует о том, что в ЗН трития в газообразной форме в долевого соотношении больше, чем на промплощадке. Это связано с тем, что тритий, образующийся в первом контуре на АЭС с реактором ВВЭР-1000, вследствие ядерной реакции и борного регулирования поступает в воздух гермооболочки реакторного зала и через вентиляционные системы выбрасывается в атмосферу. Населенные пункты п. Натальино и с. Матвеевка находятся на расстоянии оседания факела из вентиляционной трубы. Поселок Широкий Буерак находится на расстоянии в 2 раза дальше, чем два первых населенных пункта. В этом причина меньшего содержания трития в газообразной форме и больше в НТО и ОСТ. Как видно из табл. 2 также особенностью соотношений форм трития в ЗН является то, что доли НТО и ОСТ равны. Этот говорит о том, что проходит столько времени, которого

Таблица 2

Соотношение трития и его соединений в воздухе рабочей зоны на предприятии ГК Росатом и в воздухе рядом расположенных населенных пунктов

The ratio of tritium and its compounds in the air of the working area at the enterprise of State Corporation Rosatom and in the air of nearby settlements

№ п/п	Место отбора пробы		Соотношения трития и его соединений в пробе, %		
			Тритий (газ)	НТО	ОСТ
1	АЭС с реактором ВВЭР-1000	Машинный зал	8	18	74
2		Реакторный зал	21	32	47
3		Помещения спецкорпуса (прачечная)	6	63	31
4		Брызгальный бассейн	0	50	50
5	Населенный пункт в ЗН АЭС с реактором ВВЭР-1000)	п. Натальино	40	30	30
6		с. Матвеевка	44	28	28
7		п. Широкий Буерак	34	33	33

Таблица 3

Соотношение форм трития в биологической жидкости (моча) персонала, работающего в условиях присутствия в воздухе рабочей зоны трития и его соединений

The ratio of forms of tritium in biological fluid (urine) personnel, working in the conditions of presence in the air of the working area of tritium and its compounds

№ п/п	Разделение соединений трития методом фильтрации		Разделение соединений трития методом испарения		
	НТО	ОСТ	НТО	ОСТ _{куб}	ОСТ _{фильтрат}
1	1	99	1	39	60
2	1	99	1	16	83
3	11	89	9	8	83
4	1	99	1	14	85
5	6	94	5	9	86
6	15	85	10	3	87
7	12	88	8	7	85
8	4	96	3	9	88
9	1	99	4	8	88
10	4	96	5	10	85
M±σ	5,6 ± 5,3	94,4 ± 5,3	4,7 ± 3,4	12,3 ± 10,1	83,0 ± 25,3

хватает только на то, чтобы произошел изотопный обмен между тритием в газообразном состоянии и протием воды, а также протием в соединениях с молекулами азота, кислорода, серы и т.д., содержащихся в органических соединениях влаги воздуха.

На промплощадке картина соотношения НТО и ОСТ другая. Наибольшее содержание газообразного трития содержится в воздухе реакторного зала, что понятно, так как его источником является реактор. Однако его объемная активность в два раза меньше, чем в населенных пунктах. Это связано, скорее всего, с тем, что забор воздуха в реакторном зале осуществляли при остановленном реакторе во время его перезагрузки, когда образование трития минимально и в реакторный зал можно войти только тогда, когда реактор остановлен. В остальных помещениях АЭС содержание газообразного трития минимально, что связано с эффективной работой вентиляционных систем, которые позволяют минимизировать поступление трития в рабочие помещения АЭС. Если рассматривать соотношения НТО и ОСТ на промплощадке, то видно, что соотношение ОСТ колеблется от 31 % до 74 %.

На основе данных о соотношениях форм трития в воде и воздухе рабочей зоны (основные пути поступления трития в организм персонала) показано, что значимый вклад поступления трития в организм вносит ОСТ. В связи с этим, следовало понять, в каких формах тритий находится в организме персонала, который на протяжении своей профессиональной деятельности работает в условиях наличия трития в воздухе рабочей зоны. С этой целью нами был осуществлен отбор проб мочи у персонала, работающего в условиях присутствия в воздухе рабочей зоны трития и его соединений.

Анализ соотношений НТО и ОСТ осуществляли как описано в разделе «материал и методы» исследования. По 100 мл отобранной мочи брали на пробоподготовку методом фильтрации, а пробоподготовку оставшегося объема осуществляли на роторном испарителе. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Данные полученные методом фильтрации, свидетельствуют о том, что около 5 % трития в организме содержится в форме НТО. Примерно такое же соотношение было получено и при пробоподготовке методом испарения. Расхождение в этом показателе было не более 1 %.

Для исследования соотношения форм трития в организме персонала, как описано выше, также был использован метод расчета выведения трития из организма персонала за время его отпуска, т.е. за время, когда специалист не сталкивался с вредными профессиональными факторами (трением). С целью получения необходимых данных для расчета у персонала перед убытием в отпуск и в первый день после отпуска исследовали содержание трития в моче [20]. Зная эти показатели и продолжительность в отпуска, осуществляли расчет соотношения форм трития (НТО и ОСТ), которое было у специалиста перед убытием в отпуск. В исследование было взято 20 работников, которые в соответствии с должностными обязанностями периодически посещали помещения, где в воздухе рабочей зоны присутствовал тритий и его соединения. Также была оценено выведение трития за время отпуска у 21 работника, которые все рабочее время в соответствии со своими функциональными обязанностями находились на рабочих местах, где в воздухе рабочей зоны присутствовал тритий и его соединения. В результате расчета оказалось, что у работников первой группы выведение соединений трития соответствовало принятой в настоящее время модели, т.е. в форме стабильного ОСТ у них было не более 6 %. У специалистов второй группы выведение соединений трития не соответствовало этой модели. У этих работников по расчетным данным перед убытием в отпуск трития в форме стабильного ОСТ было в организме от 10 до 97 %. Полученные данные о соотношении форм трития в организме персонала в группе, не соответствующей принятой модели представлены в табл. 4

Полученные результаты этого эксперимента свидетельствуют о том, что у работников, длительно работающих в условиях поступления трития и его соединений в организм, 39 % трития находится в форме стабильного ОСТ.

Таблица 4

Соотношение форм трития в организме работников, у которых имело место его несоответствие принятой модели
The ratio of forms of tritium in the body of workers, who had a discrepancy with adopted model

№ п/п	НТО, %	ОСТ, %
1	85	15
2	70	30
3	58	42
4	90	10
5	78	22
6	76	24
7	85	15
8	3	97
9	14	86
10	29	71
11	81	19
12	69	31
13	65	35
14	37	63
15	59	41
16	74	25
17	77	23
18	56	44
19	70	30
20	41	59
21	70	30
M±σ	61,3 ± 23,7	38,7 ± 23,8

Заключение

Обобщая полученные данные следует заключить, что в окружающей среде и в условиях производства тритий в большей степени находится в форме ОСТ. Необходимо отметить, что каждая среда присутствия трития имеет особенности в соотношениях НТО и ОСТ. В воде отмечается закономерность роста ОСТ со снижением скорости обмена воды, что обусловлено достаточным временем для изотопного обмена и включения трития в органические соединения (гумус, карбонаты, бактерии и т.д.). В воздухе рабочей зоны также отмечается преобладание ОСТ. Таким образом, видно, что в организм персонала тритий поступает преобладающе в форме ОСТ. Исходя из этого, по-прежнему актуальным является вопрос – если в организм тритий поступает преимущественно в форме ОСТ, то в каких формах тритий находится в организме персонала?

Проведенные исследования показали, что в организме персонала также преобладает ОСТ. Анализируя данные по соотношению НТО и ОСТ в организме, полученные методами фильтрации и перегонки биосубстрата (моча), можно видеть, что на долю ОСТ (сумма стабильного и нестабильного) приходится более 90 %. Расчетный метод, основанный на оценке выведения трития, показал, что в организме персонала, постоянно работающего в условиях

присутствия в воздухе рабочей зоны трития и его соединений, вклад стабильного ОСТ составляет около 39 %.

Сравнивая эти результаты с таковыми, полученными методами фильтрации и выпаривания, следует отметить, что 39 % – это только доля стабильных форм ОСТ, т.е. те формы, которые имеют период полувыведения 40 сут. По имеющимся литературным данным [2], НТО и нестабильные ОСТ, имеющие период полувыведения 10 сут, находятся в равновесном состоянии. Таким образом, их вклад в баланс трития будет по 30 % от каждой формы. Суммируя 39 % ОСТ стабильного и 30 % ОСТ нестабильного, получается, что в организме персонала, длительно работающего в условиях воздействия трития и его соединений, почти 70% находится в форме ОСТ.

Сравнивая данные, полученные тремя разными методами, видно, что в организме персонала, длительно, работающего в условиях присутствия в воздухе рабочей зоны трития и его соединений, на ОСТ приходится большая доля, нежели НТО, что определяет необходимость пересмотра оценки дозовых нагрузок на персонал при работе с тритием и его соединениями. С учетом разработанных методов разделения оксида трития и его органических форм, к оценке формируемой тритием дозы, следует подходить дифференцированно, учитывая соотношение этих форм в организме конкретного работника.

Tritium Organic Compounds in the Environment and Human Organism

V.G.Barchukov

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

Contact person: Bashkov Andrey Nikolaevich: abashkov@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the ratio of tritium oxide and tritium organic compounds in the environment and in the body in order to justify the graded approach when calculating the dose for the personnel working in the presence of tritium and its compounds in the air of the working area.

Material and methods: The study covered the forms of tritium (HTO and OBT) in water, air and bodies of the personnel working under conditions of the presence of tritium and its compounds in the air of the working area. Samples of water, air and biological assays (urine) of the personnel were collected for the study. Sample preparation of the collected material was carried out according to the approved methods certified by the Federal State Unitary Enterprise "VNIIFTRI". The liquid scintillation alpha-beta spectrometer Tri-Carb 3180TR/SL was used when estimating tritium concentrations in the preformed samples.

Results: It has been established that in the environment (water and air) and under the industrial conditions (air of the working area), tritium is to a greater extent in the form of OBT, which determines its predominant intake into the body of the personnel in the form of OBT. The ratio of tritium forms in biological fluids (urine) of the personnel was estimated using three methods. It was shown that OBT in the body of the personnel accounted for 70 to 90 %. These data indicate that OBT in the body of the personnel accounts for a larger share in comparison with HTO, therefore, the dose assessments of the personnel when working with tritium and its compounds should be revised.

Conclusion: Taking into account the developed methods for the separation of tritium oxide and its organic forms, the assessment of the dose induced by tritium exposure should be performed gradually, taking into account the ratio of these forms in the body of the particular worker.

Keywords: radiation safety, tritium, tritium oxide, organically bound tritium compounds, HTO/OBT ratio, water, air, personnel

For citation: Barchukov V.G. Tritium Organic Compounds in the Environment and Human Organism. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):13-19.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-13-19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кочетков ОА, Монастырская СГ, Кабанов ДИ Проблемы нормирования техногенного трития (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9(4): 815 – 819 [Kochetkov OA, Monastyrskaya SG, Kabanov DI Problems of anthropogenic tritium limitation (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013; 9(4): 815 – 819 (In Russian)].
2. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2016 Report. Report to the General Assembly. Annex C. Biological effects of selected internal emitters —Tritium. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations, New York, 2016.
3. Diabate S, Strack S. Organically bound tritium. Health Phys, 1993, 65(6): 698-712
4. Rochalska M, Szot Z. The incorporation of organically-bound tritium of food into some organs of the rat. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med, 1977, 31(4): 391-5
5. Saito M, Ishida MR, Travis CC. Dose-modification factor for accumulated dose to cell nucleus due to protein-bound ³H. Health Phys 1989, 56(6): 869-74
6. Kim SB, Baglan N, Davis PA. Current understanding of organically bound tritium (OBT) in the environment. J Environ Radioact 2013; 126: 83-91
7. Balonov MI Tritium dosimetry and standardization. Energoat-

- omizdat 1983.
8. Balonov MI, Muksinova KN, Mushkacheva GS. Tritium radiobiological effects in mammals: review of experiments of the last decade in Russia. *Health Phys.* 1993; 65(6): 713-26.
 9. ICRP. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 1. ICRP Publication 56. *Annals of the ICRP*, 1990; 20(2).
 10. ICRP. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. Ingestion dose coefficients. ICRP Publication 67. *Annals of the ICRP*. 1993; 23(3-4).
 11. Методические указания по методам контроля. МУК 4.3. 044-2012. Методика определения объемной активности органических и неорганических соединений трития в водных объектах методом жидкостинтиляционной спектрометрии. Аттестована ФГУП «ВНИИФТРИ». Свидетельство об аттестации методики радиационного контроля №40090.2В370 от 20 марта 2012 года. (In Russian).
 12. МУК Методика определения концентрации органических и неорганических соединений трития в воздухе окружающей среды и производственных помещений МУК 4.3.047-2017. Методика аттестована ФГУП «ВНИИФТРИ». Свидетельство об аттестации № 45063.16326/ RA. RU. 311243-2015 от 5 мая 2016 года. (In Russian).
 13. ICRP. Limits for intakes of radionuclides by workers. ICRP Publication 30 (Part 3). *Ann ICRP*, 1981; 6 (2-3).
 14. ICRP, 2016. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2. ICRP Publication 134. *Ann. ICRP*, 2016; 45(3/4), 1-352.
 15. Воробьева НЮ, Кочетков ОА, Пустовалова МВ и др. Сравнительные исследования образования фокусов γ H2AX в мезенхимных стволовых клетках человека при воздействии ^3H -тимидина, оксида трития и рентгеновского излучения. *Клеточные технологии в биологии и медицине*, 2018;(3):205-8. [Vorobyeva NYu, Kochetkov OA, Pustovalova MV, Grehova AK, Blohina TM, Yashkina EI, et al. Comparative study of γ H2AX foci formation in human mesenchymal stem cells exposed to ^3H -thymidine, tritium oxide and X-rays. *Cell Technologies in Biology and Medicine*. 2018;3:205-8. (In Russian).]
 16. Pointurier F, Baglan N, Alanic G, Chiappini R. Determination of organically bound tritium background level in biological samples from a wide area in the south-west of France. *J Environ Radioactivity*. 2003; 68:171-189.
 17. Baglan N, Kim SB, Cossonnet C, Croudace IW, Fournier M, Galeriu D. et al. Organically bound tritium (OBT) behaviour and analysis: outcomes of the seminar held in Balaruc-les-Bains in May 2012. *Radioprotection* 2013; 48(1):127-44
 18. Кабанов ДИ, Кочетков ОА, Фомин ГВ, Вайзер ВИ, Веселов ВМ. К обоснованию контроля органически связанного трития в окружающей среде ядерных установок. *Вопросы атомной науки и техники. Сер. Термоядерный синтез*, 2012; (1):17-22. [Kabanov DI, Kochetkov OA, Fomin GV, Vaizer VI, Veselov VM To justification of organically bound tritium monitoring in nuclear facilities environment. *Problems of atomic science and technology Series thermonuclear fusion*. 2012; (1):17-22. DOI: 10.21517/0202-3822-2012-35-1-17-22 (In Russian).]
 19. Методика МТ 1.2.1.15.002.0238-2014 «Выполнение измерений при радиационном контроле трития и углерода-14 в помещениях АЭС с применением расходомера-пробоотборника TASC-НТ-НТО-С14 (МВК). Аттестована ФГУП «ВНИИФТРИ». Свидетельство об аттестации №40063.4Д199/01.00294-2010 от 14 мая 2014 года. Зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по ОЕИ № Ф.1.40.2014.18213 (In Russian).
 20. Тритий и его соединения. Контроль величины индивидуальной эффективной дозы внутреннего облучения при поступлении в организм человека. (In Russian).
 21. Руководство пользования прибором Tri-Carb 3180 TR/SL.
 22. Руководство пользования прибором Pyrolyser-6 Trio
 23. Межгосударственный стандарт ГОСТ 31861-2012. «Вода Общие требования к отбору проб». 2014 г.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с участием одного автора.

Поступила: 29.09.2020. Принята к публикации: 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with single author.

Article received: 29.09.2020. Accepted for publication: 23.12.2020.

А.В. Симаков, Ю.В. Абрамов, Н.Л. Проскурякова, О.В. Исаев, Т.М. Алферова

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УСТАНОВЛЕНИЮ КОНТРОЛЬНЫХ УРОВНЕЙ ПАРАМЕТРОВ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ И ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА

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

Контактное лицо: Абрамов Юрий Викторович: abramov-1948@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Обоснование методических подходов при установлении контрольных уровней (КУ) параметров радиационной обстановки на рабочих местах персонала и доз облучения.

Результаты: Представлены методические подходы к установлению следующих видов КУ:

- максимально возможные КУ, устанавливаемые из условия гарантированного не превышения допустимых значений параметров радиационной обстановки и пределов доз облучения;
- КУ, устанавливаемые из условия закрепления достигнутых значений параметров радиационной обстановки на уровне ниже допустимых значений;
- КУ, превышающие допустимые значения параметров радиационной обстановки и устанавливаемые в тех случаях, когда время радиационного воздействия мало, а снижение существующих уровней связано со значительными трудо- и дозозатратами.

Нормативные документы системы санитарно-эпидемиологического нормирования требуют установления на радиационных объектах КУ для всех контролируемых параметров с целью оперативного контроля за радиационной обстановкой, предотвращения превышения основных пределов доз персонала и населения, закрепления достигнутого уровня радиационной безопасности и обеспечения дальнейшего снижения уровней облучения персонала и населения. При этом интерпретация результатов радиационного контроля должна осуществляться с учётом неопределённости результата измерения параметров радиационной обстановки и доз облучения.

Ключевые слова: *контрольный уровень, предел дозы, персонал, неопределённость результатов измерения*

Для цитирования: Симаков А.В., Абрамов Ю.В., Проскурякова Н.Л., Исаев О.В., Алферова Т.М. Методические подходы к установлению контрольных уровней параметров радиационной обстановки и доз облучения персонала. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):20-24

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-20-24

Введение

Контроль радиационной обстановки на предприятии проводится в целях подтверждения соблюдения норм и правил радиационной безопасности, а также оценки воздействия радиационных факторов на персонал и население [1 – 3].

Действующие нормативные документы по организации радиационного контроля в организациях, проводящих работы с техногенными источниками излучения, требуют установления контрольных уровней (КУ) значений радиационных параметров [1, 2]. При установлении КУ следует исходить из принципа оптимизации с учётом:

- неравномерности радиационного воздействия во времени;
- целесообразности сохранения уже достигнутого уровня радиационного воздействия на данном объекте ниже допустимого;
- эффективности мероприятий по улучшению радиационной обстановки.

Перечень и числовые значения КУ устанавливаются администрацией радиационного объекта в соответствии с условиями работы и согласовываются с органами исполнительной власти, уполномоченными осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Результаты радиационного контроля подлежат сравнению с установленными значениями КУ. В случае выявления превышений установленных значений КУ ситуация должна анализироваться администрацией объекта, и причины, вызвавшие такие превышения, должны устраняться.

В реальных производственных условиях для решения задач управления радиационной безопасностью персонала [4] и оперативного контроля за радиационной обстановкой на радиационных объектах могут устанавливаться следующие виды КУ:

- максимально возможные КУ, устанавливаемые из условия гарантированного не превышения допустимых значений параметров радиационной обстановки и пределов доз облучения;
- КУ, устанавливаемые из условия закрепления достигнутых значений параметров радиационной обстановки на уровне ниже допустимых значений;
- КУ, превышающие допустимые значения параметров радиационной обстановки, могут устанавливаться в тех случаях, когда время радиационного воздействия мало, а снижение существующих уровней связано со значительными трудо- и дозозатратами.

Установление максимально возможных КУ

Учёт неопределённости

Современные документы по организации системы радиационного контроля требуют учёта неопределённости результата измерения при интерпретации полученных результатов контроля.

То же относится и к процедуре установления КУ. В частности, МУ 2.6.5.028-2016 [5] в п. 8.1.2. требуют: «При установлении контрольных уровней учитывается... возможная погрешность методов контроля». Такое требование представляется совершенно логичным, поскольку обеспечивает не превышение установленных допустимых значений параметров радиационной обстановки и дозовых пределов.

Максимально возможные значения КУ следует устанавливать на срок не более 2 лет для следующих радиационных объектов (РО) или их отдельных технологических участков:

- введенных в эксплуатацию новых РО;
- после перепрофилирования РО, их реконструкции

и/или переходе на новые технологии и на сырьё с другими радиационными характеристиками;

- РО на период эксплуатации после имевших место радиационных аварий и ликвидации их последствий.

Общее требование учёта неопределённости измерения действующего радиационного фактора можно записать следующим образом:

$$КУ_F + U \leq ДУ_F, \quad (1)$$

где $КУ_F$ – максимальное значение контрольного уровня для радиационного фактора F ; U – неопределённость измерения значения радиационного фактора F ; $ДУ_F$ – допустимое значение этого фактора.

Та же формула может быть записана в следующем виде (2):

$$КУ_F \leq ДУ_F / (1 + \theta), \quad (2)$$

где $КУ_F$ – максимальное значение контрольного уровня для радиационного фактора F ; θ – относительная неопределённость измерения значения радиационного фактора F , равная $U/KУ_F$; $ДУ_F$ – допустимое значение этого фактора.

В радиационном контроле неопределённость измерений оценивается как интервал вокруг измеренного значения величины, внутри которого с заданной вероятностью 0,95 находится действительное значение измеряемой величины.

Допустимые значения для основных действующих радиационных факторов приведены в [1]. Основная проблема при принятии значений $КУ$ связана с оценкой неопределённости данных радиационного контроля.

Неопределённость результатов контроля обусловлена:

- вероятностным характером радиоактивного распада;
- собственной погрешностью средства измерения;
- зависимостью чувствительности средства измерения от энергии и угла падения излучения на детектор измерителя;
- отличием внешних условий измерения от установленных нормальных: температуры окружающей среды, давления, внешнего электромагнитного поля и др.

Дополнительную неопределённость вносит процедура учёта существующего радиационного фона.

Целью установления максимально возможных значений $КУ$ является гарантированное непревышение основных дозовых пределов [5]. Поэтому установление $КУ$ для индивидуальных доз персонала является первым этапом при разработке на предприятии системы $КУ$. Основные дозовые пределы установлены в НРБ-99/2009, выдержка из табл. 3.1.НРБ-99/2009 [1] приведена в табл. 1.

Эффективная доза включает в себя дозу внешнего облучения (главным образом за счёт гамма- и нейтронного излучения) и ожидаемую эффективную дозу внутреннего облучения, обусловленную поступлением радионуклидов в организм.

Индивидуальная доза внешнего облучения персонала группы А за счёт гамма-излучения контролируется с помощью индивидуальных дозиметров [2]. Требования к организации этого вида контроля и характеристикам приборов изложены в соответствующих методических указаниях [5, 6]. Неопределённость результата измерения обусловлена характеристиками использованного дозиметра. В большинстве случаев максимальную суммарную относительную неопределённость измерения амбиентного эквивалента дозы внешнего гамма-излучения $H_T(10)$ можно оценить величиной 30 %.

При использовании индивидуальных нейтронных дозиметров относительная неопределённость показаний также определяется характеристиками приборов, и для большинства имеющихся дозиметров может быть консервативно оценена величиной 50 %. Поэтому максимальный $КУ$ для среднегодовой эффективной дозы внешнего облучения только нейтронным излучением составляет $20 \text{ мЗв} / 1,5 = 13,3 \text{ мЗв}$.

Ожидаемая эффективная доза внутреннего облучения определяется расчётным методом по данным измерений содержания радионуклидов в организме с использованием спектрометров излучения человека (СИЧ), результатам биофизического контроля активности выделений (биофизический контроль) или по данным дозиметрического контроля рабочих мест (ДКРМ) – результатам систематических измерений объёмной активности радионуклидов в воздухе рабочих мест. Расчёт ожидаемой эффективной дозы проводится с учётом свойств радионуклидов, воздействующих на персонал.

Неопределённость расчёта ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения по данным СИЧ или по результатам биофизического контроля определяется характеристиками приборов и изложена в текстах применяемых методик.

В неопределённость результатов расчёта ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения методом ДКРМ входят неопределённость оценки среднегодовой объёмной активности (ОА) радионуклидов в воздухе рабочей зоны, а также неопределённость оценки времени работы в условиях данной ОА [7].

Помимо эффективной дозы, контролю подлежат и годовые эквивалентные дозы облучения кожи, хрусталика глаза, кистей и стоп. Соотношения контрольных уровней и установленных пределов доз будут зависеть от характеристик (неопределённостей) используемых

Таблица 1

Основные пределы доз для персонала группы А*
Basic dose limits for personnel of group A*

Нормируемые величины	Пределы доз
Эффективная доза	20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год
Эквивалентная доза за год: в хрусталике глаза в коже в кистях и стопах	150 мЗв 500 мЗв 500 мЗв

*Примечание: Основные пределы доз, как и все остальные допустимые уровни воздействия персонала группы Б, равны 1/4 значений для персонала группы А.

методов контроля. В настоящее время для определения эквивалентных доз облучения указанных органов и тканей применяются индивидуальные дозиметры, в технических характеристиках которых приведена неопределённость измерения U . При установлении максимальных значений КУ для годовых эквивалентных доз облучения кожи и хрусталика глаза должно выполняться требование (1).

Объекты радиационного контроля

Контроль радиационной обстановки в зависимости от типа производства может включать контроль следующих параметров:

- мощность амбиентного эквивалента дозы внешнего излучения;
- объёмная активность радионуклидов в воздушной среде;
- плотность потока ионизирующих частиц;
- загрязнённость поверхностей радиоактивными веществами;
- и др.

Мощность амбиентного эквивалента дозы и плотность потока частиц измеряются прямым методом с помощью дозиметрических и радиометрических приборов, в технических характеристиках которых приводится относительная неопределённость измерений, для большинства приборов не превышающая 0,3.

При контроле загрязнения поверхностей радиоактивными веществами различают снимаемую, неснимаемую и общую загрязнённость.

Для контроля радиоактивного загрязнения используют прямой и косвенный методы. Прямой метод – определение уровня общего загрязнения поверхности путем измерения активности радионуклидов (плотности потока альфа- или бета-частиц) непосредственно на рабочей поверхности с использованием приборов (приборный метод). Косвенный метод – определение уровня снимаемого загрязнения путем снятия мазков и последующего определения их активности (метод мазков).

Приборный разностный метод является разновидностью прямого метода контроля и проводится в три этапа: определение уровня общего загрязнения поверхности, удаление снимаемого загрязнения с помощью мазков, определение уровня неснимаемого загрязнения; разность между результатами первого и второго измерения характеризует значение снимаемого загрязнения.

Снимаемая загрязнённость поверхностей, как правило, измеряется методом мазков, который основан на определении активности радиоактивного вещества, снятого с контролируемой поверхности контактным путем на сорбент [8]. Суммарная неопределённость измерения при использовании этого метода контроля включает в себя неопределённость приборного измерения активности подготовленной пробы, неопределённость коэффициента снятия мазка и неопределённость оценки площади снятия мазка. Если относительную неопределённость приборного измерения достаточно точно можно оценить по приведённым характеристикам используемого радиометра (как правило, не более 0,3), неопределённость оценки площади снятия мазка может быть сведена к пренебрежимо малым значениям (например, при использовании трафаретов, ограничивающих площадь снятия мазка), то для оценки неопределённости коэффициента снятия мазка требуется проведение значительного количества дополнительных исследований. Консервативно оценить относительную неопределённость используемого коэффициента снятия мазка можно величиной 0,5. В этом случае суммарная от-

носительная неопределённость оценки снимаемой загрязнённости будет равна 0,6, и максимальный $KU_{загр}$ для снимаемой загрязнённости поверхности должен удовлетворять условию (3):

$$KU_{загр} \leq 0,6 \cdot DU_{загр} . \quad (3)$$

Общая загрязнённость (а также неснимаемая загрязнённость) измеряется прямым методом с помощью радиометров, в технических характеристиках которых приводится относительная неопределённость измерений, для большинства приборов не превышающая 0,3.

Значение DU для мощности амбиентного эквивалента дозы внешнего излучения не установлено действующими нормами. Для этого фактора радиационного воздействия при установлении КУ в качестве допустимых уровней можно использовать данные табл. 3.3.1 ОСПОРБ-99/2010 [2], где приведена мощность эквивалентной дозы внешнего облучения, используемая при проектировании защиты от внешнего ионизирующего излучения: 6 мкЗв/ч для помещений постоянного пребывания персонала группы А и 12 мкЗв/ч для помещений временного пребывания. Измерение мощности амбиентного эквивалента дозы проводится приборным методом с использованием различных дозиметров радиометров, в технических характеристиках которых приводится неопределённость измерения. Максимальный КУ для мощности амбиентного эквивалента дозы внешнего излучения должен соответствовать формуле (1).

Установление КУ из условия закрепления достигнутых значений параметров радиационной обстановки на уровне ниже допустимых значений

Для действующих РО с устоявшейся технологией значения КУ радиационных факторов следует устанавливать с учётом уже достигнутого уровня. В этом случае основным этапом обоснования КУ для конкретного РО является сбор, обобщение и статистический анализ фактических данных о радиационной обстановке и дозах облучения за предшествующий период контроля (год или ряд лет). При этом из анализа следует исключить все повышенные данные, полученные при нарушении нормального технологического процесса.

На практике при большом числе данных плотность частотного распределения значений измеряемой величины Q можно представить в виде логнормального закона, характеризуемого медианным значением Q_{med} и стандартным геометрическим отклонением σ_g . Значение σ_g показывает, во сколько раз может отличаться значение измеряемой величины в течение периода контроля от медианного значения. Так, например величину $\sigma_g^2 \cdot Q_{med}$ превысят 2,5 % данных. Установив значение КУ равным $\sigma_g^2 \cdot Q_{med}$, можно ожидать, что при сохранении радиационной обстановки на существующем уровне, данное значение КУ превысят 2,5 % от числа зарегистрированных значений, и такое число случаев превышения КУ потребует принятия мер по рассмотрению причин, приведших к появлению повышенных значений. При установлении КУ на уровне $\sigma_g^3 \cdot Q_{med}$ можно ожидать появление повышенных значений только в 0,1 % случаев. При таком способе установления КУ необходимо также соблюдение требования по формуле (1).

Для реализации принципа оптимизации КУ должны быть установлены настолько низкими, насколько это практически возможно с учетом экономических и социальных факторов. Минимально возможные значения КУ целесообразно устанавливать исходя из достижения доз облучения персонала на уровне пренебрежимо малого риска.

Установление КУ, превышающих допустимые значения

Все вышеприведённые рассуждения и методы установления КУ справедливы для условий стабильной работы в определенных условиях в течение всего рабочего года. Но установление КУ параметров радиационной обстановки возможно и для конкретных радиационно-опасных работ (например, выполнение ремонтных работ в необслуживаемых помещениях или аварийно-восстановительные работы). Если продолжительность выполнения работы в течение года достаточно мала, то даже при превышении допустимой величины мощности амбиентного эквивалента дозы или при превышении значения допустимой ОА итоговая эффективная доза может не превысить основного предела дозы. Данное обстоятельство позволяет устанавливать значение КУ в отдельных точках или при проведении отдельных операций выше допустимых значений, установленных для случая постоянной работы в течение года. При этом обязательным условием является непревышение основных дозовых пределов. Повышенные по сравнению с допустимыми уровнями значения КУ параметров радиационной обстановки должны быть тщательно обоснованы расчетами, подтверждающими, что:

- установление КУ, превышающих допустимые значения, не приведет к превышению пределов доз облучения;
- проведение мероприятий по «нормализации» радиационной обстановки приведет к большим дозозатратам, чем выполнение работ в условиях действия повышенных КУ.

Для персонала группы Б значения устанавливаемых КУ равны $\frac{1}{4}$ от значений для соответствующего персонала группы А.

Заключение

Среди комплекса мероприятий по обеспечению радиационной безопасности и реализации принципа оптимизации важное место принадлежит установлению КУ параметров радиационной обстановки и доз облучения персонала.

В реальных производственных условиях для оперативного контроля за радиационной обстановкой на радиационных объектах могут устанавливаться следующие виды КУ:

- максимально возможные КУ;
- КУ, устанавливаемые для закрепления достигнутого уровня радиационной безопасности на радиационном объекте;
- КУ, превышающие допустимые значения.

При установлении контрольных уровней необходимо учитывать возможную погрешность методов контроля, что гарантированно обеспечивает непревышение установленных допустимых значений параметров радиационной обстановки и дозовых пределов.

Рассмотрение возможных значений неопределённости результатов измерения параметров радиационной обстановки показало, что в большинстве случаев относительная неопределённость не превышает 0,3 – 0,6. Эти величины можно рекомендовать для использования при установлении максимальных значений контрольных уровней радиационных факторов и доз облучения персонала.

Methodical Approaches to Establishing Control Levels' Parameters of the Radiation Environment and Radiation Doses to Staff

A.V. Simakov, Yu.V. Abramov, N.L. Proskuryakova, O.V. Isaev, T.M. Alferova

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

Contact person: Yuriy Viktorovich Abramov: abramov-1948@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: The aim of work is to substantiate methodological approaches in establishing the parameters of the radiation situation at the workplaces of staff and radiation doses.

Results: Methodological approaches to establishing the following types of control levels (CL) are presented:

- the maximum possible CL, established from the conditions of guaranteed not exceeding the permissible values of the parameters of the radiation situation and the limits of radiation doses;
- CL, established from the condition of fixing the achieved values of the parameters of the radiation situation at a level below acceptable values;
- CL, exceeding the permissible values of the parameters of the radiation environment, established in those cases when the time of radiation exposure is short, and the decrease in existing levels is associated with significant labor and dose costs.

Regulatory documents of the sanitary-epidemiological standardization system require the establishment of CL for radiation facilities for all monitored parameters with the aim of operational monitoring of the radiation situation, preventing exceeding the basic dose limits for personnel and the public, fixing the achieved level of radiation safety and ensuring further reduction of exposure levels for personnel and the public. In this case, the interpretation of the results of radiation monitoring should be carried out taking into account the uncertainty of the measurement result of the parameters of the radiation situation and radiation doses.

Keywords: *control levele, dose limit, personnel, measurement uncertainty*

For citation: Simakov A.V., Abramov Yu.V., Proskuryakova N.L., Isaev O.V., Alferova T.M. Methodical Approaches to Establishing Control Levels' Parameters of the Radiation Environment and Radiation Doses to Staff. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):20-24.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-20-24

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. СанПиН 2.6.1.2523—09 Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). [SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) M. 2009 (In Russian)].
2. СП 2.6.1.2612-10 Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010) (редакция 2013 г.). [SP 2.6.1.2612-10. Basic Health Rules for Radiation Safety (OSPORB-99/2010) in ed. Amendment number 1, approved by the Statement of the Chief Medical Officer of the Russian Federation of 16.09.2013 N 43 (In Russian)].
3. Методические указания МУ 2.6.5.008-2016 Контроль радиационной обстановки. Общие требования. [Methodical instructions MU 2.6.5.008-2016 Monitoring of the radiation situation. General requirements. (In Russian)].
4. Симаков АВ, Абрамов, ЮВ, Проскурякова НЛ Радиационно-гигиенические аспекты управления безопасностью персонала. Гигиена и санитария, 2017; 96(9):878-82. [Simakov AV, Abramov YuV, Proskuryakova NL Radiation Hygienic Aspects of the Safety Control of the Personnel. Hygiene & Sanitation. 2017; 96(9):878-82. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-9-878-882>.
5. МУ 2.6.5.028-2016. Определение индивидуальных эффективных и эквивалентных доз и организация контроля профессионального облучения в условиях планируемого облучения. Общие требования. [MU 2.6.5.028-2016 Determination of individual effective and equivalent doses and organization of control of occupational exposure in the context of the planned exposure. General requirements. (In Russian)].
6. МУ 2.6.5.26-2016 Дозиметрический контроль внешнего профессионального облучения. Общие требования. [MU 2.6.5.26-2016 Dosimetric monitoring of external occupational exposure. General requirements. (In Russian)].
7. МУ 2.6.5.009-2016 Объёмная активность радионуклидов в воздухе на рабочих местах. Требования к определению среднегодовой объёмной активности. [MU 2.6.5.009-2016 Volumetric activity of radionuclides in the air at workplaces. Requirements for determining the average annual volumetric activity. (In Russian)].
8. МУ 2.6.5.032-2017 Контроль радиоактивного загрязнения поверхностей. [MU 2.6.5.032-2017 Control of radioactive contamination of surfaces. (In Russian)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 02.10.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 02.10.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.

В.И. Рубцов, А.Б. Требухин, А.Ю. Нефедов, Е.В. Клочкова, И.В. Оленина, В.П. Зиновьев

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ РАДИАЦИОННО ОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВ СРЕДСТВАМИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

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

Контактные лица: Виктор Иванович Рубцов: siz-fmbc@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Рассмотрена проблема организации индивидуальной защиты работников радиационно-опасных производств. Специфика условий работы предприятий в области использования атомной энергии (ОИАЭ) связана с чрезвычайно высокой токсичностью радиоактивных веществ и отсутствием у человека органа чувств, способного идентифицировать опасные уровни радиационного воздействия. Насущной необходимостью является наличие обязательных требований, предъявляемых к производству, идентификации и верификации СИЗ в ОИАЭ, поскольку применение некачественных СИЗ и СИЗ, не соответствующих условиям труда, создает угрозу для здоровья работников. В статье приведены результаты анализа действующей и разрабатываемой нормативной базы, устанавливающей требования к СИЗ.

Результаты: Начиная с 2017 г., в Госкорпорации «Росатом» реализуются планы разработки серии отраслевых стандартов, устанавливающих требования к СИЗ в ОИАЭ и методы их испытаний. Более 25 межгосударственных и национальных стандартов по СИЗ внесены в Сводный перечень документов по стандартизации в ОИАЭ. СИЗ внесены в перечень продукции, которая подлежит обязательной сертификации и для которой устанавливаются требования, связанные с обеспечением безопасности в ОИАЭ. В ближайшее время планируется разработка отраслевых и национальных стандартов устанавливающих требования к СИЗ от трития, радиоактивных благородных газов, радиоактивного йода, высокотоксичных альфа-излучающих радионуклидов, а также стандартов на методы их испытаний.

Заключение: Создаваемая в настоящее время система стандартизации требований к СИЗ в ОИАЭ совместно с созданной системой сертификации СИЗ в ОИАЭ будет способствовать повышению эффективности индивидуальной защиты персонала радиационно опасных и химических объектов атомной отрасли.

Ключевые слова: средства индивидуальной защиты, радиационно-опасные производства, система технического регулирования, стандартизация, сертификация

Для цитирования: Рубцов В.И., Требухин А.Б., Нефедов А.Ю., Клочкова Е.В., Оленина И.В., Зиновьев В.П. Актуальные вопросы обеспечения работников радиационно-опасных производств средствами индивидуальной защиты. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):25-28.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-25-28

Введение

Успешное развитие атомной отрасли, ядерной медицины, большой объем работ по ликвидации ядерного наследия, утилизации вооружения и военной техники, а также переработка и хранение радиоактивных отходов неизбежно приводят к необходимости привлечения достаточно больших контингентов персонала к работам с открытыми радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений. В тех случаях, когда организационными мероприятиями и применением коллективных средств защиты не удается нормализовать условия труда либо существует потенциальная вероятность радиационного воздействия, применяются средства индивидуальной защиты (СИЗ) [1–4].

Средства индивидуальной защиты – это последний барьер на пути вредного или опасного фактора, воздействующего на организм человека, когда все другие способы и средства обеспечения безопасности и защиты исчерпали свои возможности. Защищая человека, СИЗ, как правило, создают дополнительную нагрузку на физиологические системы организма, ухудшают визуальный обзор и доступность звуковой информации, затрудняют движение рук и ног, что в итоге приводит к снижению работоспособности человека. Применение СИЗ – это вынужденная мера, предусматривающая выбор СИЗ, с одной стороны – наиболее эффективных, и с другой стороны – оказывающих наименьшее негативное воздействие.

Применение некачественных СИЗ и СИЗ, не соответствующих установленным требованиям и условиям труда создает угрозу для здоровья работника.

Конституция Российской Федерации (ст. 37 п. 3) гласит, что «каждый имеет право на труд в условиях, отвечающих требованиям безопасности и гигиены».

Вопросы обеспечения персонала СИЗ (обязанности работодателя и работника) регулируются несколькими статьями Трудового кодекса (209, 210, 212, 214, 215, 220, 221) [5].

В Федеральном законе «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (ст. 25) [6] также установлено, что индивидуальные предприниматели и юридические лица обязаны осуществлять санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия по обеспечению безопасных для человека условий труда и выполнению требований санитарных правил и иных нормативных правовых актов Российской Федерации к производственным процессам и технологическому оборудованию, организации рабочих мест, коллективным и индивидуальным средствам защиты работников.

Основные минимально необходимые требования к СИЗ и к порядку подтверждения их соответствия установлены Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности средств индивидуальной защиты» 019/2011 (ТР ТС 019/2011) [7].

Все вводимые в обращение на территории ЕврАзЭС СИЗ должны соответствовать требованиям ТР ТС 019/2011 и утвержденному одновременно с ним Перечню стандартов, применяемым на добровольной основе.

Вместе с тем, в соответствии с соглашением Сторон ЕврАзЭС от 25.01.2008 [8], все, что касается обеспечения

безопасности в области использования атомной энергии (ОИАЭ), регулируется на национальном уровне.

Система технического регулирования в ОИАЭ базируется на трех федеральных законах:

162-ФЗ «О стандартизации» [9] (ст. 6);

184-ФЗ «О техническом регулировании» [10] (ст. 5);

170-ФЗ «Об использовании атомной энергии» [11] (ст. 20)

Постановлениями правительства Российской Федерации от 12.07.2016 № 669 [12], от 23.04.2013 № 362 [13], от 15.06.2016 № 544 [14], от 20.07.2013 № 612 [15] сформирована отраслевая (в рамках Госкорпорации «Росатом») система технического регулирования, аккредитации, стандартизации и оценки соответствия продукции, для которой устанавливаются требования, связанные с обеспечением безопасности в ОИАЭ.

В ходе реализации постановлений Правительства Российской Федерации изданы приказы Госкорпорации «Росатом», Ростехнадзора, разработаны и утверждены новые стандарты и другие нормативно-методические документы. В соответствии с приказом Ростехнадзора от 04.12.2018 № 599 [16] в перечень продукции, которая подлежит обязательной сертификации и для которой устанавливаются требования, связанные с обеспечением безопасности в ОИАЭ, введен дополнительный раздел XII «Средства индивидуальной защиты», содержащий широкий круг СИЗ с указанием кодов Общероссийского классификатора продукции по видам экономической деятельности (ОКПД 2).

Следует отметить, что стандарты, устанавливающие требования к СИЗ, на основе которых обеспечивается соблюдение требований ТР ТС 019/2011 в соответствии с решением коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.03.2018 № 37 [17], применяются на *добровольной* основе. В отличие от этого Приказом Госкорпорации «Росатом» от 26.10.2017 № 1/1047-П установлены дополнения в Сводный перечень документов по стандартизации в ОИАЭ, в которые вошли 25 межгосударственных и национальных стандартов, устанавливающих *обязательные* требования к СИЗ, применяемым в атомной отрасли.

Обязательность требований к СИЗ в ОИАЭ обусловлена чрезвычайно высокой токсичностью радиоактивных веществ и отсутствием у человека органа чувств, способного идентифицировать опасные уровни ионизирующего излучения и радиоактивных веществ, которые в условиях аварийных и чрезвычайных ситуаций способны вызвать повреждения, несовместимые с жизнью.

Специфика СИЗ для персонала радиационно-опасных объектов заключается в том, что они должны быть либо дезактивируемыми, либо одноразовыми. СИЗ должны иметь высокую защитную эффективность по аэрозолям различной дисперсности и парам, они часто должны одновременно защищать от чрезвычайно токсичных веществ, присутствующих в воздухе практически в невосприимчивых количествах, и одновременно от внешнего излучения, которое резко сокращает допустимое время выполнения работы.

Кроме перечисленной выше специфики требований к СИЗ в атомной отрасли часто приходится работать с особыми веществами, обладающими уникальными свойствами и специфическими путями поступления и воздействия на организм человека.

Одним из таких веществ является тритий. Легче молекул трития только молекулы водорода и дейтерия. Поэтому тритий и его соединения быстро диффундируют через материалы и сочленения СИЗ и проникают в организм человека через неповрежденную кожу так же легко, как и через органы дыхания. Особенно опасны органические соединения трития. А если атом трития входит в структуру

ДНК или даже просто находится в ядре клетки, то бета-частица, образующаяся при его радиоактивном распаде, вызывает двуниевые разрывы ДНК, которые могут привести к гибели клетки или к стохастическим эффектам.

При авариях на ядерных энергетических установках образуются выбросы радиоактивных благородных газов, которые опасны прежде всего как источник внешнего излучения, но, кроме того, после их распада они превращаются в мельчайшие твердые частицы (в наночастицы), которые трудно улавливаются обычными фильтрами.

Особым радиационным воздействием на человека отличается также радиоактивный йод, образующий сложную по составу нестабильную газопарааэрозольную смесь, в которой присутствует, в частности, йодистый метил, для улавливания которого нужны специальные хемосорбционные фильтры, а не просто противоаэрозольные или противогазовые (сорбционные) фильтры.

Высокотоксичные альфа-излучающие радионуклиды (плутоний и полоний) за счет явления агрегатной отдачи образуют аэрозоли в нанометровом диапазоне.

В настоящее время нет межгосударственных и национальных стандартов, устанавливающих требования к СИЗ от этих веществ и методы их испытаний, хотя есть ГОСТ Р 54597-2011/ISO/TP 27628:2007 [18], устанавливающий жесткие требования к воздуху рабочей зоны.

Начиная с 2017 г. в Госкорпорации «Росатом» реализуются планы разработки серии отраслевых стандартов, устанавливающих требования к СИЗ в ОИАЭ и методы их испытаний. В дальнейшем эти стандарты должны быть включены в Сводный перечень обязательных к исполнению нормативных документов, утверждаемый приказом Госкорпорации «Росатом».

Эти стандарты будут использоваться:

- для оценки соответствия СИЗ требованиям, учитывающим особенности условий труда в ОИАЭ;
- для обоснования конкурсных требований для закупки СИЗ как по 44-ФЗ, так и по 223-ФЗ;
- для идентификации СИЗ;
- при проведении входного контроля (верификации) СИЗ, поставляемых в организации и на предприятия в ОИАЭ;
- при выставлении претензий и рекламаций поставщикам некачественных СИЗ и СИЗ, не соответствующих установленным требованиям.

В 2019 г. разработаны, прошли все экспертизы и находятся на утверждении стандарты Госкорпорации «Росатом», устанавливающие правила оценки соответствия СИЗ в ОИАЭ, требования к изолирующим костюмам, дополнительной и основной спецодежде.

На всех этапах жизненного цикла СИЗ важное значение имеет их идентификация. Общие правила ее проведения установлены ГОСТ Р 56541-2015 [19]. Верификация (входной контроль) закупленных СИЗ осуществляется в соответствии с ГОСТ 24297-2013 [20], а для СИЗ в ОИАЭ – согласно Единым отраслевым методическим указаниям, введенным в действие приказом Госкорпорации «Росатом» от 10.08.2017 № 1/766-П.

Периодически издаются каталоги-справочники по СИЗ в ОИАЭ, которые размещаются также на сайте Госкорпорации. В настоящее время ведется работа по формированию четвертого дополненного и переработанного издания каталога.

Таким образом, создаваемая в настоящее время система стандартизации требований к СИЗ в ОИАЭ совместно с созданной системой сертификации СИЗ в ОИАЭ будет способствовать уменьшению количества фальсифицированной и контрафактной продукции, которая иногда попадает на радиационно-опасные и химические объекты атомной отрасли.

Current Issues of Providing the Personnel of the Radiation Hazardous Facilities with Personal Protection Equipment

V.I. Rubtsov, A.B. Trebukhin, A.Yu. Nefedov, E.V. Klochkova, I.V. Olenina, V.P. Zinoviev

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

Contact person: Viktor Ivanovich Rubtsov: siz-fmbc@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: The article covers issues related to the providing personal protection for the personnel of radiation hazardous facilities. Specific character of working conditions at the enterprises in the field of atomic energy use is caused by extremely high toxic level of radioactive substances and the fact that there is no human sense organ which can identify dangerous levels of radiation exposure. Establishment of mandatory requirements for manufacturing, identification and verification of personal protection equipment (PPE) in the field of atomic energy use is needed because using of low-quality PPE and PPE not complying with working conditions poses a risk for the health of workers. The article provides results of analysis of the regulatory frameworks, both current and under development, which set the requirements for PPE.

Results: Since 2017 Rosatom is executing plans for development of series of industry standards specifying requirements for PPE in the field of atomic energy use and methods of their testing. More than 25 interstate and national standards on PPE were included in the Summary list of standardization documents in the field of atomic energy use. PPE was included in the list of products subject to mandatory certification and having requirements for safety assurance in the field of atomic energy use specified.

Industry and national standards establishing requirements for PPE protecting from tritium, radioactive noble gases, radioactive iodine, high-toxic alpha-emitting radionuclides, as well as standards on methods of their testing are planned to be developed soon.

Conclusion: The system of standardizing requirements for PPE in the field of atomic energy use being created, together with existing system of certification of PPE in the field of atomic energy use will help to increase effectiveness of personal protection of the personnel at radiation and chemical hazardous facilities in nuclear industry.

Keywords: *personal protection equipment, radiation hazardous facilities, technical regulation system, standardization, certification*

For citation: V.I. Rubtsov, A.B. Trebukhin, A.Yu. Nefedov, E.V. Klochkova, I.V. Olenina, V.P. Zinoviev Current Issues of Providing the Personnel of the Radiation Hazardous Facilities with Personal Protection Equipment. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):25-28.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-25-28

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности. Под общей ред. Л.А. Ильина. Том 3. Радиационная гигиена.
2. Средства индивидуальной защиты персонала предприятий атомной промышленности и энергетики. Каталог-справочник. 3-е изд., перераб. и дополн. – М.: МОУ «ИИФ», 2015. – 256 с.
3. Рубцов ВИ, Клочков ВН. К шестидесятилетию лаборатории средств индивидуальной защиты персонала опасных производств. Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2013; 58(5):75-81.
4. Рубцов ВИ, Клочков ВН, Суровцев НА и др.. Совершенствование радиационной защиты медицинского персонала при проведении диагностических и лечебных процедур с использованием радионуклидов и источников ионизирующего излучения. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016; 61(1):17-21.
5. Федеральный закон от 30.12.2001 № 197-ФЗ. Трудовой кодекс Российской Федерации.
6. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 № 52-ФЗ.
7. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности средств индивидуальной защиты» ТР ТС 019/2011. Утвержден решением комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 года № 878.
8. Соглашение от 25 января 2008 года «О проведении согласованной политики в области технического регулирования, санитарных и фитосанитарных мер» в ред. протокола от 19.05.2011 с изменениями, внесенными договором от 10.10.2014.
9. Федеральный закон «О стандартизации в Российской Федерации» от 29.06.2015 № 162-ФЗ.
10. Федеральный закон «О техническом регулировании» от 27.12.2002 № 184-ФЗ.
11. Федеральный закон «Об использовании атомной энергии» от 21.11.1995 № 170-ФЗ.
12. Постановление Правительства РФ от 12.07.2016 № 669 «Об утверждении Положения о стандартизации в отношении продукции (работ, услуг), для которой устанавливаются требования, связанные с обеспечением безопасности в области использования атомной энергии, а также процессов и иных объектов стандартизации, связанных с такой продукцией».
13. Постановление Правительства Российской Федерации от 23.04.2013 № 362 «Об особенностях технического регулирования в части разработки и установления государственными заказчиками, федеральными органами исполнительной власти, уполномоченными в области государственного управления использованием атомной энергии и государственного регулирования безопасности при использовании атомной энергии, и Государственной корпорацией по атомной энергии "Росатом" обязательных требований в отношении продукции, для которой устанавливаются требования, связанные с обеспечением безопасности в области использования атомной энергии, а также процессов проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации, утилизации и захоронения указанной продукции».

14. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.06.2016 № 544 «Об особенностях оценки соответствия продукции, для которой устанавливаются требования, связанные с обеспечением безопасности в области использования атомной энергии, а также процессов ее проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации, утилизации и захоронения».
15. Постановление Правительства Российской Федерации от 20.07.2013 № 612 (ред. от 28.06.2017) «Об аккредитации в области использования атомной энергии».
16. Приказ Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору от 04.12.2018 № 599 «О внесении изменений в Перечень продукции, которая подлежит обязательной сертификации и для которой устанавливаются требования, связанные с обеспечением безопасности в области использования атомной энергии, утвержденный приказом Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору от 21 июля 2017 г. № 277».
17. Решение коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.03.2018 № 37 «О внесении изменений в Решение Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 878».
18. ГОСТ Р 54597-2011/ISO/TR 27628:2007. Воздух рабочей зоны. Ультрадисперсные аэрозоли, аэрозоли наночастиц и наноструктурированных частиц. Определение характеристик и оценка воздействия при вдыхании.
19. ГОСТ Р 56541-2015. Оценка соответствия. Общие правила идентификации продукции для целей оценки (подтверждения) соответствия требованиям технических регламентов Таможенного союза.
20. ГОСТ 24297-2013. Верификация закупленной продукции. Организация проведения и методы контроля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 28.11.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 28.11.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.

Б.Я. Наркевич^{1,2}

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: Сообщение I. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ Ассоциация медицинских физиков России, Москва² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

Контактные лица: Наркевич Борис Ярославович: narvik@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Рассмотрено современное состояние обеспечения радиационной безопасности ядерной медицины в радиологических клиниках России. Проанализированы литературные данные по обеспечению радиационной безопасности пациентов, персонала, отдельных лиц из населения и окружающей среды в подразделениях радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии. Сформулированы наиболее важные и требующие своего решения проблемы по обеспечению радиационной безопасности в отечественной ядерной медицине.

Ключевые слова: *ядерная медицина, радиационная безопасность, пациенты, персонал, население, окружающая среда, актуальные проблемы*

Для цитирования: Наркевич Б.Я. Радиационная безопасность в ядерной медицине: сообщение I. Актуальные проблемы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):29-36.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-29-36

Введение

Широкое использование средств и технологий современной ядерной медицины в онкологии, кардиологии, неврологии и в других разделах клинической медицины базируется на фундаменте надежного обеспечения радиационной безопасности (РБ) пациентов, персонала, населения и окружающей среды.

Современный и адекватный уровень этого обеспечения требует выполнения целого ряда общих и специфических требований к технологиям радионуклидной диагностики (РНД) и радионуклидной терапии (РНТ), к средствам радиационных измерений, радиозащитному оборудованию, к квалификации персонала в области РБ, а также к разработке соответствующей нормативно-методической документации.

Профильные международные организации, прежде всего МКРЗ, МАГАТЭ, НКДАР ООН, уделяют большое внимание проблемам обеспечения РБ в ядерной медицине. В частности, за последние годы по разным аспектам обеспечения РБ как в РНД, так и в РНТ были представлены 12 Публикаций МКРЗ, а также более 50 рекомендаций и докладов МАГАТЭ.

Цель Сообщения I данной работы – анализ современного состояния средств, технологий и регламентов обеспечения РБ в ядерной медицине на основе самых важных литературных данных и формулирование на этой основе наиболее актуальных проблем, настоятельно требующих адекватных решений в данной области. Легализация таких решений на официальном уровне возможна только на основе совершенствования соответствующей нормативной документации, что будет предметом Сообщения II настоящего исследования.

Обеспечение радиационной безопасности пациентов

Оптимизация активности вводимого радиофармпрепарата

В основе всех аспектов проблемы обеспечения РБ пациентов при проведении радионуклидных диагностических и терапевтических процедур лежит требование правильного определения величины активности радиофармпрепарата (РФП), вводимого в организм пациента.

В соответствии с основной концепцией медицинского облучения [1, 2], именно величина активности введенного в организм РФП обуславливает диагностическую информативность изображений при РНД, а также запланированный терапевтический эффект при минимально возможном уровне облучения пациента, в том числе без критических лучевых повреждений нормальных тканей и органов, при РНТ. В связи с развитием за последнее время концепции и различных подходов к персонализированной медицине определение активности РФП должно быть индивидуализированным как в РНД, так и, в особенности, в РНТ.

Сначала рассмотрим подходы к решению этой проблемы в РНД. Пока оптимизировать величину активности вводимого РФП в строгом смысле этого понятия не удастся вследствие принципиальной невозможности точного определения индивидуальной функции удержания того или иного диагностического РФП для конкретного пациента. Для решения этой сложной проблемы была предложена концепция так называемых референсных диагностических уровней, выражаемых в терминах вводимой активности [2, 3]. Указанные уровни определяются как 75-процентили статистического распределения вводимых активностей для одного и того же РНД-исследования, выполняемого по одному и тому же протоколу с одним и тем же РФП на одной и той же установке для разных пациентов. Ясно, что конкретные значения таких уровней сильно зависят от конкретных условий, чувствительности аппаратуры и режимов проводимых исследований, и поэтому могут носить только рекомендательный характер. В публикации МАГАТЭ [4] табулированы референсные диагностические уровни вводимой активности для 62 РНД-исследований взрослых пациентов по типовым протоколам.

Особую осторожность следует проявлять при расчете активности диагностических РФП при РНД-исследованиях детей. Если ранее такой расчет производили исходя из возраста пациента, то теперь в отечественных методических рекомендациях [5] постулируется более правильный методический подход, основанный на определении активности любого РФП исходя из отношения значений массы тела ребенка и взрослого. Однако при

этом в [5] отсутствуют: 1) указания по объективизации выбора активности для взрослого пациента, на основе которой рассчитывается и активность для ребенка; 2) дифференцировка результатов расчета по типу используемого РФП и протокола РНД-исследования именно для детей, что не позволяет определить оптимальную активность для конкретного ребенка в конкретном исследовании с тем или иным РФП. От последнего из этих недостатков избавлены рекомендации Европейской ассоциации ядерной медицины [6] и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации США [7]. Там эти рекомендации оформлены в виде автоматических калькуляторов, позволяя быстро рассчитать вводимую активность для 34 значений массы тела ребенка в 50 различных РНД-исследованиях [6] и для любой массы тела ребенка в 24 РНД-исследованиях [7] соответственно.

По сравнению с РНД проблема точного определения активности при РНТ еще более актуальна, несмотря на определенные достижения в области дозиметрического планирования РНТ [8]. Это, прежде всего, разработка простых и, самое главное, более точных технологий дозиметрического планирования РНТ, пригодных для рутинного клинического использования. Если при планировании внешнего дистанционного облучения онкологических больных на международном уровне регламентирована общая неопределенность планирования и доставки дозы облучения к опухолевому очагу до значений не более 3 – 5 %, то в настоящее время аналогичная неопределенность для РНТ обычно составляет несколько десятков процентов. Это обусловлено чисто технологическими трудностями проведения серии измерений для определения функции удержания РФП, то есть процессов накопления и выведения диагностической активности терапевтического РФП в патологическом очаге, а также индивидуальной вариабельностью функции удержания, особенно для «чистых» бета-излучающих радионуклидов типа ^{89}Sr .

В качестве одного из возможных подходов к решению сложной задачи дозиметрического планирования РНТ, для тераностической пары радионуклидов $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ была предложена методика, основанная на определении в абсолютных единицах активности диагностического радиофармпрепарата с ^{123}I , накопленного в опухолевом очаге. Методика основана на сцинтиграфии шприца с содержащейся в нем диагностической активностью РФП, двух-проекционной сцинтиграфии пациента после инъекции этого РФП и определении его накопления при введении рассчитанной методом Монте-Карло поправки на поглощение и рассеяние гамма-излучения ^{123}I в теле пациента и в коллиматоре гамма-камеры. Для расчета поправки была использована программа MCNP Монте-Карло-моделирования [9]. Методика была успешно апробирована при сцинтиграфическом исследовании с инъекцией 30 МБк ^{123}I -MIBG младенцу с нейробластомой [10].

Практически отсутствуют работы по дозиметрическому планированию РНТ с учетом ограничений на толерантные дозы облучения нормальных органов и тканей, особенно критических органов и тканей с высокой вероятностью возникновения лучевых осложнений вследствие системного воздействия введенных терапевтических РФП высокой активности [8].

Также требует дальнейших исследований достоверность появившихся в некоторых работах утверждений о слабой коррелированности и даже об отсутствии взаимосвязи между терапевтическим эффектом РНТ и запланированной дозой внутреннего облучения от введенной активности терапевтического РФП [11, 12]. Нужно идентифицировать причины подобных расхождений, среди

которых наиболее вероятными представляются неоднозначность и качественный, а не количественный, характер клинических критериев оценки терапевтического эффекта, отсутствие информации об индивидуальной чувствительности больного к радиационному воздействию введенного РФП на патологический процесс. Все это приводит к чрезмерно высокой общей неопределенности конечного результата дозиметрического планирования, т.е. оценки очаговой дозы внутреннего облучения при запланированной активности вводимого в организм терапевтического РФП.

Определение лучевой нагрузки на пациента

Трудности в выборе оптимальной активности вводимого в организм РФП обуславливают актуальность связанной с таким выбором проблемы оценки лучевой нагрузки на пациента при РНД и РНТ. В настоящее время разработана и широко используется система расчетного определения лучевых нагрузок на пациентов, основанная на математическом аппарате так называемого MIRD-формализма. Она основана на вычислении органных и очаговых доз в виде произведения двух сомножителей, один из которых учитывает геометрию облучения органа-мишени от органов-источников и радиационно-физические характеристики испускаемых излучений, а второй характеризует физиологическую составляющую процесса внутреннего облучения в виде так называемых функций удержания РФП в органах-источниках. Далее по значениям доз облучения всех органов-мишеней рассчитывается удельная эффективная доза на 1 МБк активности введенного РФП. Ее значения, а также значения эквивалентных доз внутреннего облучения для 19 органов у 5 возрастных групп были табулированы для 169 различных РФП в Публикациях 53, 80, 106 и 128 МКРЗ [13–16], частично продублированных в отечественных методических рекомендациях [5].

Основным достоинством такого подхода является удобство его практического применения, поскольку лучевая нагрузка на пациента вычисляется простым перемножением значений активности введенной порции РФП и табулированной удельной эффективной дозы. К другому достоинству следует отнести высокую точность определения значений радиационно-физического сомножителя в основной формуле MIRD-формализма. Этого удалось достигнуть за счет эффективного использования метода Монте-Карло-моделирования процессов эмиссии, переноса и поглощения бета- и гамма-излучения в геометрических и антропоморфных фантомах взрослых людей и детей различного возраста и пола, в том числе в воксельных фантомах условного человека [17]. Однако другой, физиологический сомножитель определяется путем экстраполяции фармакокинетических данных с лабораторных животных на условного человека, из-за чего его точность не соответствует статусу индивидуализированной оценки для конкретного пациента. Другой недостаток – дифференцировка значений удельной эффективной дозы только по возрастным категориям при игнорировании массы тела, пола исследуемого пациента и протокола РНД-исследований.

За последнее время появилась еще одна задача по определению лучевой нагрузки на пациента в ядерной медицине. Она связана с использованием гибридных установок ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ как для первичной диагностики патологических процессов, так и для оценки эффективности проводимого лечения и выявления рецидивов, в том числе и при РНТ. При таких исследованиях внутреннее облучение пациента от введенного в организм РФП суммируется с радиационным воздействием от внешнего облучения КТ-

сканера. Методических трудностей при этом не возникает, поскольку уже давно разработаны общепринятые рекомендации по конкретизации референсных диагностических уровней рентгеновского излучения и по расчету соответствующих значений эффективной дозы [4, 18, 19].

Радиационный риск и эффективная доза

Как известно, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания могут с определенной, хотя и достаточно низкой вероятностью возникать у пациентов как побочный эффект лучевой терапии заболеваний, обычно онкологических. Канцерогенный эффект радиации проявляется по прошествии минимального латентного периода, составляющего от 2 до 10 лет для разных видов солидного рака, при дозе в соответствующих органах и тканях около 100 мГр и более у взрослых и несколько меньше у детей. При меньших дозах ионизирующего излучения канцерогенный эффект радиации у человека не установлен. Тем не менее, в последние годы было выявлено увеличение онкологической заболеваемости лиц, которым в детстве многократно проводили высокодозную диагностическую КТ. Эти данные послужили причиной повышения внимания к обоснованности назначения и проведения процедур лучевой диагностики и ядерной медицины.

Поэтому важнейшим критерием адекватности радиационно-гигиенического сопровождения РНД и РНТ является радиационный риск (РР) возникновения радиационно-индуцированных солидных опухолей и лейкозов, в том числе и вторичных, у онкологических больных. Особенно важно снижение РР при РНД-исследованиях детей, поскольку чем меньше возраст пациента на момент диагностического облучения, тем больше шансов у него дожить до возникновения радиационно-индуцированного канцерогенеза.

Что касается РНТ, то с клинической точки зрения не совсем корректно говорить о возникновении вторичного радиационно-индуцированного рака у тех больных с уже имеющимися метастатическими поражениями, которым проводят РНТ. Эти пациенты имеют небольшой шанс дожить до появления вторичных опухолей. Тем не менее, при реализации методов РНТ интенсивному внутреннему облучению подвергаются не только опухолевые очаги, но и другие нормальные органы и ткани, для которых угроза радиационного канцерогенеза становится вполне реальной при успешном исходе лечения основного заболевания, что обуславливает актуальность получения соответствующих оценок РР не только для РНД, но и для РНТ [20].

При дозиметрическом планировании РНТ было бы более уместным говорить о риске не радиационно-индуцированного канцерогенеза, а возникновения миелотоксичности, а также о синдромах кардио- и (или) нефротоксичности, которые могут стать препятствием для проведения дальнейших курсов РНТ и (или) существенно снижают качество жизни пациента. Однако, в отличие от стохастического эффекта канцерогенеза, указанные лучевые осложнения относятся к детерминированным (пороговым) радиобиологическим эффектам, для которых вероятность возникновения и степень тяжести зависят не только от полученной дозы и мощности дозы внутреннего облучения, но и, прежде всего, от индивидуальной радиочувствительности критических органов и общего состояния организма больного. В связи с этим зависимость проявления клинически значимых лучевых осложнений от всех этих плохо формализуемых факторов обуславливает отсутствие исследований по оценке РР для подобных радиационно-индуцированных эффектов при РНТ и, тем более, отсутствие соответствующих радиационно-эпидемиологических моделей.

К настоящему времени предложено несколько радиационно-эпидемиологических моделей для оценки РР радиационного канцерогенеза, в том числе и при медицинском облучении. Наиболее известными из них являются модели РР, предложенные профильными организациями: МКРЗ, НКДАР ООН и BEIR (Комитет по биологическим эффектам ионизирующей радиации НКРЗ США – Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation). Последняя из них была использована в качестве алгоритма для автоматического калькулятора РР в рентгенорадиологических исследованиях (13 типовых процедур рентгенографии, 18 – рентгеновской КТ, 5 – рентгеноскопии, 16 – радионуклидной диагностики, 9 – интервенционной радиологии) [21], а модель МКРЗ – для отечественных методических рекомендаций по определению такого же РР [22].

Строго говоря, все эти модели предназначены для получения оценок РР в той популяции, к которой относится данный пациент, и не позволяют учитывать его (ее) индивидуальную радиочувствительность. Тем не менее, в литературе все чаще стали появляться работы, в которых данная концепция используется для прогнозирования не только популяционных, но и индивидуальных оценок РР при РНД-исследованиях как у детей [23], так и у взрослых [24]. Для РНТ пока получены лишь ретроспективные оценки уже состоявшегося радиационно-индуцированного канцерогенеза при радиойодотерапии рака щитовидной железы [25] и гипертиреоза [26], то есть не прогнозные оценки РР в строгом смысле данного понятия.

Таким образом, для определения индивидуальных значений РР в РНД-исследованиях пока отсутствует общепринятая модель, а для РНТ концепция прогнозирования РР вторичного лучевого канцерогенеза вообще не применяется и соответствующие исследования не проводятся. Однако основные трудности определения РР обусловлены даже не этими обстоятельствами, а тем, что в основе всех радиационно-эпидемиологических моделей лежит концепция эффективной дозы, которая первоначально была разработана МКРЗ для целей радиационной защиты персонала, то есть для условий хронического профессионального облучения, но стала повсеместно применяться для оценки совокупного ущерба для организма при однократном медицинском облучении человека. Данная концепция теперь подвергается жесткой критике, в которой главными аргументами является не состоятельность тканевых весовых коэффициентов для условий внутреннего облучения в ядерной медицине, а также игнорирование эффектов пространственной неравномерности и мощности дозы облучения, отсутствие дифференцировки по возрасту, полу и массе тела пациента и т.д. [27]. Было показано, что совокупное действие всех этих факторов приводит к неопределенности $\pm 50\%$ в определении эффективной дозы по сравнению с таковой для референсного пациента, а оценка РР вторичного радиационно-индуцированного рака может отличаться от реальной на 1 – 2 порядка величины [28].

В качестве альтернативы концепции эффективной дозы была предложена концепция эффективного риска, позволяющая устранить большинство из перечисленных выше недостатков. Вместо вычисления эффективной дозы предлагается в рамках этой концепции рассчитывать эффективный риск возникновения радиационно-индуцированных опухолей также как взвешенную сумму органов эквивалентных доз, но в которой вместо тканевых коэффициентов МКРЗ предлагается использовать парциальные значения РР канцерогенеза для каждого из критических органов [29]. Однако пока этот подход не нашел применения в клинической практике медицинского облучения и остается предметом дискуссий.

Оценивая ситуацию в целом, можно констатировать, что проблема точного определения значений РР в ядерной медицине еще весьма далека от своего успешного решения.

Методическое обеспечение радиационной безопасности пациентов

Помимо перечисленного выше, к актуальным проблемам следует отнести также ряд нерешенных вопросов методического обеспечения.

Прежде всего, следует отметить возрастание интереса к вопросам обеспечения РБ при РНД детей. В частности, сравнительно недавно появился журнал *Pediatric Nuclear Medicine*. При этом обращается внимание на существенно более высокую радиочувствительность у детей по сравнению с взрослыми. Данное обстоятельство и более высокая продолжительность прогнозируемого дожития в силу меньшего возраста на момент обследования обуславливают более высокие значения РР возникновения вторичных опухолей, чем у взрослых. Отсюда следует усиление важности снижения лучевой нагрузки в педиатрической РНД, особенно при гибридных исследованиях. Такое снижение может быть обеспечено только на основе оптимизации активности вводимых РФП и режимов КТ [30]. На основе данных, представленных в МАГАТЭ для 82 КТ-сканеров в 32 странах, удалось сформировать международные рекомендации по референсным диагностическим уровням для КТ-исследований детей [31]. Тем не менее, проблема снижения популяционных и индивидуальных доз облучения при РНД детей пока далека от своего исчерпывающего решения. Еще менее продвинутой остается проблема снижения РР при РНТ злокачественных опухолей у детей [32].

В современной ядерной медицине сравнительно недавно возникло принципиально новое направление – радионуклидная тераностика, представляющая собой клинически эффективный подход для комплексного решения задач терапии (тера...) и диагностики (...ностика) с использованием одного и того же биоэквивалентного нерадиоактивного предшественника, но меченного разными радионуклидами. Подобные РФП называются радионуклидными тераностическими парами. В настоящее время количество таких тераностических пар для различных опухолевых локализаций увеличивается все более возрастающим темпом. Если физико-химические и биохимические характеристики фармацевтического препарата позволяют метить его несколькими различными диагностическими и терапевтическими радионуклидами, то возникает вопрос выбора из них оптимальной тераностической пары, одновременно удовлетворяющей совокупности сразу нескольких критериев. Среди них, в соответствии с основной концепцией медицинского облучения, одним из важнейших критериев является снижение лучевой нагрузки при условии получения достоверной диагностической информации и выраженного терапевтического эффекта [1, 2]. Оптимизация тераностических пар недавно была проведена для РФП на основе простатического специфического мембранного антигена (ПСМА – PSMA) [34], но подобные работы для других опухолевых локализаций и других тераностических пар в литературе пока отсутствуют.

Еще одна проблема, ждущая своего решения, – оценка правомерности проведения РНД-исследований у беременных женщин. В настоящее время отечественными нормативными документами такие исследования запрещены, за исключением их проведения по жизненным показаниям. Однако благодаря развитию методов дозиметрии внутреннего облучения удалось показать, что для подавляющего большинства диагностических РФП доза облучения эмбриона или плода значительно ниже порога детерминированных радиобиологических эффектов, таких как эм-

бриональная смерть, врожденные дефекты или умственная отсталость, а значения РР стохастического эффекта лучевого канцерогенеза у ребенка после его рождения заведомо ниже риска для жизни матери и плода без получения клинически важной диагностической информации методами РНД [34]. Тем не менее, врачи-клиницисты неохотно назначают беременным женщинам подобные исследования, хотя почти не затрудняются при назначении, например, КТ-исследований с существенно более высокой лучевой нагрузкой. Еще более остро стоит тот же вопрос при назначении курсов РНТ беременным женщинам при отсутствии альтернативных методов лечения.

Наиболее тяжелые последствия для жизни и здоровья пациентов возникают при нарушениях РБ, связанных с несоблюдением установленных требований по обращению с РФП и радиоактивными отходами. По степени убывания степени тяжести этих последствий все инциденты можно распределить следующим образом [35, 36]: 1) введение не назначенного пациенту РФП; 2) введение назначенного РФП не по адресу, то есть другому пациенту; 3) ведение назначенного РФП с не назначенной активностью, то есть больше или меньше назначенной; в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ, следует считать радиационной аварией те инциденты, когда отклонение достигает $\pm 10\%$ от назначенной активности терапевтического РФП и $\pm 50\%$ от назначенной активности диагностического РФП; 4) экстравазальное введение РФП при запланированной внутривенной инъекции; в частности, при экстравазальном введении терапевтических РФП локальные дозы облучения кожи могут достигать 180 Гр, что неизбежно вызовет образование некротической язвы в зоне поражения [37]; 5) радиоактивные загрязнения кожи пациента при нарушениях технологий введения РФП в организм и при неаккуратном мочеиспускании перед РНД-исследованием; 6) несоблюдение инструкций персонала о максимально возможном удалении от других пациентов с введенным РФП, особенно в 2-местных «активных» палатах при РНТ. Все перечисленные нарушения имеют место даже в ведущих клинических центрах, в том числе и зарубежных, и снижение их частоты также является актуальной проблемой в общем ряду мероприятий по обеспечению РБ пациентов в ядерной медицине.

Обеспечение радиационной безопасности персонала

Многолетняя клиническая практика использования средств и технологий ядерной медицины позволила разработать эффективную систему мер по обеспечению РБ персонала подразделений РНД и РНТ. Это, прежде всего, разработка и широкое клиническое внедрение защитного оборудования и инструментария, разработка и унификация протоколов типовых РНД-исследований и процедур РНТ, оптимизация технологий работ с закрытыми и открытыми радионуклидными и генерирующими источниками ионизирующих излучений, в том числе и работ с очень высокой активностью, организация и выполнение общих и специфических требований к средствам и технологиям проведения РНД и РНТ. Эти и другие аспекты обеспечения РБ персонала нашли свое отражение в ряде международных рекомендаций МКРЗ [2, 4], МАГАТЭ [38 – 42] и в отечественных нормативных документах [43 – 46].

Благодаря этому, в обеспечении РБ персонала уже нет проблем такой высокой степени актуальности, как в обеспечении РБ пациентов. Тем не менее, некоторые важные вопросы в этой области также требуют своего решения.

Снижение уровней профессионального облучения

К ним относится, прежде всего, отсутствие в НРБ-99/2009 норматива по допустимому уровню загрязнения кожных покровов персонала и рабочих поверхностей помещений и оборудования «чистыми» гамма-излучающими радионуклидами, которые используются в качестве радиоактивной метки для подавляющего большинства РФП, используемых для РНД-исследований *in vivo*, и для соединений с ^{125}I , используемых для РНД *in vitro*. Приведенные в НРБ-99/2009 нормативы для регламентации загрязнений альфа- и бета-излучающими радионуклидами не пригодны для оценки загрязнений «чистыми» гамма-излучающими радионуклидами, поскольку эти нормативы выражены в единицах частицы/см²·мин [1]. С целью решения этого вопроса нами было проведено математическое моделирование геометрии и условий измерения типовых загрязнений 7 «чистыми» гамма-эмиттерами и 68 «смешанными» бета-гамма-излучающими радионуклидами. Было показано, что оценка уровней загрязнения гамма-излучателями должна проводиться по уровню мощности амбиентного эквивалента дозы, а рассчитанные на его основе нормативы соответствуют по своему радиационному воздействию нормативам для «чистых» бета- и «смешанных» бета-гамма-излучателей из НРБ-99/2009 [47]. Тем не менее, данная проблема еще далека от своего точного решения, требуя расчета уровней облучения кожи в единицах индивидуального эквивалента дозы $H_p(0,07)$ с учетом эффективности дезактивации и чрескожного всасывания радиоактивности [36, 48]. Сюда же тесно примыкает проблема повышения РР появления катаракты хрусталика глаза у персонала подразделений ядерной медицины, особенно обострившаяся с все более расширяющимся использованием гибридных установок для медицинской визуализации с КТ-сканерами (ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ) [49].

Путем оптимизации режимов использования радионуклидных генераторов при РНД и РНТ можно добиться заметного снижения доз профессионального облучения. Кроме того, дополнительно можно обеспечить упорядочивание времени поступления пациентов для проведения курсов РНТ и, одновременно, экономии радиоактивного элюата, особенно при РНТ с дорогостоящими радионуклидными генераторами для получения дочерних альфа-излучающих радионуклидов [50]. И здесь требуется продолжение исследований с целью выработки унифицированных рекомендаций по работе с генераторами диагностических и терапевтических радионуклидов, которые впоследствии должны быть включены в нормативную документацию по обеспечению РБ в ядерной медицине.

Другой важной нерешенной проблемой является разработка научного обоснования оптимальных технологий профилактики и устранения последствий радиационных аварий в подразделениях ядерной медицины [35, 36]. Основой такой разработки должно быть математическое моделирование различных аварийных ситуаций, особенно в подразделениях РНТ, где последствия таких аварий всегда тяжелее, чем в подразделениях РНД, вследствие проведения работ с открытыми источниками ионизирующих излучений существенно более высокой активности. К ним относятся, прежде всего, различного рода неисправности и сбои работы системы очистки жидких радиоактивных отходов, когда требуется прогнозировать ожидаемый уровень аварийного облучения персонала, занятого устранением последствий подобных радиационных аварий, с выработкой соответствующих рекомендаций по их ликвидации.

Повышение уровня профессиональной компетентности

Наконец, всегда остается «вечная» проблема кадрового обеспечения отечественной ядерной медицины. При этом здесь речь идет не столько об адекватной численности персонала в соответствующих подразделениях РНД и РНТ, сколько об уровне квалификации врачебного и среднего медицинского персонала в области обеспечения как собственной РБ, так и РБ пациентов. При подготовке врачей-радиологов в отечественных медицинских вузах и медицинских физиков в университетах не уделяется никакого внимания актуальным вопросам обеспечения РБ в медицине, и даже на курсах повышения квалификации в рамках непрерывного последилового образования эти вопросы практически не рассматриваются. Многолетний опыт работы автора в отечественной ядерной медицине показывает, что радиационно-гигиенические знания врачей-радиологов и, в особенности, медицинских сестер не соответствуют тем требованиям, которые предъявляют современные технологии РНД и РНТ. Зачастую врачи-радиологи не понимают даже сути основных радиобиологических и дозиметрических понятий, а средний медперсонал работает под влиянием внушенной себе радиофобии. Требуемая нормативными документами переподготовка по РБ либо вообще не проводится вследствие отсутствия квалифицированных преподавателей из лицензированных организаций, либо проводится формально, без серьезной проверки уровня полученных знаний по РБ, в том числе и практических навыков по ликвидации последствий радиационных аварий. Следует отметить также, что и в зарубежных радиологических клиниках имеет место та же самая проблема недостаточной компетентности персонала в области РБ [4, 51].

Низкий уровень компетентности персонала в области РБ имеет своим непосредственным последствием неумение, и даже невозможность правильно информировать пациента о пользе той или иной ядерно-медицинской процедуры, о полученной дозе медицинского облучения и об уровне ее РР. Особенно это проявляется при общении с пациентами, которым назначены те или иные РНД-исследования и которые опасаются именно этих процедур, но не боятся рентгеновской КТ со значительно более высокой лучевой нагрузкой. С учетом полного отсутствия радиационно-гигиенической грамотности населения и повсеместной радиофобии по отношению именно к этим процедурам общение с такими пациентами требует не только соблюдения правил общей деонтологии и педагогических навыков, но и высокой профессиональной подготовки в области РБ. Особую сложность представляет собой процесс взаимодействия с родителями ребенка, которому назначена та или иная ядерно-медицинская процедура [52]. Следует надеяться, что такое взаимодействие может быть облегчено на основе использования опубликованного в нашем журнале глоссария адаптированных терминов ядерной медицины [53].

Обеспечение радиационной безопасности отдельных лиц из населения и окружающей среды**Обращение с жидкими радиоактивными отходами при радионуклидной диагностике**

Данному направлению профильные международные организации уделяют все более возрастающее внимание. Если в основополагающей Публикации 60 от 1990 года [54] МКРЗ декларировала в качестве основных принципов использования источников ионизирующих излучений обоснованность, оптимизацию и нормирование, то в такой же Публикации 103 от 2007 года [55] к ним еще

добавился принцип охраны окружающей среды. Различные аспекты радиационной защиты отдельных лиц из населения и охраны окружающей среды при проведении ядерно-медицинских процедур с соответствующими практическими рекомендациями представлены в публикациях МАГАТЭ [3, 4, 56 – 60].

В соответствии с международными рекомендациями и с отечественным нормативным документом МУ 2.6.1.1892–04 [43] любой пациент после проведения РНД-исследований считается радиационно-безопасным для всех окружающих лиц, в том числе и для своих родственников и ухаживающих за ними лиц, в связи с чем не выдвигаются жесткие требования по ограничению контактов между ними и этим пациентом. Как следствие такой ситуации, в документ [43] был включен пункт 3.14.5 об отсутствии необходимости сбора и выдержки на распаде жидких радиоактивных отходов в подразделениях РНД, поскольку при их сбросе непосредственно в хозяйственно-бытовую канализацию обеспечивается выполнение всех соответствующих нормативов как по РБ отдельных лиц из населения, так и по охране окружающей среды от радиоактивных загрязнений.

Обеспечение радиационной безопасности отдельных лиц из населения

Однако при выписке пациентов из подразделений РНТ необходимо обеспечивать РБ отдельных лиц из населения, контактирующих с такими пациентами. Соответствующие международные рекомендации содержатся в Докладе 1417 МАГАТЭ [60] и Публикации 94 МКРЗ [61], а отечественные требования – в НРБ-99/2009 [1] и СанПиН 2.6.1.2135–06 [44]. В нормативном документе [1] приведены ограничения по мощности дозы гамма-излучения от тела пациента после курсов РНТ с РФП, меченными только радионуклидами ^{131}I , ^{153}Sm и ^{188}Re .

В связи с этим нами были проведены расчетные исследования, в которых была определена возможность использования в амбулаторном режиме РНТ различных терапевтических РФП, меченных одним из 4 «чистых» бета-излучающих радионуклидов, 19 «смешанных» бета-гамма-излучающих или 6 «смешанных» альфа-бета-гамма-излучающих радионуклидов. Критерием допустимости амбулаторного режима была эффективная доза облучения отдельных лиц из населения, которые эпизодически или постоянно контактируют с больным после выписки из отделения РНТ. На основе пределов доз, установленных в НРБ-99/2009, были вычислены максимально допустимые активности указанных радионуклидов для 3 различных геометрий и 8 сценариев облучения указанных лиц. Показано, что даже для наиболее консервативных условий облучения госпитализации подлежат больные, проходящие курсы РНТ только с радионуклидами ^{111}In и ^{131}I , хотя больные гипертиреозом при определенных условиях могут проходить радиойодотерапию и без госпитализации. Из остальных 27 радионуклидов для 13 показан режим однодневного стационара (4 – 5 часов пребывания в стационаре с 2-кратным мочеиспусканием), а еще для 14 – амбулаторный режим лечения без ожидания в стационаре [62]. Отметим, что в проекте новой версии НРБ к указанным выше 3 радионуклидам добавлены еще 5 (^{67}Cu , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra и ^{225}Ac), но другие терапевтические радионуклиды не рассмотрены [63].

Обращение с жидкими радиоактивными отходами при радионуклидной терапии

Как известно, в 2013 г. была официально принята и утверждена новая версия главного нормативного документа в области РБ в целом и окружающей среды в частности – ОСПОРБ-99/2010 [64]. В ней были существенно ужесточены нормативы по сбросу жидких радиоактивных отходов в окружающую среду. Для основного радионуклида ^{131}I , используемого в РНТ, такое ужесточение составило 161 раз, что было подвергнуто вполне обоснованной критике [65]. Тем не менее, данный норматив вступил в силу, из-за чего при проектировании станций спецочистки для подразделений РНТ отечественных радиологических клиник возникли определенные трудности. Для действующих подразделений РНТ это обуславливает необходимость модернизации станций спецочистки путем монтажа новых дополнительных баков, в которых отходы будут находиться на распаде существенно более продолжительное время (до 4 месяцев), чем ранее. При невозможности же такого монтажа (отсутствие финансирования, ограниченность рабочей площади станции) придется снижать поток пролечиваемых больных. Возрастание продолжительности выдержки на распад приведет к неоправданному увеличению дозы профессионального облучения персонала, занятого эксплуатацией станции спецочистки жидких радиоактивных отходов, вследствие более продолжительного времени контакта персонала с системой спецканализации.

Катастрофическое ужесточение норматива по сбросу ^{131}I в нормативном документе [65] сразу в 161 раз не имеет никакого внятного научного обоснования. Решение об ужесточении нормативов для жидких радиоактивных отходов ведет к совершенно неоправданному экономическим затратам и (или) к снижению пропускной способности отделений РНТ без какого-либо повышения уровня РБ для населения и окружающей среды, но со снижением того же уровня для персонала.

С целью облегчения проектирования подразделений РНТ в этих условиях были предложены три различных подхода к расчету мощности станции очистки. Показано, что наиболее эффективный вариант проекта может быть определен в рамках подхода, основанного на математическом моделировании процессов выведения РФП из организма больного, а также накопления и выдержки на распад жидких радиоактивных отходов в баках-накопителей станции с учетом потока госпитализируемых больных [66].

Заключение

Анализ современного состояния проблемы обеспечения РБ в отечественной ядерной медицине показывает, что в целом уже разработанные ранее технологии, средства, организационные мероприятия и нормативные документы, в принципе, гарантируют достаточный уровень радиационной защиты пациентов, персонала, населения и окружающей среды при проведении любых диагностических и терапевтических процедур со всеми известными РФП. Тем не менее, в этой области еще остается целый ряд актуальных вопросов, настоятельно требующих своего решения на основе дальнейшего развития научных исследований в области радиационной гигиены, накопления, анализа и обобщения практического опыта по обеспечению РБ в подразделениях ядерной медицины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Поступила: 02.07.2020. Принята к публикации: ???.???.202?.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Article received: 02.07.2020. Accepted for publication: 23.12.2020.

Radiation Safety in Nuclear Medicine: Report I. Topical Problems

B.Ya. Narkevich^{1,2}

¹ Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact person: Boris Yaroslavovich Narkevich: narvik@yandex.ru

ABSTRACT

The current state and prospects of ensuring radiation safety in the nuclear medicine divisions of Russia are analyzed. The literature data and the main results of our own research to ensure the radiation safety of patients, staff, caregivers and the environment in the departments of radionuclide diagnostics and radionuclide therapy are presented. The most important and requiring solutions to ensure radiation safety in nuclear medicine are considered.

Keywords: nuclear medicine, radiation safety, patients, personnel, population, environment, topical problems

For citation: Narkevich B.Ya. Radiation Safety in Nuclear Medicine: Report I. Topical Problems. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):29-36.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-29-36

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCE

1. СанПиН 2.6.1.2523 – 09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Санитарные правила и нормативы. 2009. [СанПиН 2.6.1.2523 - 09. Radiation Safety Standards NRB-99/2009. Sanitary Rules and Regulations. 2009. (In Russian)].
2. Публикация 105 МКРЗ. Радиационная защита в медицине. Пер. с англ. С.-Петербург: 2011. [ICRP Publication 105. Radiation Protection in Medicine. 2007. (In Russian)].
3. Applying of Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine. Safety Reports Series No. 40. IAEA. Vienna. 2005.
4. Радиологическая защита при медицинском облучении ионизирующим излучением. Серия норм безопасности, № RS-G-1.5. Пер. с англ. МАГАТЭ. Вена. 2004. [Radiological Protection Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation. Safety Standards Series, No. RS-G-1.5. IAEA. Vienna. 2004. (In Russian)].
5. МУ 2.6.1.3151–13. Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. Методические указания. М. 2014. [MU 2.6.1.3151–13. Evaluation and Accounting of Effective Doses in Patients During Radionuclide Diagnostic Studies. Guidelines. M. 2014. (In Russian)].
6. <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>
7. <http://www.snmml.org/clinicalpractice/pediatrictool.aspx>
8. Sapienza MT, Willegaignon J. Radionuclide therapy: current status and prospects for internal dosimetry in individualized therapeutic planning. Clinics. 2019;74:e835. DOI: 10.6061/clinics/2019/e835
9. Лысак ЮВ, Климанов ВА, Наркевич БЯ. Количественная сцинтиграфия для контроля доз внутреннего облучения патологических очагов при радионуклидной терапии. Медицинская физика. 2016; (4): 63-71. [Lysak SE, Klimanov VA, Narkevich BYa. Quantitative scintigraphy to control doses of internal exposure to pathological foci during radionuclide therapy. Medical Physycs. 2016; (4): 63-71. (In Russian)].
10. Лысак ЮВ, Гончаров МО, Наркевич БЯ, Ширяев СВ. Применение метода Монте-Карло для повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии. Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2017; 62(1): 49-55. [Lysak SE, Goncharov MO, Narkevich BY, Shiryayev SV. Application of the Monte Carlo method to improve the accuracy of dosimetric planning of radionuclide therapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017; 62 (1): 49-55. (In Russian)].
11. Mango L. Dose-Response Correlation is Possible in Radioiodine Therapy of Hyperthyroidism. Arch Radiol. 2019; 2(2):28-30.
12. Chiesa C, Gleisne KS, Flux G, Gear J, Walrand S, et al. The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017. DOI: 10.1007/s00259-017-3707-3.
13. ICRP Publication 53. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. Ann ICRP.1987; 18(1-4).
14. ICRP Publication 80. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. Addendum to ICRP 53. Ann ICRP. 1998; 28(3).
15. ICRP Publication 106. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. A Third Amendment to ICRP 53. Ann ICRP. 2008; 38(1-2).
16. ICRP Publication 128. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. Ann ICRP. 2015. 44(2S).
17. ICRP Publication 110. Adult Reference Computational Phantoms. Ann ICRP. 2009; 39(2).
18. Mercuri M, Rehani MM, Einstein AJ. Tracking patient radiation exposure: challenges to integrating nuclear medicine with other modalities. J Nucl Cardiol. 2012 Oct; 19(5): 895-900.DOI: 10.1007/s12350-012-9586-x.
19. ICRP Publication 135. Diagnostic Reference Levels in Medical Imaging. Ann ICRP. 2017; 46(1).
20. ICRP Publication 140. Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals. Ann. ICRP. 2019; 48(1).
21. https://www.xrayrisk.com/calculator/select_study.php?id=35
22. МР 2.6.1.0098–15. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенодиагностических исследований. Методические рекомендации. М. 2012. [MP 2.6.1.0098-15. Assessment of Radiation Risk in Patients During Radiological Studies. Guidelines. M. 2012. (In Russian)].
23. Alessio AM, Kinahan PE, Manchanda V, Ghioni V, Aldape L, Parisi MT. Weight-Based, Low-Dose Pediatric Whole-Body PET/CT Protocols. J Nucl Med. 2009; 50:1570-8. DOI: 10.2967/jnumed.109.065912.
24. Huang B, Wai-Ming M, Khong P-L. Whole-Body PET/CT Scanning: Estimation of Radiation Dose and Cancer Risk. Radiology. 2009 April; 251(1): 166-74. <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/2511081300/DC1>.
25. Iyer NG, Morris LGT, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising Incidence of Second Cancers in Patients With Low-Risk (T₁N₀) Thyroid Cancer Who Receive Radioactive Iodine Therapy. Cancer. 2011 October 1; 117(19): 4439-46. DOI:10.1002/ncr.26070.
26. Hieu TT, Russell AW, Cuneo R, Clark J, Kron T, Hall P, Doi SAR. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. Endocrine-Related Cancer. 2012; 19: 645-55. DOI: 10.1530/ERC-12-0176.
27. Fisher DR, Fahey FH. Appropriate Use of Effective Dose in Radiation Protection and Risk Assessment. Health Phys. 2017 August; 113(2): 102–109. DOI:10.1097/HP.0000000000000674.
28. Martin CJ. Effective dose: practice, purpose and pitfalls for nuclear medicine. J Radiol Prot. 2011 Jun;31(2):205-19.DOI: 10.1088/0952-4746/31/2/001.
29. Brenner DJ. We can do better than effective dose for estimating or comparing low-dose radiation risk. Ann ICRP. 2012; 41(3/4):124-8.
30. Fahey FH, Treves ST, Adelstein SJ. Minimizing and Communicating Radiation Risk in Pediatric Nuclear Medicine. J Nucl Med Technol 2012; 40:13-24. DOI: 10.2967/jnumed.109.069609.

31. Vassileva J, Rehani M. Patient grouping for dose surveys and establishment of diagnostic reference levels in paediatric computed tomography. *Radiat Prot Dosimetry*. 2015 Jul;165(1-4):81-5. DOI: 10.1093/rpd/ncv113.
32. Schmidt M, Baum RP, Simon T, Howman-Giles R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54: 411-28. <https://www.researchgate.net/publication/46170520>.
33. Наркевич БЯ, Долгушин МБ, Крылов ВВ, Мещерякова НА, Кочетова ТЮ. Радиационно-гигиеническое обеспечения радионуклидной терапии рака предстательной железы. *Медицинская физика*. 2020; (1): -. [Narkevich BYa, Dolgushin MB, Krylov VV, Meshcheryakova NA, Kochetova TYu. Radiation-hygienic provision of radionuclide therapeutics of prostate cancer. *Medical Physics*. 2020; (1): -. (In Russian)].
34. Zanotti-Fregonara P, Hindie E. Performing nuclear medicine examinations in pregnant women. *Physica Medica*. 2017; 43:159-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.043>.
35. Martin CJ, Marengo M, Vassileva J, Giammarile F, Poli GL, Marks P. Guidance on prevention of unintended and accidental radiation exposures in nuclear medicine. *J Radiol Protection*. 2019; 39(3): 43-51.
36. ISO 7503-2. Measurement of radioactivity. Measurement and evaluation of surface contamination. Part 2. 2016.
37. Лысак ЮВ, Наркевич БЯ, Рыжов СА. Экстравазальное введение терапевтических радиофармпрепаратов. *Медицинская физика* 2019; (4):46-51. [Lysak YuV, Narkevich BYa, Ryzhov SA. Extravasation of therapeutic radiopharmaceuticals. *Medical Physics* 2019; (4): 46-51. (In Russian)].
38. Radiation Protection in Newer Medical Imaging Techniques: PET/CT. Safety Reports Series No. 58. IAEA. Vienna. 2008.
39. Occupational Radiation Protection Series: IAEA Safety Standards Series, 2018. Vienna. ISSN 1020-525X; no. GSG-7.
40. Predisposal management of radioactive waste from nuclear power plants and research reactors. Series: IAEA Safety Standards Series, 2016. Vienna. ISSN 1020-525X; no. SSG-40.
41. Основополагающие принципы безопасности. Серия норм безопасности. Пер. с англ. 2015. № SF-1 [Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards IAEA Safety Standards Series, 2014. Vienna; no. GSR Part 3. (In Russian)].
42. Methods for Assessing Occupational Radiation Doses due to Intakes of Radionuclides. Safety Reports Series No. 37. 2004. IAEA. Vienna.
43. МУ 2.6.1.1892-04. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов. [МУ 2.6.1.1892-04. Hygienic requirements for ensuring radiation safety during radionuclide diagnostics using radiopharmaceuticals. (In Russian)].
44. СанПиН 2.6.1.2368-08. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. [SanPiN 2.6.1.2368-08. Hygienic requirements for ensuring radiation safety during radiation therapy using open radionuclide sources. (In Russian)].
45. СанПиН 2.6.1.3288-15. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при подготовке и проведении позитронной эмиссионной томографии. [SanPiN 2.6.1.3288-15. Hygienic requirements for ensuring radiation safety in the preparation and conduct of positron emission tomography. (In Russian)].
46. МУ 2.6.1.2808-10. Обеспечение радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики методами радиоиммунного анализа *in vitro*. [МУ 2.6.1.2808-10. Ensuring radiation safety during radionuclide diagnostics using *in vitro* radioimmunoassay methods. (In Russian)].
47. Наркевич БЯ, Малаева НС, Зиновьева НП. Радиоактивная загрязненность рабочих поверхностей «чистыми» гамма-излучателями: Концепция и технология нормирования. *Медицинская физика* 2000; (8): 40-7. [Narkevich BYa, Malaeva NS, Zinovieva NP. Radioactive contamination surfaces with "clean" gamma emitters: Concept and standardization technology. *Medical Physics* 2000; (8): 40-7. (In Russian)].
48. Covens P, Berus D, Cavelliers V, Struelens L, Verellen D. Skin contamination of nuclear medicine technologists: incidence, routes, dosimetry and decontamination. *Nucl Med Commun*. 2012 Oct; 33(10):1024-31. DOI:10.1097/MNM.0b013e32835674d9.
49. Bernier MO, Journy N, Villioing D, et al. Cataract Risk in a Cohort of U.S. Radiologic Technologists Performing Nuclear Medicine Procedures. *Radiology*. 2018 February; 286(2): 592-601.
50. Наркевич БЯ, Лысак ЮВ. Оптимизация использования радионуклидных генераторов в ядерной медицине. *Медицинская физика*. 2018; (1): 89-95. [Narkevich BYa, Lysak YuV. Optimization of the use of radionuclide generators in nuclear medicine. *Medical Physics*. 2018; (1): 89-95. (In Russian)].
51. Krille L, Hammer GP, Merzenich H, Zeeb H. Systematic review on physician's knowledge about radiation doses and radiation risks of computed tomography. *Eur J Radiol*. 2010 Oct;76(1):36-41. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.08.025.
52. Kasraie N, Jordan D, Keup Ch, Westra S. Optimizing Communication with Parents on Benefits and Radiation Risks in Pediatric Imaging. *J Am Coll Radiol* 2018; 15(5):1-9. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.01.032
53. Наркевич БЯ, Хмелев АВ, Крылов ВВ, Кочетова ТЮ. Разработка краткого словаря по ядерной медицине. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020; 65(2): 68-81. [Narkevich BYa, Khmelev AV, Krylov VV, Kochetova TYu. Development of the concise vocabulary in nuclear medicine. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020; 65 (2): 68-81. (In Russian)].
54. ICRP Publication 60. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann. ICRP. 1990; 21(1-3).
55. Публикация 103 МКРП. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите. Пер. с англ. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана». 2009. 344 с. [ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann. ICRP 2007; 37(2-4). (In Russian)].
56. Мониторинг окружающей среды и источников для целей радиационной защиты. Пер. с англ. 2016. МАГАТЭ, Вена. [Environmental and Source Monitoring for Purposes of Radiation Protection Safety Guide. no. RS-G-1.8. 2015. IAEA, Vienna. (In Russian)].
57. Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation. Series: IAEA Safety Standards Series. 2018. IAEA. Vienna. ISSN 1020-525X; no. SSG-46.
58. Радиационный контроль радиоактивных сбросов в окружающую среду. Пер. с англ. 2005. МАГАТЭ, Вена. [Regulatory Control of Radioactive Discharges to the Environment. Safety Guide no. WS-G-2.3. 2004. IAEA. Vienna. (In Russian)].
59. Classification of Radioactive Waste: Safety Guide. Safety Standards Series No. no. GSG-1. IAEA. Vienna. 2009.
60. Release of Patients after Radionuclide Therapy. Safety Reports Series No.63. IAEA. Vienna. 2009.
61. ICRP Publication 94. Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides. Ann. ICRP. Vol. 34. № 2.
62. Наркевич БЯ, Ширяев СВ, Клепов АН, Липанова НН, Лысак ЮВ. Радиационно-гигиеническое обоснование радионуклидной терапии в амбулаторном режиме. *Радиационная гигиена*. 2014; 7(2): 47-58. [Narkevich BYa, Shiryayev SV, Klepov AN, Lipanova NN, Lysak YuV. Radiation-hygienic substantiation of radionuclide therapy on an outpatient basis. *Radiation Hygiene*. 2014; 7 (2): 47-58. (In Russian)].
63. Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по результатам заседания 13 мая 2019 г. Радиация и риск. 2019; 28(2):5-7. [Conclusion of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection based on the results of the meeting on May 13, 2019. *Radiation and Risk*. 2019; 28 (2): 5-7. (In Russian)].
64. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612-10. (В ред. изменений № 1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43). [Basic sanitary rules for ensuring radiation safety OSPORB-99/2010. SP 2.6.1.2612-10. (As amended by No. 1, approved by the Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 43 of September 16, 2013). (In Russian)].
65. Наркевич БЯ, Ширяев СВ, Крылов ВВ. Повышает ли новая версия ОСПОРБ-99/2009 уровень радиационной безопасности в медицине? *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2015; 60(6):5-9. [Narkevich BY, Shiryayev SV, Krylov VV. Does the new version of OSPORB-99/2009 increase the level of radiation safety in medicine? *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2015; 60(6): 5-9. (In Russian)].
66. Наркевич БЯ, Лысак ЮВ, Коновалов ИС, Ширяев СВ, Крылов ВВ. Расчетные исследования проектной мощности станции очистки жидких радиоактивных отходов в подразделениях радионуклидной терапии. *Медицинская физика*. 2015; (4):60-8. [Narkevich BYa, Lysak YuV, Konovalov IS, Shiryayev SV, Krylov VV. Computational studies of the design capacity of a liquid radioactive waste treatment station in radionuclide therapy units. *Medical Physics*. 2015; (4): 60-8. (In Russian)].

Ю.В. Семенова^{1,2}, А.Б. Карпов^{1,3}, Р.М. Тахауов^{1,3}, Д.Е. Калинин^{1,3}, А.Р. Тахауов¹, Е.В. Ефимова⁴, Д.Е. Максимов¹**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ДЛЯ ПЕРСОНАЛА ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА НА РАДИАЦИОННО-ОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВАХ**¹Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск²Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Северск³Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск⁴Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

Контактное лицо: Семенова Юлия Владимировна: mail@sbrsc.seversk.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить предикторы развития острого инфаркта миокарда и оценить взаимосвязь радиационной составляющей (γ -излучение) с вероятностью развития острого инфаркта миокарда у работников радиационно-опасных производств трудоспособного возраста (менее 60 лет для мужчин, менее 55 лет для женщин) на примере персонала Сибирского химического комбината.

Материал и методы: Работа основана на результатах проспективного популяционного исследования (1998–2013 гг.). Диагноз «острый инфаркт миокарда» был верифицирован у 540 человек трудоспособного возраста (34 женщины и 506 мужчин). Для каждого «случая» подбирались «контроль» (всего $n = 1\,080$) из числа работников Сибирского химического комбината, прошедших периодический медицинский осмотр в исследуемый период. Каждый человек был описан 46 переменными, включавшими характеристики социального статуса, набор факторов риска, наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели, включая уровень общего холестерина, основные клинические данные, а также суммарную дозу внешнего облучения и величину содержания в организме ^{239}Pu .

Результаты: Было установлено, что в группе персонала радиационно-опасного производства трудоспособного возраста наиболее весомы традиционные предикторы острого инфаркта миокарда, менее значимым фактором патогенеза заболевания являются условия индивидуального накопления дозовой нагрузки, а не сами величины суммарных доз внешнего облучения в оцениваемом диапазоне.

Заключение: С целью совершенствования системы профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда, рекомендуется проводить формирование групп риска с учетом наиболее значимых предикторов данного заболевания (возраст, систолическое артериальное давление, курение). Для персонала радиационно-опасных производств трудоспособного возраста малозначимы условия формирования дозы облучения (возраст начала облучения, скорость накопления дозы облучения, продолжительность экспозиции) при условиях безаварийной эксплуатации оборудования. Вместе с этим, у работников радиационно-опасных производств от 40 до 60 лет, для которых установлен индивидуальный риск развития острого инфаркта миокарда менее 50 % с использованием нижеописанной модели, целесообразны активные мероприятия по диагностике ишемической болезни сердца и целенаправленной коррекции выявляемых соматических нарушений для профилактики острых сосудистых катастроф.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, факторы риска, предикторы, малые дозы ионизирующего излучения, персонал, радиационно-опасные производства

Для цитирования: Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Калинин Д.Е., Тахауов А.Р., Ефимова Е.В., Максимов Д.Е. Предикторы развития острого инфаркта миокарда для персонала трудоспособного возраста на радиационно-опасных производствах. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):37-43.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-37-43

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин инвалидности и смертности населения промышленно развитых стран. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ССЗ ежегодно уносят больше всего человеческих жизней (в частности, в 2016 г. – 15,2 млн в общей сложности) [1]. В структуре смертности лидирует ишемическая болезнь сердца (ИБС), причиной которой в 90 % случаев является атеросклероз коронарных артерий.

Помимо конвенциональных факторов риска ИБС (гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, малоподвижный образ жизни, ожирение, сахарный диабет), внимание научного сообщества сегодня привлечено к изучению техногенных факторов, способных влиять на структуру и показатели заболеваемости населения. Разумеется, основное внимание уделяется лицам трудоспособного возраста, поскольку именно эта категория населения обеспечивает социально-экономическое благополучие государства и его устойчивое развитие.

Из всей группы техногенных факторов следует особо выделить ионизирующее излучение (ИИ) техногенного происхождения. При расширении применения источников

техногенного облучения в медицинских и промышленных целях в контакт с ними вовлекается все больший контингент профессионалов и населения. Учитывая то, что при изучении зависимостей доза–эффект в диапазоне малых доз ИИ для человека фактически невозможна прямая экстраполяция экспериментальных данных, основным источником информации об эффектах радиационного воздействия на человека остаются результаты эпидемиологических исследований.

Следует отметить, что публикуемые данные относительно эффектов воздействия облучения низких уровней на сердечно-сосудистую систему человека носят противоречивый характер. Так, было отмечено, что ССЗ, и в первую очередь связанная с атеросклерозом ИБС, индуцируются при облучении дозой в несколько грей или выше при лучевой терапии рака молочной железы, язвенной болезни желудка и болезни Ходжкина [2–4]. Среди выживших после атомной бомбардировки и подвергшихся радиационному воздействию на уровне до 3 Гр, риск смертности от ССЗ был ассоциирован с дозой облучения. Несмотря на установление этого факта, ИБС не была связана с облучением, при этом была доказана связь с облучением для ревматической болезни сердца,

гипертонической болезни и сердечной недостаточности [5, 6]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) был достоверно связан с нелинейным дозозависимым ответом для испытуемых с возрастом при воздействии 40 лет или моложе в клинической подгруппе LSS (Adult Health Study: AHS) [7]. Среди работников атомной промышленности, которые подвергались облучению в дозе до нескольких сотен мГр, последнее крупное исследование (INWORKS) показало, что и смертность от ССЗ и смертность от ИБС были связаны с радиационным воздействием [8]. В исследовании, проведенном в 15 странах, ССЗ (ИБС и сердечная недостаточность, в том числе) не были связаны с облучением [9]. В британском Национальном регистре облученного персонала смертность от всех ССЗ и отдельно ИБС, как правило, ассоциировалась с радиационным воздействием, тем не менее, авторами высказано предположение о существенном влиянии курения на наблюдаемый эффект [10]. При этом в когорте р. Течи смертность от ССЗ и ИБС была значительно повышена [11]. Наблюдение за немецкой когортой шахтеров не указало на увеличение смертности при росте дозы облучения при всех ССЗ или ИБС [12]. Проведенный мета-анализ существующих данных показал связь между смертностью от ССЗ и низкими и умеренными дозами ИИ с некоторыми ограничениями [13]. В этой связи вопрос о вкладе ИИ в патогенез ИБС (и в частности ОИМ, как одного из наиболее частых осложнений ССЗ) требует дальнейшего изучения.

ЗАТО Северск (закрытое административно-территориальное образование) соответствует требованиям, предъявляемым ВОЗ, для изучения эпидемиологии ОИМ [14]. Учитывая то, что на территории города расположен комплекс производств атомной промышленности (Сибирский химический комбинат (СХК)), существуют все условия для проведения исследований по изучению медицинских последствий хронического воздействия малых доз ИИ на состояние сердечно-сосудистой системы работников предприятия, подвергавшихся хроническому профессиональному облучению.

Цель настоящего исследования:

- изучить предикторы развития ОИМ для персонала радиационно-опасных производств трудоспособного возраста;
- оценить значимость радиационной составляющей в патогенезе ОИМ у персонала радиационно-опасных производств.

Материал и методы

Исследуемая когорта включала работников СХК, нанятых в период с 01.01.1950 по 31.12.1994 и проработавших на предприятии не менее 3 лет. Общая численность когорты – 34 146 человек, из них 23 659 мужчин и 10 487 женщин. Для всех членов когорты был уточнен жизнен-

ный статус. Период наблюдения охватывал 1998–2013 гг. На момент окончания периода наблюдения (31.12.2013) количество живых составляло 20 751 человек, умерших – 13 395 человек. Из всей численности когорты 6 334 мужчины и 2 056 женщин находились на индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК) по внешнему облучению. Диапазон доз внешнего облучения мужчин – работников СХК, включенных в анализируемую когорту, составил 0,04–1 685,16 мЗв (медиана 21,22 мЗв, интерквартильный размах 3,8–88,05). Для женщин минимальное значение дозы внешнего облучения составило 0,02 мЗв, максимальное – 593,1 мЗв (медиана 10,19 мЗв, интерквартильный размах 1,89–33,6).

Методика сбора и уточнения информации об острых коронарных катастрофах была детально описана в наших предыдущих публикациях [15–17]. По итогам 15-летнего проспективного когортного исследования заболеваемости ОИМ в популяции ЗАТО Северск диагноз «острый инфаркт миокарда» (коды по МКБ–10 I21.0–I21.4) был верифицирован у 1 252 человек (у 321 женщины и 931 мужчины). Все случаи ОИМ среди работников СХК трудоспособного возраста (менее 60 лет для мужчин и менее 55 лет для женщин) составили основную группу для исследования случай–контроль, организованного для уточнения вклада радиационного фактора в патогенез ОИМ. Таких случаев было отобрано 540 (34 женщины и 506 мужчин). Для каждого случая подбирался контроль (всего $n = 1\,080$) из числа работников, прошедших периодический медицинский осмотр в исследуемый период. Контроль выбирался таким образом, чтобы год рождения у случая и контроля отличался не более чем на 5 лет. По результатам обследования, полученным из информационной системы «Мисс-Инфомед» Северной клинической больницы Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России и по данным медицинских карт амбулаторных больных, у контролей в анамнезе не было ОИМ (по критериям ВОЗ).

Факт контакта с источниками техногенного облучения для обеих групп уточнялся ретроспективно (после развития заболевания и после включения в исследование) по данным регионального медико-дозиметрического регистра персонала СХК и населения ЗАТО Северск в соответствии с правилами проведения подобных исследований. Среди случаев контактировали с источниками ИИ 118 человек (4 женщины и 114 мужчин). Среди контролей данные ИДК имели 506 человек (26 женщин и 480 мужчин). У всех лиц с данными ИДК ($n = 624$; 57 % от общего количества включенных в исследование) зарегистрированы дозы внешнего облучения в диапазоне от 0,13 до 901,5 мЗв, по группе в среднем $46,8 \pm 32,1$ мЗв. В табл. 1 представлено распределение работников СХК, вошедших в исследование, по данным ИДК.

Таблица 1

Распределение работников СХК, вошедших в исследование, по величине средней дозы внешнего облучения (СДВО) и содержанию ^{239}Pu в организме
Distribution of Workers of the Siberian Chemical Combine, included in the study, according to the value of average dose of external exposure and the content of ^{239}Pu in the body

Показатель	Случаи	Контроли
Общее количество	540	1 080
Работники, подвергавшиеся внешнему облучению	118	506
Медиана СДВО, мЗв	25,2	21,3
Интерквартильный размах СДВО, мЗв	8,6–14,9	7,2–89,5
Работники, подвергавшиеся внутреннему облучению	123	268
Медиана содержания ^{239}Pu в организме, Бк	85,3	91,4
Интерквартильный размах содержания ^{239}Pu в организме	22,0–660,1	21,6–582,3

Таблица 2

Распределение работников СХК, вошедших в исследование, по стажу работы
Distribution of SKhK employees, included in the study, by length of service at the SKhK

Случаи	
Стаж работы, лет	23 (13–40)
Возраст на момент начала облучения, лет	24 (22–36)
Контроли	
Стаж работы, лет	27 (13–36)
Возраст на момент начала облучения, лет	23 (21–32)

Перечень производственных вредностей, включавший контакт с источниками ИИ и вредными химическими веществами, а также характеристика рабочего места, предоставлялись отделом по ядерной и радиационной безопасности, охране труда и окружающей среды СХК с учетом профессионального маршрута пациента. Стаж работы на производствах СХК составил в среднем $21,1 \pm 6,8$ года. Возраст начала стажа – $23,6 \pm 7,4$ года.

Вычисление количества человеко-лет наблюдения, проведенных в контакте с источниками ИИ, начинали с года найма на СХК (табл. 2). В случае если до найма на одно из производств, относимых к основным производствам СХК, работник подвергался воздействию γ -излучения, работая в других подразделениях СХК (например, во время выполнения ремонтных работ), период наблюдения исчисляли с года первой зарегистрированной дозы внешнего облучения, т. е. с момента начала периода нахождения под риском. Датой окончания наблюдения принято 31.12.2013. Следует подчеркнуть, что информация о профессиональном маршруте включает сведения обо всех перемещениях того или иного работника по различным производствам СХК за весь период его профессиональной деятельности от момента найма до момента увольнения.

По итогам предшествовавшего медицинского наблюдения АГ диагностировали, если систолическое артериальное давление (АД) составляло 140 мм рт. ст. и более, диастолическое АД – 90 мм рт. ст. и более у лиц, не принимающих антигипертензивных препаратов [18]. Стаж АГ выяснялся из данных анамнеза и уточнялся по данным медицинской документации. Для анализа использовали как офисное АД (по данным периодических медицинских осмотров), так и данные дневников самоконтроля АД (по данным медицинских карт амбулаторного больного). Гиперхолестеринемии диагностировали при уровне общего холестерина выше 5,0 ммоль/л [18]. Для характеристики массы тела использовали индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат. За избыточную массу тела принимали значение ИМТ для мужчин ≥ 29 кг/м², для женщин ≥ 30 кг/м² [18]. Статус курения, наличие отягощенной наследственности и сахарного диабета выяснялись по данным анамнеза и по медицинской документации.

Литературные данные свидетельствуют о наличии гендерных различий в возникновении, течении и исходе ОИМ, что требует дифференцированного подхода при разработке систематизированных алгоритмов прогнозирования ОИМ селективно для мужчин и женщин. Поэтому анализ характера и частоты распространенности основных факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравниваемых группах персонала СХК трудоспособного возраста, формирующих группы в исследовании случай–контроль, проводили

с разделением по полу. Так как среди случаев контактировали с источниками ИИ всего 10 женщин, ниже представлены результаты сравнительного анализа только для мужского персонала СХК.

Исследование взаимосвязи между дискретными качественными признаками (развитие ОИМ и изучаемые факторы риска) проводилось с использованием анализа двумерных таблиц сопряженности с вычислением значения критерия Пирсона χ^2 , а также значения показателя силы связи двух качественных признаков коэффициента ϕ . Для сравнения параметров распределения количественных признаков в нескольких группах использовали дисперсионный анализ с фиксированными уровнями факторов, что позволяло провести проверку гипотез о равенстве генеральных средних нескольких групп с последующим попарным сравнением уровней с помощью линейных контрастов Шеффе. При отклонении распределения от нормального (критерии Колмогорова, Лиллиефорса и Шапиро – Уилки) сравнение параметров этих групп производилось также с помощью непараметрических критериев: однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, основанный на ранговых метках Вилкоксона, медианный тест, ранговая корреляция Спирмэна.

Поиск предикторов проводился путем построения уравнений логистической регрессии по программе SPSS 10.0.5 фирмы SPSS Inc. (США). Логистическая регрессия позволяет оценивать уравнения связи между факторами и зависимой качественной переменной, имеющей две или более градаций. В нашем случае первая градация зависимой переменной отвечала наличию ОИМ, вторая – его отсутствию. Используя оценки коэффициентов логит-регрессии, можно оценивать вероятность отнесения отдельного наблюдения к той или иной градации зависимого признака. Для этой цели использовалось следующее выражение:

$$p = 1 / 1 + \exp(-z), \quad (1)$$

где z – расчетное значение функции, p – оценка вероятности отнесения наблюдения к первой градации зависимого признака.

При этом:

$$z = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + b_4 \cdot x_4 + b_5 \cdot x_5 + b_6 \cdot x_6 + b_7 \cdot x_7, \quad (2)$$

где b_0 и b_i – коэффициенты для отдельных предикторов.

Для ранжирования предикторов по силе их влияния на зависимую переменную использовали абсолютные значения коэффициентов регрессии. Оценка коэффициентов логистической регрессии производилась с помощью прямого и обратного пошагового алгоритма. В первом случае на каждом шаге включался один предиктор, во втором алгоритме из всех предикторов, первоначально включенных в уравнение регрессии, на каждом шаге удалялось по одному предиктору. В обоих случаях критические уровни значимости для включения и исключения предикторов принимались равными 5 %. Ранжирование предикторов, включенных в уравнение логистической регрессии, производилось по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Степень согласия фактических значений зависимых качественных признаков и значений, предсказанных с использованием уравнения логистической регрессии, производили с помощью показателя D Зомера. Каждый человек был описан 46 переменными, включавшими характеристики социального статуса, набор факторов риска, наличие сопутствующих заболеваний, биохимические показатели,

Таблица 3

Предикторы ОИМ у мужского персонала СХК
Predictors of AMI in male staff of SKhK

Фактор риска	Коэффициент уравнения регрессии	Стандартная погрешность	Коэффициент Wald	Уровень значимости
Возраст	0,311	0,028	121,77	< 0,001
Курение	0,300	0,029	32,0	< 0,001
Систолическое АД	0,019	0,006	10,5	0,001
АГ	0,531	0,046	4,349	0,037
СДВО	-0,00048	0,001	0,295	0,587
Сахарный диабет	0,453	0,326	1,932	0,165
ИМТ	0,032	0,031	1,057	0,304

Примечание: В этой и следующей таблицах полужирным шрифтом выделены показатели с уровнем значимости менее 5 %

включая уровень общего холестерина, основные клинические данные, а также суммарную дозу внешнего облучения (СДВО).

Результаты и обсуждение

При изучении взаимосвязей между развитием ОИМ у мужского персонала СХК и отдельными факторами риска, включая ИИ, были обнаружены хорошо известные взаимосвязи:

- с курением ($\chi^2 = 167,1$; $p < 0,001$);
- с АГ, являющейся важнейшим независимым предиктором ОИМ ($\chi^2 = 153,6$; $p < 0,001$);
- с употреблением алкоголя ($\chi^2 = 923,5$; $p = 0,001$);
- с сахарным диабетом, который рассматривают сегодня как эквивалент ИБС ($\chi^2 = 109,9$; $p < 0,001$);
- с ожирением, являющимся компонентом метаболического синдрома ($\chi^2 = 61,4$; $p = 0,001$).

Результаты анализа нескольких десятков таблиц сопряженности показали, что статистически значимыми в качестве факторов риска выступает довольно много показателей. Этот же результат был обнаружен и при сравнении параметров распределения анализируемых количественных признаков. Для их интеграции был использован метод логистической регрессии. В приведенном ниже изложении результатов исследований нами используется термин «предикторы», под которым следует понимать достоверные факторы риска развития заболевания, значимые для конкретной анализируемой группы (мужского персонала радиационно-опасного производства трудоспособного возраста).

При анализе взаимосвязи заболеваемости ОИМ и изучаемых факторов риска было выявлено, что предикторами для развития заболевания у персонала СХК в порядке убывания по степени значимости являлись: возраст, курение, максимальное систолическое АД (по данным дневников самоконтроля), наличие АГ в анамнезе, сахарный диабет, ожирение. В совокупности эти предикторы предсказывали развитие заболевания в 87,1 % случаев (табл. 3). При этом специфичность составила 95,9 %, чувствительность прогностического метода – 67 %. Другие проанализированные нами параметры, такие как диастолическое АД, показатели общего анализа крови, уровни липидных фракций и т. д., в различных комбинациях с вышеприведенными признаками прогностическую значимость модели в лучшем случае не улучшали, а в худшем и вовсе снижали чувствительность.

Обращает на себя внимание тот факт, что абсолютные значения стандартизованных коэффициентов уравнения логит-регрессии для конвенциональных факторов риска, вошедших в уравнение, достаточно близки по своей величине. Это говорит о примерно равном влиянии изученных факторов риска на вероятность развития

ОИМ у персонала радиационно-опасного производства. Не все абсолютные величины, характеризующие профессиональный контакт с ИИ (СДВО, возраст начала стажа, стаж работы в контакте с источниками профессионального облучения), вошли в число предикторов развития ОИМ. Влияние профессионального облучения на прогноз у мужчин в возрасте менее 60 лет минимально и практически нейтрально (коэффициент уравнения регрессии для СДВО составляет всего $-0,00048$ при $p = 0,587$). Полученное значение p варьирует в пределах от 0 до 1. При значении вероятности менее 0,5 ($p < 0,5$) прогнозируют высокий риск развития фатального и нефатального ОИМ в течение года, необходимы дополнительные клинико-лабораторные исследования для исключения наличия коронарного атеросклероза. Если рассчитанное значение вероятности больше или равно 0,5 ($p \geq 0,5$) индивидуальный сердечно-сосудистый прогноз благоприятен, прогнозируют низкий риск развития фатального и нефатального ОИМ в течение года.

В своих предыдущих работах по прогнозированию ОИМ у персонала для характеристики профессионального облучения мы с успехом использовали относительные величины, характеризующие динамику формирования дозы облучения индивидуума с учетом возраста начала контакта с источниками ИИ [15–17]. Поэтому в ходе дальнейшего анализа нами были введены дополнительные величины:

- отношение СДВО к продолжительности профессионального облучения, т.е. к стажу работы в контакте с источниками ИИ (СДВО/стаж [мЗв/год]);
- отношение СДВО к возрасту начала профессионального облучения (СДВО/ВНО [мЗв/год]);
- отношение стажа работы в контакте с источниками ИИ к возрасту начала облучения.

По итогам повторного анализа не удалось существенно улучшить прогностическую ценность модели для мужского персонала СХК трудоспособного возраста. Доля верно предсказанных значений с использованием уточненных предикторов развития ОИМ составила 88,2 % (табл. 4) При этом чувствительность метода оставалась удовлетворительной (67,7 %) при высокой специфичности (96,2 %). Состав и порядок предикторов существенно не изменился. Обращает на себя внимание тот факт, что предиктор СДВО/ВНО имеет гораздо больший вес во вновь полученном регрессионном уравнении, нежели простая констатация СДВО (по данным ИДК). Вероятность развития ОИМ повышается при уменьшении отношения СДВО/ВНО (β -коэффициент = $-0,181$) (табл. 4), что может быть при раннем контакте с внешним облучением человека даже при небольшой суммарной дозовой нагрузке.

Таблица 4

Уточненные предикторы ОИМ у мужского персонала
Improved predictors of AMI in male staff

Фактор риска	Коэффициент уравнения регрессии	Стандартная погрешность	Коэффициент Wald	Уровень значимости
Возраст	0,322	0,029	159,29	< 0,001
Курение	0,3	0,026	31	< 0,001
Систолическое АД	0,020	0,006	22,28	0,001
АГ	0,571	0,046	4,803	0,028
СДВО	–0,181	0,10	2,705	0,100
Сахарный диабет	0,308	0,247	1,006	0,316
ИМТ	0,025	0,030	0,69	0,406

Таким образом, было установлено, что в группе мужского персонала радиационно-опасного производства трудоспособного возраста наиболее весомы традиционные предикторы развития ОИМ, менее значимым фактором патогенеза этого заболевания являются условия индивидуального накопления дозовой нагрузки, а не сами величины СДВО в изученном диапазоне.

Клинические исследования, проведенные на когортах работников радиационно-опасного производства, продемонстрировали противоречивые результаты при оценке избыточного риска развития мозгового инсульта в облученной популяции [8, 11]; избыточного риска развития ССЗ и ИБС при воздействии радиационного фактора (содержание ^{239}Pu в организме и органах основного депонирования, поглощенные дозы внутреннего или внешнего облучения) [2, 3, 12, 13].

Современный уровень производства на предприятиях атомной промышленности сводит к минимуму вероятность переоблучения персонала. В штатной ситуации работник на протяжении своей профессиональной карьеры подвергается облучению в дозах, не превышающих десятки или сотни мЗв. В этой связи внимание исследователей сосредоточено сегодня на изучении действия преимущественно малых доз ИИ. Нами подтверждена основополагающая роль конвенциональных факторов риска в патогенезе ОИМ у мужчин в возрасте менее 60 лет, контактирующих на производстве с источниками ИИ. Несмотря на возрастные ограничения, продиктованные дизайном исследования случай–контроль, возраст вошел в первую тройку факторов, связанных с прогнозом. Курение и АГ являются важнейшими конвенциональными факторами риска ИБС.

Тот факт, что гиперхолестеринемия и другие отклонения липидного спектра исключены по данным логистической регрессии из окончательной модели, можно объяснить плохой подготовкой персонала СХК к проведению биохимических исследований в рамках периодических медицинских осмотров. Это происходит частично из-за низкой медицинской грамотности работников радиационно-опасных производств, их малой заинтересованности в медицинской помощи из-за опасения потери рабочего места, нежелания предъявлять жалобы даже при манифестации заболевания.

Следует отметить, что в уравнение регрессии вошел показатель максимального систолического АД по данным дневников самоконтроля АД (медицинские карты амбулаторного больного), но не офисное АД (по данным периодических медицинских осмотров). Важность домашнего измерения АД подчеркивают последние рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского кардиологического общества (2018).

Ранее нами было показано, что при наличии традиционных факторов риска ОИМ существенным условием развития заболевания является динамика индивидуального

накопления дозовой нагрузки, а не сами величины СДВО или уровни содержания ^{239}Pu в организме [15]. Перспективность данного подхода подтверждают единичные работы по прогнозированию заболеваемости лейкозами персонала радиационно-опасных производств с учетом индивидуальной скорости накопления дозы [16]. В известных нам работах по изучению заболеваемости и смертности от ССЗ при воздействии ИИ не анализировались индивидуальные условия формирования дозы облучения, недостаточное внимание уделялось возрасту, в котором профессионал начинал контактировать с источниками ИИ [2–12].

Созданная в результате работы прогностическая модель обладает хорошей чувствительностью и высокой специфичностью, актуальна именно для трудоспособных профессионалов. Вновь введенный индекс (СДВО/ВНО) указывает на повышение вероятности возникновения ОИМ при интенсивном накоплении СДВО в молодом возрасте вследствие того, что организм, находящийся в фазе роста, имеет относительно высокую скорость деления и дифференцировки клеток. Как известно [19], находящиеся в митотической активности клетки наиболее подвержены модифицирующему воздействию ИИ и обладают меньшей резистентностью к внешнему влиянию.

Считается, что основными механизмами реализации патологических эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у облученных являются дисфункция эндотелиальных клеток сосудов, персистирующее воспаление и изменения в коагуляции и активности тромбоцитов. Влияние облучения в высоких дозах (более 1–2 Гр) на человека опосредовано окислительным стрессом, повреждением ДНК и последующим старением и гибелью клеток. Тем не менее, механизмы радиационного воздействия при низких уровнях дозы все еще далеки от понимания.

Закключение

С целью совершенствования системы профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости и смертности от ОИМ, рекомендуется проводить формирование групп риска с учетом наиболее значимых предикторов данного заболевания (возраст, систолическое АД, курение). Для персонала радиационно-опасных производств трудоспособного возраста малозначимы условия формирования дозы облучения (возраст начала облучения, скорость накопления дозы облучения, продолжительность экспозиции) при условиях безаварийной эксплуатации оборудования.

Вместе с этим, у работников радиационно-опасных производств от 40 до 60 лет, имеющих индивидуальный риск развития ОИМ менее 50 %, установленный с использованием нижеописанной модели, целесообразны активные мероприятия по диагностике ИБС и целенаправленной коррекции выявляемых соматических нарушений для профилактики острых сосудистых катастроф.

Predictors of Acute Myocardial Infarction Development in Personnel of Radiation Dangerous Plants. Medical Radiology and Radiation Safety

Yu.V. Semenova^{1,2}, A.B. Karpov^{1,3}, R.M. Takhauov^{1,3}, D.E. Kalinkin^{1,3}, A.R. Takhauov¹, E.V. Efimova⁴, D.E. Maximov¹

¹Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

²Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁴Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: Yulija Vladimirovna Semenova: mail@sbrc.seversk.ru

ABSTRACT

Purpose: To examine the predictors of acute myocardial infarction development and to evaluate the relationship of the radiation component (external γ -radiation) with the probability of developing acute myocardial infarction in workers of radiation-dangerous plants working age (under 60 for men, 55 for women), by the example of the Siberian Group of Chemical Enterprises personnel.

Material and methods: The work is based on the results of a prospective population study (1998–2013). The diagnosis of acute myocardial infarction was verified in 540 people of working age (34 women and 506 men). For each case selected control ($n = 1,080$) among the employees of the Siberian Group of Chemical Enterprises, passed periodic medical examination in the study period. Every person was described by means of 46 variables including characteristics of social status, a number of risk factors, associated diseases, biochemical indices including the level of general cholesterol, the main clinical data, cumulative dose of external radiation and the amount of ^{239}Pu content in an organism.

Results: It was determined that in the group of the personnel of working age the most important traditional predictors of acute myocardial infarction, less important factor in the pathogenesis of the disease are conditions of the individual accumulation of a dose, but not the magnitude of the total external doses in the evaluation range.

Conclusion: To improve the system of preventive measures aimed at reducing the level of morbidity and mortality from acute myocardial infarction, it is recommended to form risk groups taking into account the most significant predictors of this disease (age, systolic blood pressure, smoking). For the personnel of radiation dangerous plants working age insignificant conditions for the formation of radiation dose (age of first exposure, the rate of accumulation of radiation dose, duration of exposure) under conditions of trouble-free operation of the equipment.

Active measures for the diagnosis of coronary heart disease and targeted correction of detected somatic disorders for the prevention of acute vascular catastrophes are expedient for workers of radiation hazardous industries from 40 to 60 years with an individual risk of acute myocardial infarction less than 50 % using the model described below.

Keywords: acute myocardial infarction, predictors, low doses of ionizing radiation, staff, radiation dangerous plants

For citation: Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhauov R.M., Kalinkin D.E., Takhauov A.R., Efimova E.V., Maximov D.E. Predictors of Acute Myocardial Infarction Development in Personnel of Radiation Dangerous Plants. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):37-43.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-37-43

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 10 ведущих причин смерти в мире. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Дата обращения: 06.10.2019. [The top 10 causes of death. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 06 Oct. 2019) (In Russ.).]
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3):656-65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
- Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML, et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 1;61(3):842-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.708.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Feb 7;99(3):206-14. DOI: 10.1093/jnci/djk029.
- Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *Brit Med J*. 2010 Jan 14;340:b5349. DOI: 10.1136/bmj.b5349.
- Takahashi I, Shimizu Y, Grant EJ, Cologne J, Ozasa K, Kodama K. Heart disease mortality in the life span study, 1950-2008. *Radiat Res*. 2017 Mar;187(3):319-32. DOI: 10.1667/RR14347.1.
- Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Non-cancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res*. 2004 Jun;161(6):622-32. DOI: 10.1667/r3183.
- Gillies M, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, O'Hagan JA, Haylock R, et al. Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). *Radiat Res*. 2017 Sep;188(3):276-90. DOI: 10.1667/RR14608.1.
- Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, Engels H, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: Results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol*. 2007 Oct;36(5):1126-35. DOI: 10.1093/ije/dym138.
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RGE, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GLC, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer*. 2009 Jan 13;100(1):206-12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604825.
- Krestinina LY, Epifanova S, Silkin S, Mikryukova L, Degteva M, Shagina N, et al. Chronic low-dose exposure in the Techa River cohort: Risk of mortality from circulatory diseases. *Radiat Environ Biophys*. 2013 Mar;52(1):47-57. DOI: 10.1007/s00411-012-0438-5.
- Kreuzer M, Dufey F, Sogl M, Schnelzer M, Walsh L. External gamma radiation and mortality from cardiovascular diseases in the German WISMUT uranium miners cohort study, 1946-2008. *Radiat Environ Biophys*. 2013 Mar;52(1):37-46. DOI: 10.1007/s00411-012-0446-5.
- Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S, et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect*. 2012;120(11):1503-11. DOI: 10.1289/ehp.1204982.

14. World Health Organization. Myocardial Infarction Community Registers. Copenhagen: WHO, 1976.
15. Тахауов РМ, Карпов АБ, Семенова ЮВ, Литвиненко ТМ, Леонов ВП. Предикторы развития острого инфаркта миокарда у персонала радиационно-опасных производств Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007;52(3):71-8. [Takhauov RM, Karpov AB, Semenova YuV, Litvinenko TM, Leonov VP. Predictors of Acute Myocardial Infarction Development in Staff of Radiation Dangerous Plants. Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52(3):71-8. (In Russ.)].
16. Karpov AB, Semenova YV, Takhauov RM, Litvinenko TM, Kalinkin DE. The risk of acute myocardial infarction and arterial hypertension in a cohort of male employees of Siberian Group of Chemical Enterprises exposed to long-term irradiation. Health Phys J. 2012 Jul;103(1):15-23. DOI: 10.1097/HP.0b013e318249fa59.
17. Семенова ЮВ, Карпов АБ, Литвиненко ТМ, Тахауов РМ, Леонов ВП. Основные факторы риска развития острого инфаркта миокарда у работников радиационно-опасных производств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(3-2):44-9. [Semenova YV, Karpov AB, Litvinenko TM, Takhauov RM, Leonov VP. Acute myocardial infarction risk factors at radiation-dangerous workplaces. Cardiovascular therapy and prevention. 2005;4(3-2):44-9. (In Russ.)].
18. Perk J, Backer GD, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.
19. Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry JH, Kleiman NJ, MacVittie TJ, et al. ICRP Publication 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Ann ICRP. 2012;41(1-2):1-322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2020. Принята к публикации: 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.10.2020. Accepted for publication: 23.12.2020.

И.А. Галстян, М.В. Кончаловский, М.Г. Козлова, В.Ю. Нугис

ОЦЕНКА ВКЛАДА ОБЛУЧЕНИЯ В РАЗВИТИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Федеральный медицинско-биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Контактные лица: Галстян Ирина Алексеевна: i-galstyan.galstyan@yandex.ru;

Нугис Владимир Юрьевич: ugisvju@list.ru

РЕФЕРАТ

Цель: На клинических примерах оценить вероятное влияние перенесенного ранее внешнего облучения всего тела в дозах, превышающих 1 Гр, на развитие множественных злокачественных новообразований различной локализации и лейкоза.

Материал и методы: У 8 из 164 больных, длительно наблюдавшихся после перенесенной острой лучевой болезни (ОЛБ), выявлены множественные онкологические заболевания. Прослежена динамика последовательного формирования солидных опухолей у 2 больных, а также злокачественных новообразований и миелодиспластического синдрома с трансформацией в острый лейкоз у 1 больного. Длительность наблюдения – 31 год, 43 года и 32 года.

Результаты: Доступность медицинской помощи для больных, перенесших ОЛБ, и высокое качество ее оказания на всех этапах (амбулаторная, стационарная) позволяли выявить злокачественные новообразования на ранних стадиях развития и добиться полного выздоровления. Однако с течением времени у этих больных наблюдалось развитие и других онкологических заболеваний. Приведенные клинические наблюдения позволяют предположить, что у представленных больных облучение действовало на различных стадиях канцерогенеза, и влияние его на развитие разных онкологических заболеваний у всех больных было неодинаково.

Заключение: Анализ клинических наблюдений позволяет предположить, что вклад радиации в генез различных онкологических заболеваний у лиц, подвергшихся облучению в дозах, вызывающих развитие ОЛБ, различен. В настоящее время в нашей стране отсутствуют подходы к количественной оценке влияния радиационного воздействия на развитие злокачественных новообразований в каждом конкретном случае. Больные, подвергшиеся острому однократному облучению в дозах свыше 1 Гр, должны рассматриваться как имеющие предрасположенность к развитию множественных опухолей в отдаленные сроки. В связи с этим они пожизненно нуждаются в динамическом медицинском наблюдении с целью ранней диагностики и адекватного лечения развивающихся злокачественных новообразований.

Ключевые слова: *острая лучевая болезнь, отдаленный период, злокачественные новообразования, оценка вклада облучения*

Для цитирования: Галстян И.А., Кончаловский М.В., Козлова М.Г., Нугис В.Ю. Оценка вклада облучения в развитие множественных онкологических заболеваний в отдаленном периоде острой лучевой болезни. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):44-48.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-44-48

Введение

Развитие онкологических заболеваний в отдаленные сроки рассматривается как несомненный стохастический эффект радиационного воздействия. Облучение увеличивает вероятность развития злокачественных новообразований у пострадавших по сравнению с необлученными контрольными группами [1]. Основываясь на общепризнанной беспороговой концепции радиационного канцерогенеза, и в то же время, на представлениях о полифакторности развития опухоли, можно предположить, что радиация принимает участие в развитии многих новообразований, но вклад ее в развитие каждой конкретной опухоли неодинаков. Роль облучения в развитии того или иного онкологического заболевания оценивается путем проведения эпидемиологических исследований, оценивающих частоту данного новообразования среди больших групп людей, пострадавших от радиационного воздействия, по сравнению с населением, облучению не подвергавшимся. Таким образом, было установлено, что ряд онкологических заболеваний (лейкозы, рак легкого, рак щитовидной железы и др.) действительно могут иметь радиогенное происхождение, для других (рак шейки матки, меланома, лимфогранулематоз) вклад облучения в генез опухоли отрицается [1]. Для некоторых злокачественных новообразований полученных эпидемиологических данных недостаточно, чтобы подтвердить или

отвергнуть участие облучения в их развитии. Объясняются эти различия тем, что облучение является только одним из множества факторов, принимающих участие в канцерогенезе, и его вклад не всегда является определяющим в развитии опухоли.

Сотни тысяч жителей нашей страны принимали участие в ликвидации последствий различных радиационных аварий, большое их количество живет на загрязненных радионуклидами территориях. Кроме того, радиация является вредным фактором производственной среды, с которым контактируют десятки тысяч работников атомной промышленности России и других отраслей. Необходимо отметить, что в последние десятилетия существенно увеличивается вклад медицинского облучения в суммарную дозу радиационного воздействия на население. Соответственно вопросы связи развившегося онкологического заболевания с перенесенным облучением ставятся перед специалистами все чаще.

Оценить влияние радиации на развитие онкологических заболеваний в каждом конкретном случае очень сложно. Исключением считаются онкологические заболевания, развившиеся в отдаленные сроки у лиц, подвергшихся лучевому воздействию в больших дозах (более 1 Гр), которые по сложившемуся стереотипу рассматриваются как безусловные последствия перенесенного радиационного воздействия

В клиническом отделе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Центр) на протяжении многих десятилетий наблюдались больные, перенесшие острую лучевую болезнь (ОЛБ) в результате различных радиационных аварий. Динамическое наблюдение с ранней диагностикой онкологических заболеваний, своевременным и адекватным лечением позволяет продлевать жизнь этим больным. Однако в дальнейшем у части пациентов выявлялись опухоли другой локализации и иного гистологического строения или онкогематологические заболевания.

Цель настоящей публикации – на отдельных клинических примерах попытаться оценить вклад перенесенного ранее облучения всего тела в дозах, превышающих 1 Гр, в развитие первично-множественного рака различной локализации и лейкоза в отдаленные сроки после перенесенной ОЛБ.

Материал и методы

Под динамическим наблюдением клиники Центра в разные годы состояло 164 больных, перенесших ОЛБ различной степени тяжести. По крайней мере, у 8 из них был диагностирован первично-множественный метакронный рак. Оценена динамика развития онкологических заболеваний и вероятность связи развития новообразований с облучением у 2 пациентов с первично-множественными солидными опухолями и у одного больного с первично-множественным метакронным раком в сочетании с онкогематологическим заболеванием. Для солидных опухолей были характерны локализации в различных органах и тканях, различное гистологическое строение, что трактовалось как разные заболевания, а не продолженный рост злокачественного новообразования. Длительность наблюдения после облучения этих трех пациентов составила 31 год, 43 года и 32 года соответственно. Проведен клинический анализ архивных материалов.

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение № 1

Больной Д.Р.И., 1950 г. рождения, во время аварии на Чернобыльской АЭС 26.04.1986 г. подвергся относительно равномерному гамма-бета-облучению, в результате которого развилась клиническая картина костномозговой формы ОЛБ II (средней) степени тяжести. По данным анамнеза до аварии у больного диагностировался синдром Жильбера. В сентябре 1986 г. был выявлен австралийский антиген и установлен морфологически подтвержденный диагноз хронического персистирующего гепатита. В 1998 г. были выявлены антитела к вирусу гепатита С и проведена терапия интероном А. В 1998 г. обнаружена лучевая катаракта I степени обоих глаз. Пациент на протяжении многих лет страдал хроническими тонзиллитом и бронхитом с ежегодными обострениями. Оперирован по поводу базальноклеточного рака кожи в области лица, шеи и передней брюшной стенки в 2012, 2014, 2015 гг.

Наблюдение в течение 27 лет за периферической кровью выявляло нормальные показатели эритроцитов и лейкоцитов. Периодически обнаруживался умеренный нейтрофилез, что связывалось с обострениями хронических тонзиллита и бронхита. Наиболее лабильными оказались показатели лимфоцитов и тромбоцитов. Часто наблюдались лимфоцитоз и лимфопения с практически постоянной умеренной преходящей тромбоцитопенией, развитие которых связывали с наличием хронического персистирующего гепатита.

В 2014 г. при гистологическом исследовании материала, полученного при проведении трансуретральной резекции про-

статы по поводу ее доброкачественной гиперплазии, у больного был обнаружен рак предстательной железы T₁N_xM_x. Курс лучевой терапии (суммарная локальная доза – 35 Гр) проведен в мае 2015 г.

Установлен диагноз: Первично-множественный метакронный рак: базальноклеточный рак кожи с локализацией в области лица, электрокоагуляция в 2012 г.; базальноклеточный рак кожи в области шеи, электрокоагуляция в 2014 г.; базальноклеточный рак кожи с локализацией в области передней брюшной стенки, электрокоагуляция в 2015 г. Рак предстательной железы T₁N_xM_x. Трансуретральная резекция простаты в 2014 г. Курс лучевой терапии в 2015 г.

По данным амбулаторного наблюдения в декабре 2015 г. больной стал жаловаться на общую слабость, одышку при физической нагрузке (подъем по лестнице). Общий анализ крови выявил трехкратную цитопению: лейкоциты – $2,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $90 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,56 \times 10^{12}/\text{л}$. С 25.05.2016 г. по 06.06.2016 г. пациент был госпитализирован в клинику Центра. По данным цитологического исследования костномозгового аспирата (бластоз – 21 %, бластные клетки относились к различным линиям дифференцировки с умеренной морфодисплазией.) и иммунофенотипирования (соответствие острому миелоидному лейкозу (ОМЛ)) был установлен следующий диагноз – миелодиспластический синдром (МДС): РАИБТ-II /ОМЛ; трансформация из МДС. В июне 2016 г. был выполнен первый курс цитостатической терапии 5-азацитидином (Вайдаза). В июле 2016 – феврале 2017 проведено еще 6 аналогичных курсов химиотерапии. В марте 2017 г. больной умер от двусторонней пневмонии.

Развитие рака предстательной железы по данным многочисленных эпидемиологических исследований с острым воздействием ионизирующего излучения не связывается [1]. Основным механизмом его развития считается возрастная гормональный дисбаланс, не исключается значение наследственности и действие некоторых химических факторов при работе на производстве [1, 2].

Роль радиации как индуктора развития лейкозов общепризнана. Дискуссию вызывает только длительность периода после облучения, когда может наблюдаться этот эффект. Ранее считалось, что лейкоз развивается в ближайшие 5–10 лет после облучения. Однако длительное наблюдение за жертвами атомной бомбардировки японских городов позволило заключить, что статистически достоверный риск развития МДС и ОМЛ среди переживших атомную бомбардировку и подвергшихся облучению в больших дозах (1,2 км от гипцентра взрыва) сохраняется спустя 40–60 лет после воздействия [3]. Соответственно, ОМЛ у больного Д.Р.И. может рассматриваться как радиационно-индуцированный.

Кроме того, практически 30-летняя персистенция вируса гепатита С в организме больного также могла внести свой вклад в развитие как опухолевых клонов (базальноклеточный рак кожи), так и лейкозного клона (МДС с последующей трансформацией в ОМЛ) [4, 5]. Курс гамма-терапии, проведенный в мае 2015 г., мог сыграть роль разрешающего фактора, способствовавшего ускорению клинической манифестации лейкоза.

Наиболее сложно оценить генез множественных базалиом у больного Д.Р.И. С одной стороны, базалиома – патология мужчин старшего возраста и чаще диагностируется после 60 лет. У мужчин в нашей стране эта форма рака встречается в 7,6 % [6, 7]. При этом в необлученной популяции появление базалиом связывают с процессом фотостарения кожи – нарушения баланса основных процессов, обеспечивающих гомеостаз эпидермиса, а именно деления базальных клеток и апоптоза кератино-

цитов с накоплением клеток, несущих повреждения генетического аппарата [8]. Наиболее типичной для спонтанных базалиом считается локализация на открытых участках тела – голове и шее [9].

Базалиома у необлучавшихся пациентов часто сопутствует онкологическим заболеваниям другой локализации [9].

Эффекты действия ионизирующего излучения на кожу также заключаются в повреждении базальноклеточного слоя с появлением большого количества клеток, несущих хромосомные aberrации [10]. Радиационная индукция базальноклеточного рака подтверждена наблюдениями за жителями Хиросимы и Нагасаки. Для японцев базалиома – редкий рак. У переживших ядерную бомбардировку отмечалось значительное превышение частоты этих опухолей над фоновым уровнем [11].

Развитие опухолей кожи у больного произошло в характерном для появления этих онкологических заболеваний возрасте 62–65 лет. Две базалиомы были расположены в области лица и шеи, и они, несомненно, могут рассматриваться как проявление фотостарения кожи у пожилого больного. Однако один из трех очагов базальноклеточного рака у больного Д. локализовался в области, закрытой одеждой, что позволяет отрицать значение солнечного света в генезе именно этой опухоли. В то же время удаление базалиом в период 2012–2015 гг. совпало со временем диагностики других онкологических заболеваний (рак предстательной железы, МДС), что позволяет рассматривать их развитие и как проявления нарушения противоопухолевого иммунитета.

Клиническое наблюдение № 2

Под наблюдением клиники Центра в течение 43 лет находился больной К.В.И., 1940 года рождения. Работал в течение 11 лет техником-дозиметристом. За это время имелись разовые незначительные превышения предельно-допустимых уровней облучения кистей рук. В 1975 г. в возрасте 35 лет при проведении зарядки промышленной гамма-установки (Со-60) подвергся аварийному неравномерному облучению. Расчетные дозы облучения оценены как 75 Гр на кисти рук и 10–14 Гр на стопы. Перенес ОЛБ тяжелой степени в сочетании с местными лучевыми поражениями (МЛП) верхних конечностей крайне тяжелой степени с ранней ампутацией правой (62 сутки, 1975 г.), последующей ампутацией и реампутацией левой верхней конечности (1976–1977 гг.) на уровне средней трети предплечий.

Биологическая оценка дозы общего облучения на все тело по данным цитогенетического исследования – 3,5 Гр. Результаты цитологического исследования пунктатов костного мозга из трех точек (грудина, передняя и задняя ости правой подвздошной кости) свидетельствовали о значительной неравномерности облучения: максимально облученным являлся верхне-передний отдел тела, минимально – задняя и нижняя поверхности тела.

В 1990 г. спустя 15 лет после радиационной аварии в возрасте 50 лет был диагностирован рак гортаноглотки $T_2N_0M_0$, IIa стадии, в связи с чем в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проводилась лучевая терапия. Суммарная доза локального терапевтического облучения равнялась 35 Гр.

В 2012 г. в возрасте 72 лет через 37 лет после аварийного облучения на фоне хронического колита диагностирован рак ректосигмоидного отдела толстой кишки $T_3N_0M_0$. Проведено хирургическое лечение.

В 2013 г. (73 г.) выявлена и удалена оперативным путем базалиома кожи правой голени.

В 2014 г. у больного обнаружены метастазы рака ректосигмоидного отдела толстой кишки в легкие. С 2014 г. по июнь 2018 г. проводилось химиотерапевтическое лечение. Больной умер в июне 2018 г.

В отдаленные сроки после перенесенного общего внешнего неравномерного лучевого воздействия в большой дозе у больного был выявлен первично-множественный метакронный рак: рак гортаноглотки, лучевая терапия (1990 г.); рак ректосигмоидного отдела толстой кишки $T_3N_0M_0$, оперативное лечение (2012 г.) и полихимиотерапия; базалиома кожи правой голени, оперативное лечение (2013 г.).

Первая по времени появления у больного К.В.И. опухоль – рак гортаноглотки – обнаружена спустя 15 лет после аварийного облучения. Опухоль была расположена в области наибольшего лучевого воздействия, так как клиническая картина поражения в остром периоде ОЛБ и данные цитологического исследования пунктатов костного мозга свидетельствовали о максимальной дозе облучения рук и передней поверхности грудной клетки, шеи и лица. Факторами, предрасполагающими в необлученной популяции к развитию рака гортани, обычно считаются курение, алкоголизм и производственная пыль [6, 7, 12]. Из анамнеза известно, что до радиационной аварии больной К.В.И. курил в течение 20 лет по одной пачке сигарет в день и злоупотреблял алкоголем.

В результате многолетнего наблюдения за японской когортой людей, подвергшихся облучению вследствие атомной бомбардировки, убедительных данных за повышение риска развития радиогенных опухолей гортани получено не было [6]. Возможно, отсутствие этих данных связано с редкостью рака гортани в мире, в том числе и в Японии. В России в структуре онкологической заболеваемости мужского населения РФ рак гортани также составляет всего 2,8 % [6]. Обычно рак этой локализации развивается у мужчин в возрасте 40–75 лет. Не исключено, что у больного К.В.И. вследствие многолетнего курения и злоупотребления алкоголем имелись предраковые изменения слизистой оболочки гортани. Облучение области головы и шеи в больших дозах могло ускорить развитие опухоли.

Следующая раковая опухоль была обнаружена в 2012 г. – рак ректосигмоидного отдела толстой кишки. Рак ободочной кишки по данным наблюдения за когортой жителей японских городов, переживших атомную бомбардировку, является характерным эффектом острого радиационного воздействия [5]. Длительность латентного периода – 37 лет, также соответствует длительности латентного периода для развития индуцированных радиацией опухолей по данным наблюдения за жителями Хиросимы и Нагасаки [13–15].

Наиболее сложный вопрос – оценка вклада облучения в развитие базалиомы правой голени, выявленной у больного К.В.И. в возрасте 73 лет, через 38 лет после аварийного облучения. В пользу радиационной индукции развития базальноклеточного рака служит локализация опухоли в голени, то есть области, закрытой одеждой и практически не подвергающейся инсоляции. Однако также нельзя исключить снижение противоопухолевого иммунитета у данного больного.

Клиническое наблюдение № 3

Больной С.В.Г., 1948 г. рождения, участник аварийной ситуации 26.04.1986 на ЧАЭС. Перенес ОЛБ II степени тяжести от внешнего равномерного гамма-бета-излучения. Доза облучения по данным цитогенетического исследования – 1,7 Гр, по динамике нейтрофилов в периоде развернутых проявлений ОЛБ – 1,9 Гр. Содержание цезия-137 в организме по данным исследования на СИЧ – 327 нКи (уровень фона). Уран в моче и кале больного по данным радиохимического анализа – также

на уровне фона. Плутоний в организме больного при радиохимическом анализе не обнаружен.

Больной курил с 1966 г. (с 18 лет) до 1993 г. в течение 27 лет по 20 сигарет в день, алкоголь не употребляет.

Известно, что дочь больного 1978 г. рождения страдает хроническим заболеванием почек.

В 1989 г. диагностирована ИБС: стенокардия напряжения II ФК. В 1992 г. перенес левостороннюю нефрэктомия по поводу светлоклеточного гипернефroidного рака левой почки, одномоментно была произведена спленэктомия по поводу постоперационного осложнения – кровотечения. В 2017 г. при очередном плановом обследовании в стационаре ФГБУ РНЦРР МЗ РФ при ультразвуковом исследовании выявлено новообразование единственной правой почки, кисты правой почки, пиелозктазия справа. 28.02.2017 г. выполнена лапароскопическая резекция единственной правой почки. Заключение гистологического исследования: светлоклеточный рак почки, I степени злокачественности (по Furhman), солидный вариант строения. Не обнаружено прорастания опухолью анатомической капсулы почки и врастания в паранефральную клетчатку. В крае резекции сегмента почки опухолевые клетки не обнаружены.

В настоящее время информация, свидетельствующая о росте частоты рака почки при внешнем гамма-воздействии, отсутствует. Имеющиеся экспериментальные и эпидемиологические данные демонстрируют увеличение риска развития рака почки либо при внутреннем поступлении радионуклидов (цезий-137, йод-131, радионуклиды трансуранивого ряда и др.) и торотраста, либо при медицинском облучении (фракционированное, большие дозы) области таза и поясничного отдела позвоночника [1, 15]. Наиболее частый возраст выявления рака почки у мужчин – 55–75 лет. Факторами риска для развития опухоли считаются курение, ожирение, артериальная гипертензия, поликистоз почек, контакт с солями тяжелых металлов (особенно кадмия и свинца). Описаны врожденные формы рака почки, развитие которых связано с мутациями в 3-ей хромосоме. Первично-множественный синхронный и метакронный рак почки – редкие заболевания, которые могут встречаться у нескольких членов семьи в рамках одного из врожденных синдромов (синдром Вон–Гиппеля–Линдау, наследственная папиллярная карцинома почки и др.), также описаны спорадические случаи билатерального рака почки [16, 17]. Считается, что для семейных форм билатерального рака почки характерна многоочаговость поражения, тогда как для спорадического билатерального рака мультифокальность менее вероятна [17].

У больного С.В.Г., наряду с одним из известных факторов риска развития рака почки – курением на протяжении 27 лет, нельзя исключить и наследственный характер этого заболевания, косвенным подтверждением чего может быть относительно молодой возраст (44 г.) выявления первой опухоли. К сожалению, ни при первом, ни при втором хирургическом вмешательстве цитогенетическое исследование удаленных тканей проведено не было. Малая характерность рака почки для радиационного карциногенеза при внешнем облучении, исключение инкорпорации значительных количеств радионуклидов, выводимых из организма по мочевым путям, молодой возраст выявления первого новообразования, двусторонность поражения, наличие других известных факторов риска (курение) позволяет думать о том, что влияние облучения на развитие первично-

множественного метакронного рака у больного С.В.Г. было минимальным и, скорее всего, заключалось не в индукции, а в промоции развивающейся генетически обусловленной опухоли.

Таким образом, проанализированные клинические наблюдения трех больных, подвергшихся облучению в больших дозах, позволяют заключить, что в отдаленные сроки у больных, перенесших ОЛБ, возможно развитие множественных онкологических заболеваний. При этом, по нашему мнению, вклад радиации в канцерогенез может быть различен.

Доступность и высокое качество медицинской помощи для этих больных на всех этапах ее оказания (амбулаторная, стационарная) привели к выявлению злокачественных новообразований на ранних стадиях развития, проведению адекватного лечения, что в свою очередь позволило в дальнейшем больным дожить до развития следующего онкологического заболевания.

Очень трудно в количественном отношении измерить вклад радиации в развитие опухоли. Однако приведенные клинические наблюдения позволяют предположить, что у больных Д.Р.И., К.В.И. и С.В.Г. облучение действовало на различных стадиях канцерогенеза и влияние его на развитие различных опухолевых заболеваний было неодинаковым.

У больного Д.Р.И. радиационное воздействие несомненно послужило индуктором развития МДС и дальнейшей его трансформации в острый лейкоз. Развитие множественного базальноклеточного рака у этого больного может рассматриваться как маркер ослабления противоопухолевого иммунитета. Отсутствие достоверных данных о радиационной индукции рака предстательной железы позволяет предположить, что его развитие у больного было индуцировано возрастным гормональным дисбалансом.

У больного К.В.И. облучение, по-видимому, ускорило реализацию индуцированного многолетним курением и алкоголизмом рака гортани, в дальнейшем послужило непосредственной причиной развития рака толстой кишки и, в меньшей степени, базальноклеточного рака. Формирование последней опухоли также может рассматриваться как маркер снижения противоопухолевого иммунитета.

Отсутствие достоверных данных об увеличении риска развития рака почки при внешнем облучении, а также развитие первой опухоли в молодом возрасте позволяют предположить, что у больного С.В.Г. билатеральный рак почки был генетически обусловлен. При этом его развитие ускорено наличием таких факторов риска как многолетний стаж курения и перенесенное облучение в большой дозе.

Заключение

Анализ клинических наблюдений позволяет предположить, что вклад радиации в генез различных онкологических заболеваний у лиц, подвергшихся облучению в дозах, вызывающих развитие ОЛБ, различен. В настоящее время в нашей стране отсутствуют подходы к количественной оценке вклада радиационного воздействия в развитие злокачественных новообразований в каждом конкретном случае. Учитывая предрасположенность больных, перенесших ОЛБ, к развитию в отдаленные сроки множественных онкологических заболеваний необходимо рекомендовать им пожизненное ежегодное обследование с целью раннего выявления злокачественных новообразований и адекватного их лечения.

Radiation Contribution Assessment to Development of Multiple Oncological Diseases in the Late Period of Acute Radiation Disease

I.A. Galstyan, M.V. Konchalovsky, M.G. Kozlova, V.Yu. Nugis

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

Contact persons: Irina Alekseevna Galstyan: i-galstyan.galstyan@yandex.ru

Vladimir Yurievitch Nugis: nugisvju@list.ru

ABSTRACT

Purpose: On clinical examples to estimate a probable contribution of the postponed earlier external radiation of all body in the doses exceeding 1 Gy at development of multiple malignant neoplasms of different localization and a leukaemia.

Material and methods: At 8 of 164 patients, it is long observed after the postponed acute radiation syndrome (ARS), multiple oncological diseases are revealed. Dynamics of consecutive forming of solid tumors at 2 patients and also malignant neoplasms and a myelodysplastic syndrome (MDS) with transformation in an acute leukemia at 1 patient is tracked. Observation duration – 31 years, 43 years and 32 years.

Results: Availability of medical care to the patients who transferred ARS and high quality of its rendering at all stages (out-patient, stationary) allowed to reveal malignant neoplasms at early stages of development and to achieve an absolute recovery. However eventually at these patients development and other oncological diseases was observed. The given clinical observations allow to assume that at presented cases radiation acted on various stages of carcinogenesis, and its contribution to development of different oncological diseases in all patients was not identical.

Conclusion: The analysis of clinical observations allows to assume that radiation contribution to genesis of various oncological diseases at the persons which underwent radiation in the doses causing development of ARS is various. Now in our country there are no approaches to quantitative assessment of a contribution of radiation effects to development of malignant neoplasms in each case. The patients who underwent acute single exposure in doses over 1 Gy have to be considered as having predisposition to development of multiple tumors in the remote terms. In this regard they for life need medical follow up for the purpose of early diagnostics and adequate treatment of the developing malignant neoplasms.

Keywords: acute radiation syndrome, late period, neoplasms, radiation contribution assessment

For citation: Galstyan I.A., Konchalovsky M.V., Kozlova M.G., Nugis V.Yu. Radiation Contribution Assessment to Development of Multiple Oncological Diseases in the Late Period of Acute Radiation Disease. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):44-48.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-44-48

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Epidemiological studies of radiation and cancer. Annex A. UNSCAR, 2006. 350 p. [Epidemiological studies of radiation and cancer. Annex A. UNSCAR, 2006. 350 p. (In Russ.).]
2. Давыдов МИ, Ганцев ШН. Онкология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 920 с. [Davidov MI, Gancev ShN. Oncology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 920 p. (In Russ.).]
3. Iwanaga M, Hsu W-L, Soda M, Takasaki Y, Tavana M, Joh T, et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: A retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. J Clin Oncol. 2011;29(4):428. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.3080.
4. Gentile G, Mele A, Monarco B, Vitale A, Pulsoni A, Visani G, et al. Hepatitis B and C viruses, human T-cell lymphotropic virus types I and II, and leukemias: A case-control study. The Italian Leukemia Study Group. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 1996;5(3):227.
5. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang LY, Li R, Brown EL, Engels EA. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. Cancer. 2017 Apr 1;123(7):1202-1211. DOI: 10.1002/cncr.30559.
6. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International head and neck cancer epidemiology consortium. J Natl Cancer Inst. 2007;99(10):777. DOI: 10.1093/jnci/djk179.
7. Смирнова ИЮ. Фотостарение кожи и базально-клеточный рак: роль тучных клеток. Клини мед. 2005;7:55-58 [Smirnova IO. Photoaging of skin and basal and cellular cancer: role of mast cells. Klin med: 2005, 7, 55 (In Russ.).]
8. Курдина МИ, Виноградова НН, Коленько НГ, Заев СН. Опухоли кожи и первично-множественные злокачественные новообразования. Клини мед. 2009;2:60. [Kurdina MI, Vinogradova NN, Kolenko NG, Zaev SN. Skin tumors and primary and multiple malignant neoplasms. Klin med. 2009;2:60-64. (In Russ.).]
9. Бушманов АЮ, Надежина НМ, Нугис ВЮ, Галстян ИА. Местные лучевые поражения кожи человека: возможности биологической индикации дозы (аналитический обзор). Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2005;50(1):37-47. [Bushmanov AYU, Nadejina NM, Nugis VYu, Galstyan IA. Local radiation injuries of skin of the person: possibilities of biological indication of a dose (analytic review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2005;50(1):37-47. (In Russ.).]
10. Kishikawa M, Koyama K, Iseki M, Kobuke T, Yonehara S, Soda M, et al. Histologic characteristics of skin cancer in Hiroshima and Nagasaki: background incidence and radiation effects. Int J Cancer. 2005 Nov 10;117(3):363. DOI: 10.1002/ijc.21156.
11. Little MP Risks associated with ionizing radiation environmental pollution and health. British Medical Bulletin. 2003;68(1):259. DOI: 10.1093/bmb/ldg031.
12. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Rad Res. 2007;168:1-64. DOI: 10.1667/RR0763.1.
13. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res. 2003;160(4):381-407. DOI: 10.1667/rr3049.
14. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86) Radiat Res. 1990;121(2):120.
15. Калистратова ВС, Беляев ИК, Жорова ЕС, Парфенова ИМ, Тищенко ГС. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М., 2016. 556 с. [Kalistratova VS, Belyaev IK, Jorova ES, Parfenova IM, Tischenko GS, Tsapkov MM Radiobiology of the Incorporated Radionuclides. M. 2016. 556 p. (In Russ.).]
16. Аляев ЮГ, Григорян ЗГ, Левко АА. Двусторонний асинхронный рак почек. Онкоурология. 2010;6(2):14-21. [Alyayev YuG, Grigoryan ZG, Levko AA. Bilateral asynchronous cancer of kidneys. Oncourology. 2010;6(2):14-21. (In Russ.).] DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-2-14-21.
17. Комаров МИ, Поддубная ИВ Двусторонний рак почек, этиология и патогенез. Российский биотерапевтический журнал. 2013;12(3):25-28. [Komarov MI, Poddubnaya IV. Bilateral cancer of kidneys, etiology and pathogenesis. Russian Biotherapeutic Journal. 2013;12(3):25-28. (In Russ.).]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 10.09.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 10.09.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.

А.Н. Башков¹, А.И. Сушков¹, О.О. Григорьева¹, Ж.В. Шейх^{2,3}, Ю.Д. Удалов¹, Д.А. Шикун¹,
А.П. Дунаев⁴, А.А. Бузмаков⁵, М.В. Попов¹, А.С. Самойлов¹

ИНДЕКС МЫШЕЧНОЙ МАССЫ НА УРОВНЕ ПОЗВОНКА Th₁₂ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV2

¹Федеральный медицинско-биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва

³Московская городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

⁴Московская городская клиническая онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы

⁵Химкинская областная больница, Московская обл., Химки

Контактное лицо: Башков Андрей Николаевич: abashkov@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработать методику определения индекса мышечной массы (ИММ) по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Изучить влияние ИММ на летальный исход от COVID19 в качестве прогностического фактора.

Материал и методы: Использованы данные истории болезни и КТ органов грудной клетки 247 больных с подтвержденной пневмонией, вызванной SARS-Cov2. Разработана методика определения ИММ на основе площади поперечного сечения параспинальных мышц на уровне позвонка Th₁₂ и длины грудного отдела позвоночника. Проведен корреляционный анализ показателей ИММ с использованием длины грудного отдела позвоночника ИММ(Д) и роста пациента ИММ(Р). Проведен статистический анализ различий возраста и показателя ИММ(Д) в группах пациентов с летальным исходом и выздоровевших.

Результаты: Выявлена сильная корреляционная связь между показателями ИММ, вычисленными на основе длины грудного отдела позвоночника и роста пациента ($r=0,861$, $p<0,001$). Пороговое значение возраста, которое ассоциируется с увеличением вероятности летального исхода, у мужчин составило 60 лет (Se 77,3 %, Sp 60,5 %, PPV 51,5 %, NPV 83,1 %, индекс Юдена 0,378, площадь под ROC-кривой 0,728), у женщин 65 лет (Se 72,2 %, Sp 68,6 %, PPV 49,1 %, NPV 85,5 %, индекс Юдена 0,408, площадь под ROC-кривой 0,734). Отношение шансов летального исхода при превышении установленных пороговых значений возраста составило для мужчин – 5,2 (95 % ДИ: 2,3 – 12,0), для женщин – 5,7 (95 % ДИ: 2,4 – 13,4). Показатель ИММ(Д) 3,37 см²/м² является пороговым значением, менее которого вероятность летального исхода у пациентов мужского пола младше 60 возрастает в 26,3 раза (95 % ДИ: 4,8 – 143,0). У пациентов женского пола статистически значимого порогового значения показателя ИММ(Д), который ассоциировался бы с более высоким риском летального исхода, не зарегистрировано.

Заключение: ИММ на уровне позвонка Th₁₂ может быть достоверно вычислен при использовании длины грудного отдела позвоночника, если нет антропометрических данных. Показатель ИММ(Д) менее 3,37 см²/м² является прогностическим признаком летального исхода у мужчин младше 60 лет. Необходима дальнейшая работа по изучению влияния саркопении на тяжесть течения и исход от COVID19 у пациентов женского пола с учетом коморбидных состояний.

Ключевые слова: компьютерная томография, саркопения, индекс мышечной массы, COVID19, SARS-Cov2, прогностический фактор

Для цитирования: Башков А.Н., Сушков А.И., Григорьева О.О., Шейх Ж.В., Удалов Ю.Д., Шикун Д.А., Дунаев А.П., Бузмаков А.А., Попов М.В., Самойлов А.С. Индекс мышечной массы на уровне позвонка Th₁₂ как прогностический фактор летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-Cov2. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):49-53.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-49-53

Введение

В 2020 г. мир потрясла пандемия COVID19 – инфекционного заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией. Появилось множество работ, в которых специалисты различных областей медицины пытаются объединить свои усилия и найти новые подходы в диагностике и лечении этого заболевания [1, 2]. Уже известны различные факторы риска, которые ассоциированы с прогрессированием заболевания и летальным исходом. Среди них возраст более 65 лет, мужской пол, наличие определенных сопутствующих заболеваний и отклонений в лабораторных данных [3, 4]. В литературе последних лет активно обсуждается влияние саркопении в качестве неблагоприятного прогностического фактора течения различных патологических процессов, а также имеющего существенное социально-экономическое значение. Доказано, что саркопения увеличивает риск костной травмы, ассоциировано с сердечно-сосудистыми, респираторными и когнитивными заболеваниями [5]. По данным Antunes A.C. et al [6], наличие саркопении увеличивает до 5 раз затраты на лечение пациента

за счет возрастания продолжительности госпитализации. Диагностика саркопении может быть осуществлена с помощью различных физических тестов, так и инструментально. Среди последних наиболее доступным являются методики измерения индексов PMI (psoas muscle index, см²/м²) и SMI (skeletal muscle index, см²/м²) по данным КТ [5, 7]. С учетом развития саркопении преимущественно в пожилом возрасте, а также будучи потенциально интегральным показателем длительности и тяжести ряда имеющихся у пациента хронических заболеваний представляет интерес проанализировать влияние этого фактора на выживаемость больных с пневмонией, вызванной SARS-Cov2.

Материал и методы

В исследование вошло 247 пациентов с подтвержденной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2, которым проводилась рентгеновская КТ органов грудной клетки в период с апреля по июнь 2020 г. Согласно гистограмме, представленной на рис. 1, больше всего пациентов обоим пола было в интервале 55–64 года, меньше всего –

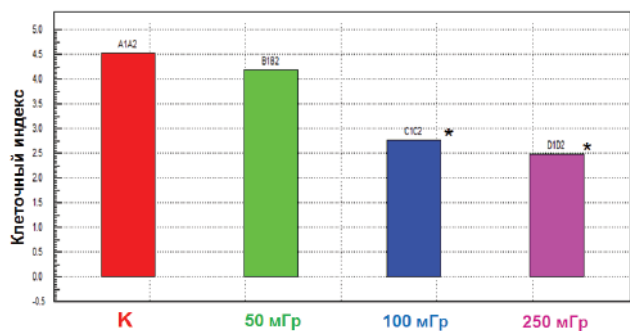


Рис. 1. Распределение больных по полу и возрастным интервалам
Fig. 1. Distribution of patients by sex and age intervals

в интервале более 85 лет. Среди вошедших в исследование больных мужского и женского пола исходом госпитализации был летальный исход в 35,2 % и 29,5 % случаев соответственно. Следует отметить, что в исследование были включены выздоровевшие и умершие пациенты в случайном порядке, но не абсолютно все больные, таким образом, количество летальных исходов в рамках исследования не отражает реальную больничную смертность.

КТ выполнялась на аппаратах Toshiba Aquilion 64 и Philips Ingenuity по стандартному протоколу с толщиной среза 1 мм, автоматической модуляцией силы тока и напряжением рентгеновской трубки 120 кВп. Обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Inobitec Dicom Viewer.

Получение данных для определения индекса мышечной массы (ИММ) проводилось в два этапа. На первом этапе на изображении в сагиттальной проекции проводилось измерение длины (Д, м) грудного отдела позвоночника от верхней замыкательной пластинки тела позвонка Th₁ до нижней замыкательной пластинки тела позвонка Th₁₂. При этом линия измерения проходила через середину тел позвонков (рис. 2а). В случае сколиотической деформации выбиралась наиболее приемлемая для измерения сагиттальная проекция, для которой визуализировались замыкательные пластинки выше указанных позвонков. На втором этапе на аксиальном срезе, который соответствовал середине высоты задней поверхности тела позвонка Th₁₂, проводилось определение площади параспинальных мышц (S, см²) с помощью инструмента сегментации, при котором был использован интервал от -30 HU до 100 HU для исключения из измерения жировой ткани (рис. 2б). Вычисление индекса мышечной массы на основе длины грудного отдела позвоночника ИММ(Д), см²/м² проводилось по формуле:

$$ИММ(Д) = \frac{S}{D^2 \times 100}.$$

Введение в формулу коэффициента 100 позволило получать целые числа ИММ(Д), которыми удобно оперировать в практической работе.

Кроме того, во всех случаях, когда была доступна информация о росте (Р, м) больного, индекс мышечной массы ИММ(Р), см²/м² вычислялся по общепринятой формуле:

$$ИММ(Р) = \frac{S}{P^2}.$$

На рис. 3 представлено наблюдение, при котором паравerteбральные мышцы гипотрофированы и частично замещены жировой тканью, что обуславливает необходимость использования инструмента сегментации с соответствующей установкой интервала плотности.

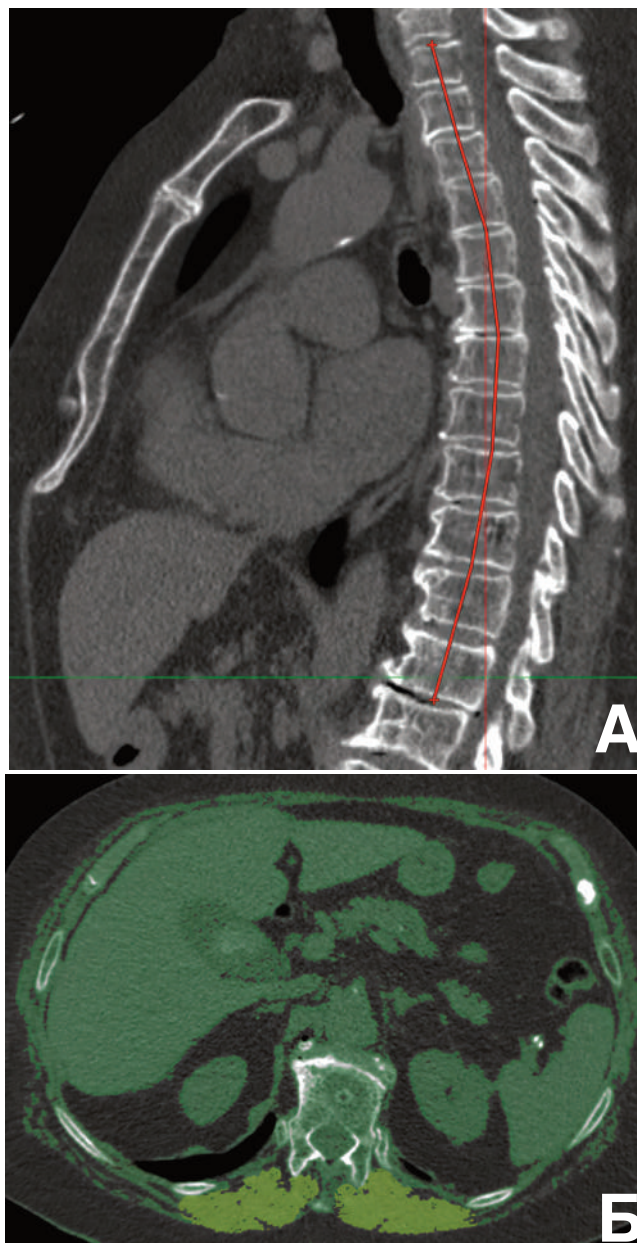


Рис.2. Компьютерные томограммы. А – сагиттальный срез, проведено измерение длины грудного отдела позвоночника, наметен уровень для определения площади параспинальных мышц. Б – аксиальный срез на уровне Th₁₂, выделена область параспинальных мышц с помощью инструмента сегментации для исключения из измерения жировой ткани
Fig. 2. Computed tomography. А – sagittal plane, the measurement of the length of the thoracic spine, the point for measuring the paraspinal area is determined. В – axial plane at the level of Th₁₂, the area of the paraspinal muscles is highlighted, adipose tissue is excluded by using segmentation tool

Для определения корреляционной связи между индексами мышечной массы, вычисленными на основе роста пациента ИММ(Р) и на основе длины грудного отдела позвоночника ИММ(Д) были сформированы 2 группы больных с ИММ(Р) и ИММ(Д), включающих 152 пациента, у которых ИММ был вычислен по соответствующей методике.

В зависимости от задачи исследования были также выделены группы пациентов по исходу заболевания, а также полу и возрасту.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Jamovi версия 1.1.9.0. с использованием инструментов описательной и аналитической статистики для непараметрических данных. Количественные данные в таблицах представлены в виде



Рис. 3. Компьютерная томограмма, аксиальная проекция. Сегментированы параспинальные мышцы, жировая ткань исключена из измерения с помощью установки соответствующего интервала плотности
Figure: 3. Computer tomogram, axial projection. The paraspinal muscles are segmented, adipose tissue is excluded from the measurement by setting the appropriate density interval

медианы, межквартильного интервала [25–75 %], а также минимального и максимального значений. Различия в группах считали статически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении корреляционного анализа между группами ИММ (Р) и ИММ (Д) была выявлена сильная линейная корреляционная связь ($r=0,861$, $p<0,001$) (рис. 4). В дальнейшей работе использовались значения ИММ (Д).

При сопоставлении групп больных в зависимости от исхода заболевания были идентифицированы статистически значимые различия по возрасту и ИММ(Д) (табл. 1).

Таблица 1

Сопоставление групп выздоровевших и умерших пациентов по возрасту и показателю ИММ(Д)
Comparison of groups of recovered and deceased patients by age and MMI(L)

Параметр	Все пациенты	Выжили	Умерли	p
Кол-во пациентов, n(%)	247 (100)	167 (67,6)	80 (32,4)	—
Возраст, лет	61 [51 – 72] (21 – 94)	58 [48 – 69] (21 – 87)	69 [61 – 81] (30 – 94)	$< 0,001$
Мужской пол, n (%)	125 (50,6)	81 (48,5)	44 (55,0)	0,345
ИММ(Д), см ² /м ²	3,91 [3,23 – 4,79] (1,34 – 7,95)	4,05 [3,50 – 4,89] (1,52 – 7,95)	3,40 [2,88 – 4,41] (1,34 – 6,15)	$< 0,001$

Таблица 2

Зависимость показателя ИММ(Д) от пола и возрастных групп
Dependence of the MMI(L) on gender and age groups

Параметр	Мужчины			Женщины		
	< 60 лет	≥ 60 лет	p	< 65 лет	≥ 65 лет	p
Кол-во пациентов, n(%от всех пациентов)	59 (23,9)	66 (26,7)	—	69 (27,9)	53 (21,5)	—
ИММ(Д), см ² /м ²	4,32 [3,61 – 4,99] (1,34 – 6,95)	3,74 [2,92 – 4,73] (1,52 – 6,15)	0,009	4,04 [3,47 – 4,90] (2,53 – 7,95)	3,69 [2,86 – 4,02] (1,52 – 5,34)	$< 0,001$
Частота летальных исходов в группе, n(%)	10 (17,0)	34 (51,5)	$< 0,001$	10 (14,5)	26 (49,1)	$< 0,001$

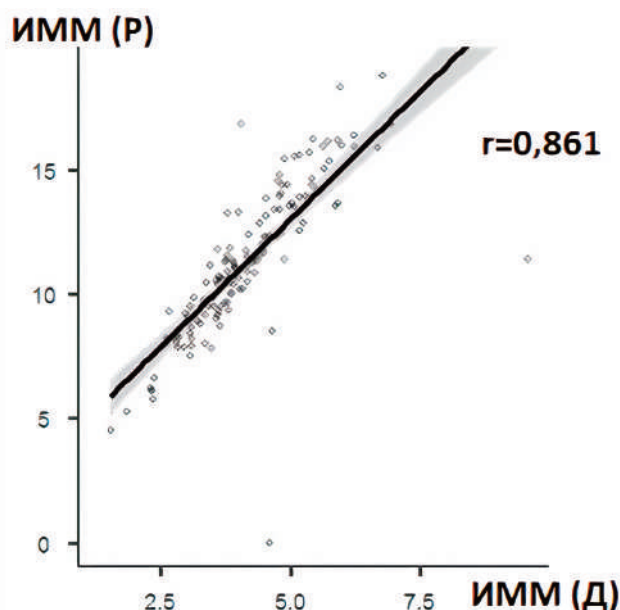


Рис. 4. Результаты линейного корреляционного анализа между показателями ИММ(Р) и ИММ(Д)
Fig. 4. The results of a linear correlation analysis between MMI(H) and MMI(L)

Учитывая известные популяционные различия между мужчинами и женщинами по средней продолжительности жизни, проведен дальнейший анализ для определения порогового значения возраста в качестве предиктора риска фатального исхода заболевания отдельно у мужчин и женщин. Для мужчин оно составило 60 лет (Se 77,3 %, Sp 60,5 %, PPV 51,5 %, NPV 83,1 %, индекс Юдена 0,378, площадь под ROC-кривой 0,728). Для женщин – 65 лет (Se 72,2 %, Sp 68,6 %, PPV 49,1 %, NPV 85,5 %, индекс Юдена 0,408, площадь под ROC-кривой 0,734). Отношение шансов летального исхода при превышении установленных граничных значений возраста составило для мужчин – 5,2 (95 % ДИ: 2,3 – 12,0), для женщин – 5,7 (95 % ДИ: 2,4 – 13,4).

Закономерно, что индекс мышечной массы уменьшается с возрастом. Эта зависимость представлена в табл.2.

Таблица 3

ROC-анализ в популяционных группах
ROC analysis in age and sex groups

Параметр	Мужчины		Женщины	
	< 60 лет	≥ 60 лет	< 65 лет	≥ 65 лет
Граничное значение ИММ(Д), см ² /м ²	3,37	3,56	5,30	3,60
Чувствительность / Специфичность, %	93,9 / 70,0	71,9 / 55,9	18,6 / 100	63,0 / 60,7
Площадь под ROC-кривой	0,849	0,619	0,502	0,524
Отношение шансов (95% ДИ)	26,3 (4,8 – 143,0)	3,2 [1,2 – 9,0]	2,0 (0,2 – 17,9)	2,0 (0,7 – 5,9)

Исходя из того, что ИММ(Д) может быть независимо ассоциирован с исходом COVID19, в каждой из популяционных групп был проведен ROC-анализ для вычисления его пороговых значений, которые могут быть использованы для определения прогноза исхода заболевания. Также в каждой группе был рассчитан показатель отношения шансов летального исхода с доверительным интервалом 95 % (табл. 3).

В отечественной и англоязычной литературе мы не нашли работ, аналогичных нашей, в которых бы изучалось влияние саркопении как прогностического фактора течения COVID19. Таким образом, мы излагаем результаты нашей работы и их интерпретацию с надеждой на дальнейшее изучение медицинским сообществом обозначенных проблем.

В работах ряда авторов была показана возможность измерения индекса мышечной массы не только на уровне L₃, но и на уровне других позвонков [8–11]. Так, по данным Nemek U. et al, была выявлена сильная корреляционная связь между индексами скелетной мускулатуры на уровнях позвонков L₃ и Th₁₂ ($r=0,724$, $p<0,001$) [8]. Беря за основу возможность оценки наличия и выраженности саркопении, используя КТ-данные о площади параспинальных мышц на уровне позвонка Th₁₂, мы продемонстрировали очень сильную корреляционную связь ($r=0,861$, $p<0,001$) между индексом мышечной массы, вычисленным по общепринятому стандарту с учетом роста пациента и на основе длины грудного отдела позвоночника по предложенной нами методике. Это позволило нам продолжить научные изыскания, несмотря на отсутствие данных о росте у части больных, что было обусловлено как некорректной работой электронной истории болезни, так и поступлением пациентов в крайне тяжелом состоянии (именно эти больные составили основную долю случаев с летальным исходом), что не позволяло достоверно выяснить их антропометрические данные.

Результаты нашей работы продемонстрировали, что для пациентов мужского пола показатель ИММ(Д) обладает прогностическим значением. У мужчин младше 60 лет с ИММ(Д) менее 3,37 см²/м² вероятность летального исхода возрастала в 26,3 раза. В тоже время у мужчин старше 60 лет этот прогностический фактор обладал меньшей ценностью. Так, вероятность летального исхода возрастала в 3,2 раза при ИММ(Д) менее 3,56 см²/м². У женщин независимо от возрастной группы ИММ(Д) статистически значимо на исход заболевания не влиял. Эти данные, на наш взгляд, могут быть обусловлены или лежат в основе известного факта, что мужской пол является фактором риска летального исхода от COVID19 [3,4].

Теоретически влияние саркопении на течение COVID19, осложненного развитием пневмонии, может быть реализовано через состояние респираторных мышц. Можно предполагать, что в случае снижения их объема и силы способность длительно поддерживать экскурсию грудной клетки снижается, что приводит к декомпенсации дыхательной недостаточности и развитию других осложнений, связанных с гипоксией. Этой проблеме была посвящена публикация Jonathan E. et al еще в 2015 г. [12]. Также известно,

что мышечная ткань является важным источником биологически активных веществ, в том числе и цитокинов, которые участвуют в поддержании гомеостаза [13]. Таким образом, снижение объема скелетных мышц через указанные механизмы может влиять на прогноз течения COVID19.

Следует заметить, что хотя саркопении и может рассматриваться как интегральный показатель известных факторов риска, который включает в себя как возрастные и половые различия, так и длительность и тяжесть течения ряда хронических заболеваний, все же он не может отражать степень компенсации сопутствующей болезни, например, сахарного диабета или сердечной недостаточности в конкретный промежуток времени, в нашем случае в период протекания сложного малоизученного инфекционного процесса. Таким образом, меньшую прогностическую ценность показателя ИММ(Д) у мужчин старше 65 лет можно объяснить тем, что у пациентов в более пожилом возрасте чаще встречаются хронические заболевания, а также выше вероятность их декомпенсации. Также разнородность пациентов по наличию сопутствующих заболеваний, их количеству, степени тяжести и компенсации могла повлиять и на отсутствие статистически значимого различия ИММ(Д) у пациентов женского пола младше и старше 65 лет.

Можно предположить, что на исход пациента, болеющего COVID19, помимо объективных причин, связанных с тяжестью заболевания, коморбидностью и прочих эндогенных факторов, также влияет и качество оказания медицинской помощи. Если предположить, что при прочих равных условиях пациенты с саркопенией являются менее курабельными, то есть требующими больших усилий медицинского персонала в борьбе за его жизнь, то статистические показатели индекса мышечной массы могли бы выступить в качестве суррогатного маркера качества оказания медицинской помощи в конкретной клинике. Чем ниже усредненные показатели индекса мышечной массы пациентов, взвешенные по имеющимся коморбидным состояниям, тем менее курабельны они были. Таким образом, соотношение выздоровевших и умерших пациентов именно с низкой курабельностью может косвенно указывать на качество оказания медицинской помощи.

В целом, учитывая большое количество больных COVID19, целесообразно провести аналогичные исследования на больших выборках пациентов с учетом коморбидных факторов и возрастных интервалов, что, возможно, позволит более достоверно оценить прогностическое значение ИММ(Д) у пациентов женского пола. Необходимо рассмотреть целесообразность создания прогностической модели, которая позволяла бы оценивать курабельность больных и сравнивать на этой основе результаты лечебной работы различных клиник.

Заключение

Таким образом, снижение показателя ИММ(Д) у пациентов мужского пола младше 60 лет менее 3,37 см²/м² статистически значимо ассоциируется с высоким риском летального исхода при COVID19.

Muscle Mass Index at the Level Th₁₂ vertebra as a Prognostic Factor for Fatal Outcome in the Patients with Pneumonia Caused by SARS-COV2

A.N Bashkov¹, A.I. Sushkov¹, O.O. Grigoreva¹, Z.V. Sheikh^{2,3}, Yu.D. Udalov¹,
D.A. Shikunov¹, A.P. Dunaev⁴, A.A. Buzmakov⁵, M.V. Popov¹, A.S. Samojlov¹

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

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³City Clinical Hospital S.P. Botkin, Moscow, Russia

⁴Moscow City Clinical Hospital № 62 of the Department of Health of Moscow, Russia

⁵Khimki Regional Hospital, Moscow region, Russia

Contact person: Bashkov Andrey Nikolaevich: abashkov@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To develop a methodology for determining the muscle mass index (MMI) at the level of Th₁₂ based on the computed tomography of the chest; to estimate the impact of MMI on the outcome of the COVID19 patients as a prognostic factor.

Material and methods: The medical data and computed tomography of the chest of 247 patients with confirmed pneumonia caused by SARS-Cov2 were used. A technique has been developed for determining MMI based on the cross-sectional area of paraspinal muscles at the level of the Th₁₂ vertebra and the length of the thoracic spine. A correlation analysis of MMI calculated based on the length of the thoracic spine MMI(L) and height MMI(H) was performed. A statistical analysis of the differences of the MMI(L) in the groups of male and female patients with fatal outcome and recovered, as well as younger and older than 65 years were performed.

Results: A strong correlation was found between the MMI calculated on the basis of the length of the thoracic spine and height ($r = 0.861$, $p < 0.001$). The age threshold, which was associated with an increase in the likelihood of death, in men was 60 years (Se 77.3 %, Sp 60.5 %, PPV 51.5 %, NPV 83.1 %, Youden's index 0.378, area under ROC- curve 0.728), in women 65 years old (Se 72.2 %, Sp 68.6 %, PPV 49.1 %, NPV 85.5 %, Youden's index 0.408, the area under the ROC curve 0.734). The odds ratio of death when the age thresholds are exceeded was 5.2 for men (95 % CI: 2.3 – 12.0), for women – 5.7 (95 % CI: 2.4 – 13.4). MMI(L) 3.37cm²/m² is a threshold value, below which the probability of death in male patients under 60 years increased 26.3 times (95 % CI: 4.8 – 143.0). In female patients, there was no statistically significant threshold value of MMI(L), which would be associated with a higher risk of death.

Conclusion: MMI, calculated at the level Th₁₂ on the basis of the length of the thoracic spine, can be reliably used as a tool to estimate sarcopenia associated muscle atrophy, if there is no anthropometric data. The MMI(D) less than 3.37 cm²/m² is a strong predictor of death in men under 60 years of age. Further work is needed to study the effect of sarcopenia on the severity and outcome of COVID19 in female patients, taking into account comorbid conditions.

Keywords: computed tomography, sarcopenia, muscle mass index, COVID19, SARS-Cov2, prognostic factors

For citation: Bashkov A.N., Sushkov A.I., Grigoreva O.O., Sheikh Z.V., Udalov Yu.D., Shikunov D.A., Dunaev A.P., Buzmakov A.A., Popov M.V., Samojlov A.S. Muscle Mass Index at the Level Th₁₂ vertebra as a Prognostic Factor for Fatal Outcome in the Patients with Pneumonia Caused by SARS-COV2. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):49-53.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-49-53

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Rafiq D, Batool A, Bazaz MA. Three months of COVID 19: A systematic review and meta analysis. Reviews in Medical Virology. 2020;30(4). DOI:10.1002/rmv.2113
- Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezech JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. Cureus. 2020;12(3):e7355. Published 2020 Mar 21. DOI:10.7759/cureus.7355
- Ma C, Gu J, Hou P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Published online March 20, 2020. DOI:10.1101/2020.03.17.20037572
- Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. European Respiratory Journal. 2020;55(5):2000524. DOI:10.1183/13993003.00524-2020
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing. 2019;48(4):601. DOI:10.1093/ageing/afz046
- Antunes AC, Araújo DA, Verissimo MT, Amaral TF. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. Nutr Diet. 2017;74(1):46-50. DOI:10.1111/1747-0080.12287
- Масенко ВЛ, Коков АН, Григорьева ИИ, Кривошапова КЕ. Лучевые методы диагностики саркопении. Исследования и практика в медицине. 2019;6(4):127. <https://DOI.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-13> [Masenko VL, Kokov AN, Grigoreva II, Krivoshapova KE. Radiology methods of the sarcopenia diagnosis. Research and Practical Medicine Journal. 2019;6(4):127. DOI:10.17709/2409-2231-2019-6-4-13]
- Nemec U, Heidinger B, Sokas C, Chu L, Eisenberg RL. Diagnosing Sarcopenia on Thoracic Computed Tomography. Academic Radiology. 2017;24(9):1154. DOI:10.1016/j.acra.2017.02.008
- Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. Sci Rep. 2018;8(1):11369. Published 2018 Jul 27. DOI:10.1038/s41598-018-29825-5
- Nakano A, Ohkubo H, Taniguchi H, et al. Early decrease in erector spinae muscle area and future risk of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Scientific Reports. 2020;10(1). DOI:10.1038/s41598-020-59100-5
- Komatsu R, Okazaki T, Ebihara S, et al. Aspiration pneumonia induces muscle atrophy in the respiratory, skeletal, and swallowing systems. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2018;9(4):643. DOI:10.1002/jcsm.12297
- Elliott JE, Greising SM, Mantilla CB, Sieck GC. Functional impact of sarcopenia in respiratory muscles. Respiratory Physiology & Neurobiology. 2016;226:137. DOI:10.1016/j.resp.2015.10.001
- Peake JM, Della Gatta P, Suzuki K, Nieman DC. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. Exerc Immunol Rev. 2015;21:8-25.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 18.08.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 18.08.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.

Д.И. Кича¹, Ю.А. Зуенкова¹, И.Г. Камышанская^{2,3}, В.М. Черемисин^{2,3}

РЕАЛИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТО-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ПРИНЦИПОВ В РАБОТЕ РЕНТГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия³Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, РоссияКонтактное лицо: Зуенкова Юлия Александровна: zuenkova@bk.ru

РЕФЕРАТ

Рентгенотерапевтическое лечение — востребованный метод лучевой терапии, имеющий широкие клинические показания. Выполнение большого количества лечебных процедур на рентгенотерапевтическом оборудовании позволяет с высокой эффективностью обеспечить доступность медицинской помощи пациентам. Учитывая современное направление здравоохранения на пациенто-ориентированные принципы работы, необходимо оценивать медицинские организации и их подразделения на соответствие этим принципам.

Цель исследования — оценить реализацию пациенто-ориентированных принципов в работе рентгенотерапевтической службы (РТС) Городской Мариинской больницы (ГМБ).

Задачи исследования: проанализировать организационные условия работы РТС в больнице, исследовать структуру и динамику поступления пациентов на рентгенотерапевтическое лечение, сделать выводы о реализации пациенто-ориентированных принципов работы.

Материал и методы. Была проведена оценка более 10-летней деятельности РТС с позиций пациенто-ориентированного подхода. Для этого использовали методы библиографического и информационного поиска источников в базах данных документов, семантического поиска источников в сети интернет, а также методы объективного наблюдения.

Результаты. Рентгенотерапевтическая служба ГМБ демонстрирует высокие показатели операционной эффективности, обеспечивая в короткие сроки высокую доступность лучевых лечебных процедур для широкого круга пациентов. Работа РТС ГМБ отвечает большинству критериев пациенто-ориентированной работы. К их числу относятся: приближенность медицинской помощи к пациентам, ориентация на уважительное отношение к ценностям и потребностям пациентов, рациональное использование имеющихся технических, временных и кадровых ресурсов. Для дальнейшего совершенствования работы в соответствии с принципами пациенто-ориентированности необходимо внедрить формализованные опросники, отражающие качество жизни пациента и качество полученных медицинских услуг.

Заключение. В результате исследования разработан алгоритм пациенто-ориентированной оценки работы рентгенотерапевтической службы. Представленный анализ является первым всесторонним многокритериальным исследованием пациенто-ориентированной работы службы лучевой терапии в России

Ключевые слова: *пациенто-ориентированная система здравоохранения, качество медицинской помощи, рентгенотерапия, лучевая терапия, ценностно-ориентированный подход*

Для цитирования: Кича Д.И., Зуенкова Ю.А., Камышанская И.Г., Черемисин В.М. Реализация пациенто-ориентированных принципов в работе рентгенотерапевтической службы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):54-58.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-54-58

Введение

Рентгенотерапия, наряду с другими методами лучевой терапии — актуальное и крайне востребованное направление в специализированном лечении злокачественных новообразований и неопухолевых заболеваний. Наряду с высокими потребностями в рентгенотерапии, показатели использования и доступности этого метода лечения остаются низкими [1]. Решение проблемы доступности этого метода возможно за счёт: расширения сети кабинетов и отделений подобного профиля; подготовки специалистов радиотерапевтов, ориентированных на использование метода для лечения онкологических и неопухолевых заболеваний; оптимальной организации работы рентгенотерапевтических кабинетов, направленной на рациональную эксплуатацию аппаратуры и повышение эффективности отпускаемых пациентам процедур. Показано, что рентгенотерапевтические установки демонстрируют высокие показатели операционной эффективности благодаря мощности аппаратуры, позволяющей за короткое время отпустить терапевтическую дозу [2]. Диапазон показаний к клиническому использованию рентгенотерапии достаточно высок, что согласуется с данными литературы [3]. Так, в Германии ежегодно

около 50 тыс. пациентов проходят лечение с помощью лучевой терапии по поводу неопухолевых заболеваний [4], тем самым реализуя главные принципы пациенто-ориентированной работы — уважение ценностей и потребностей пациента, обеспечение доступности медицинской помощи [5, 6].

В России широкомасштабных исследований, посвященных изучению вопросов использования рентгенотерапии для лечения неопухолевых заболеваний, не проводилось. Вместе с тем, рентгенотерапии неопухолевых заболеваний посвящена докторская диссертация и пособие для врачей А.Л.Дударева. Отдельные публикации, затрагивающие вопросы использования рентгенотерапии в лечении неопухолевых заболеваний, посвящены состоянию рентгенотерапии в России [7]. Оценка РТС с точки зрения пациенто-ориентированного подхода не проводилась.

С учетом глобальных вызовов, стоящих перед современным здравоохранением — обеспечение высокого качества оказания услуг и снижение затрат на её оказание, пациенто-ориентированный подход признан одним из наиболее перспективных решений [8]. Реализация пациенто-ориентированного подхода включает: создание

условий для преемственности медицинской помощи и комфортных условий лечения; учёт интересов пациента; совершенствование системы финансирования медицинской помощи; стандартизация пациенто-ориентированных критериев оценки деятельности медицинских организаций и функциональных подразделений [9]. Концепция пациенто-ориентированного подхода предполагает оценку каждого из вышеперечисленных критериев с точки зрения ценности для пациента, его окружения и общества в целом. С этих позиций наибольшей ценностью обладают лечебные мероприятия, которые не только продлевают жизнь или тормозят развитие заболевания, но и существенно улучшают качество жизни конкретного пациента [10]. Достижение максимально ценного для пациента эффекта диагностических, лечебных процедур и других медицинских вмешательств в сочетании с рациональным использованием ресурсов – основной критерий эффективности работы системы здравоохранения в целом и медицинской организации, в частности [11].

Цель настоящего исследования – оценить реализацию пациенто-ориентированных принципов в работе РТС Городской Мариинской больницы.

Задачи исследования – проанализировать текущие организационные условия работы РТС больницы, исследовать структуру заболеваний и динамику лучевого лечения пациентов, сделать выводы о реализации принципов пациенто-ориентированных принципов работы.

Материал и методы

В процессе настоящего исследования проводилась оценка деятельности РТС ГМБ с позиций пациенто-ориентированного подхода. Оценка работы РТС основывалась на комплексе методических подходов, включающих

изучение и обобщение отечественного и зарубежного опыта, организационное моделирование и логистический анализ. В процессе выполнения исследования использовали методы библиографического и информационного поиска источников в базах документов, публикуемых на сайтах Минздрава России и Федерального фонда ОМС, органов управления здравоохранением и территориальных фондов ОМС субъектов РФ, семантического поиска источников в сети Интернет, а также методы объективного наблюдения. Были использованы методы формально-юридического и системного анализа документов.

Результаты

Городская Мариинская больница – многопрофильный стационар на 1020 мест. С 2020 года в больнице открылся Центр амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП), который расположен на базе амбулаторно-консультативного отделения Мариинской больницы. В Центре оказывается консультативная и лечебно-диагностическая помощь пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО), в том числе проводится диагностика рака кожи.

Радиотерапевтическая служба, представленная двумя кабинетами рентгенотерапии, является самостоятельным структурным подразделением отдела лучевой диагностики больницы. РТС работает в две смены. Кадровый состав представлен двумя врачами-радиотерапевтами и двумя рентгенолаборантами.

Ежедневно, пять дней в неделю РТС проводит лечение пациентов с онкологическими и неопухолевыми заболеваниями. За рабочий день среднее количество сеансов рентгенотерапии составляет 72, а за смену – 36. Динамика работы РТС представлена в табл. 1.

Таблица 1

Динамика работы РТС за период 2004–2020 гг
The dynamics of the X-ray therapy system for the period 2004–2020

Год	Количество сеансов облучения в год	Законченных случаев лечения пациентов	Сеансов облучения в день	Сеансов облучения в смену
2004	45 220	845	141	71
2005	42 522	836	133	66
2006	27 129	852	85	42
2007	25 298	824	79	40
2008	22 808	749	71	36
2009	25 710	789	80	40
2010	23 810	788	74	37
2011	20 202	735	63	32
2012	14 001	421	44	22
2013	19 801	683	62	31
2014	21 210	791	66	33
2015	17 040	1 262	53	27
2016	19 993	1 476	62	31
2017	21 854	1 550	68	34
2018	24 655	1 872	77	39
2019	6 677	618	21	10
2020	12 316	920	38	19

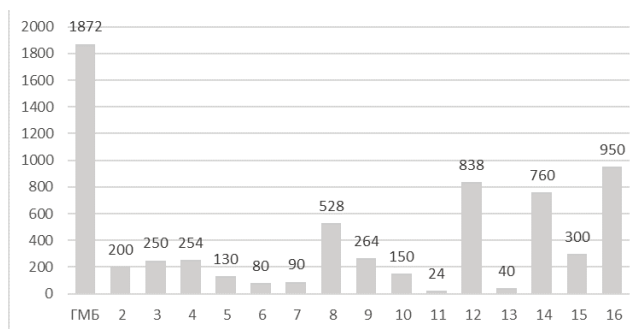


Рис. 1. Сравнение количества пролеченных пациентов в различных РТС в России

Fig.1 Comparison of the number of patients treated in various X-ray therapy services of the Russia

Как видно из табл. 1 количество сеансов облучения в 2019 и 2020 году сократилось, что было связано с простоем аппаратов по причине неисправности, а также пандемией коронавирусной инфекции. В то же время показатели работы РТС ГМБ за предшествующие годы демонстрируют высокую операционную эффективность. Так, количество проведенных сеансов рентгенотерапии в 2018 г. значительно превосходит показатели работы некоторых других рентгенотерапевтических служб в российских медицинских учреждениях (рис. 1).

В структуре пролеченных пациентов в 2018 г. были следующие: с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями – 95 % (n = 1788); с хроническими или острыми воспалительными заболеваниями – 2 % (n = 41) и 1,6 % (n = 31), соответственно; с раком кожи – 0,3 % (n = 6); с прочими заболеваниями – 0,3 % (n = 6).

Более подробная нозологическая детализация 2020 г. показала, что большинство пациентов проходили сеансы рентгенотерапии по поводу пяточной шпоры – 71 % (n = 649) и артроза коленного сустава – 11 % (n = 104). Оставшиеся нозологии были представлены: артрозом плечевого сустава – 4,0 % (n = 41), артрозом голеностопного сустава – 3,5 % (n = 31), артрозом тазобедренного сустава – 2,5 % (n = 23), артрозом лучезапястного сустава – 1,8 % (n = 17), остеохондрозом – 1,4 % (n = 12), эпикондилитом – 1,7 % (n = 16), гидраденитом – 0,1 % (n = 1), панарицием – 0,5 % (n = 5).

Пациенты поступают на рентгенотерапию при наличии показаний по направлению лечащих врачей амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга, других городов либо по направлению врачей городской Мариинской больницы. Для записи пациентов на первичный прием и консультацию радиотерапевтом РТС, в ГМБ работает информационно-справочный центр.

Запись на лечение осуществляется исходя из urgencyности состояния пациента. Так, пациентам с онкологической патологией и с острыми воспалительными заболеваниями лечение начинается в день первичной консультации. Лечение пациентов с хроническими заболеваниями — неопухолевой патологией, назначается в порядке общей очереди, а средний срок ожидания составляет 14 дней. Медицинская помощь предоставляется пациентам за счёт средств обязательного медицинского страхования (ОМС).

Лучевое лечение плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи проводится согласно российским клиническим рекомендациям^{1,2}. В связи с отсутствием

утвержденных в России клинических рекомендаций по рентгенотерапии неопухолевых заболеваний, дозы и режим облучения для этой группы пациентов назначаются согласно рекомендациям DEGRO³. Кроме этого, имеется несколько отечественных монографий и статей по лучевой терапии неопухолевых заболеваний, на которые ориентируются в своей работе российские радиотерапевты.

Оценка клинических результатов рентгенотерапии пациентов в РТС проводится в процессе и в конце лечения. Оценка соматического статуса и качества жизни пациентов осуществляется сотрудниками РТС в устной форме и в зависимости от нозологии согласно наиболее распространенным опросникам качества жизни [12, 13]. Оценка пациентского опыта и качества оказания услуг в РТС не проводится.

Работа радиотерапевтического отделения направлена на обеспечение комфортных условий лечения — согласование графика и режима курса рентгенотерапии с учетом личных обстоятельств пациента или его индивидуальных особенностей. Также проводится информирование пациентов о возможностях улучшить исходы лечения и ускорить реабилитацию путем использования специальных кремов и мазей, снижающих последствия лучевой реакции.

Радиотерапевтическое отделение ГМБ располагает IT-инфраструктурой в составе современных рентгенотерапевтических аппаратов Xstrahl 200 и Xstrahl 300 (Великобритания), представленной единой платформой для анализа данных, принятия решений и обеспечения контроля качества лучевой терапии.

Обсуждение

Новая пациенто-ориентированная модель работы медицинской организации или её подразделения предполагает комплексную оценку предоставляемой медицинской услуги на основе: доступности медицинской помощи, её приближенности к пациенту, комплексности предоставляемых услуг, показателей качества, удобства прохождения диагностики или лечения, удовлетворённости пациента качеством оказания услуг, ориентации проводимого лечения на улучшение качества жизни.

Основными направлениями дальнейшего совершенствования и развития системы управления качеством рентгенотерапевтической помощи на базе ГМБ в новой пациенто-ориентированной модели являются: формализация и детализация оценки качества жизни пациентов с обязательной фиксацией результатов лучевого лечения; актуализация необходимости утверждения российских клинических рекомендаций по лечению неопухолевых заболеваний; всесторонняя оценка качества оказания рентгенотерапевтических услуг; более широкое использование IT-инфраструктуры РТС и её объединение с радиологической и/или медицинской информационной системами в целях более оперативного обобщения данных пациентов и расчёта лучевой нагрузки.

Алгоритм анализа деятельности рентгенотерапевтической службы с позиций пациенто-ориентированного подхода использован впервые. В дальнейшем необходимо проанализировать возможность применения данного алгоритма в условиях функционирования других рентгенотерапевтических служб, что повысит его достоверность.

¹ Клинические рекомендации «Базальноклеточный рак кожи» ID:KP467 <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/981>

² Клинические рекомендации «Плоскоклеточный рак кожи» ID:KP476 <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/984>

³ https://www.researchgate.net/publication/265862826_DEGRO_guidelines_for_the_radiotherapy_of_non-malignant_disorders_Part_II_Painful_degenerative_skeletal_disorders

Закключение

Представленный анализ использования пациенто-ориентированных критериев в работе РТС ГМБ является первым всесторонним исследованием в России. Данный анализ включал в себя оценку потока и динамики поступления пациентов, принципы записи на лечение, анализ структуры и профиля пациентов, оценку качества медицинской помощи с позиций использования клинических рекомендаций, оценку качества жизни пациентов и их удовлетворенность качеством услуг. ГМБ демонстрирует высокие показатели работы РТС, а также возможность обеспечить доступность

медицинской помощи пациентам по данному профилю. Работа РТС ГМБ отвечает большинству критериев пациенто-ориентированной работы: приближенности медицинской помощи к пациенту; ориентации на уважительное отношение к ценностям и потребностям пациентов; рациональному использованию имеющихся технических, временных и кадровых ресурсов. Внедрение формализованных опросников качества жизни и оценки качества медицинских услуг позволит в дальнейшем совершенствовать существующую модель работы радиотерапевтического отделения Городской Мариинской больницы.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 1. С. 54–58

Radiation therapy

Patient-oriented Approaches for X-ray Therapy Medical Care**D.I. Kicha¹, J.A. Zuenkova¹, I.G. Kamyshanskaya^{2,3}, V.M. Cheremisin^{2,3}**¹ Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia³ City Mariinskaya Hospital, Saint-Petersburg, Russia

Contact person: Julija Aleksandrovna Zuenkova: zuenkova@bk.ru

ABSTRACT

X-ray is a highly demanded therapy method with wide clinical indications. The high operational efficiency of such equipment makes it possible to ensure the accessibility of medical care. Taking into account the current healthcare trend towards patient-oriented principles of work, it is necessary to evaluate medical organizations and their units for compliance with these principles.

Purpose of the study: to assess the implementation of patient-oriented principles in the work of the X-ray therapy service of the City Mariinsky Hospital.

Objectives of the research: to analyze the organizational conditions of the X-ray therapy service, to study the structure and dynamics of patients and make conclusions about the implementation of the principles of patient-oriented principles of work.

Material and methods. The activity of the X-ray therapy was assessed from the patient-oriented approach. The methods of bibliographic and informational search of sources in document databases, as well as semantic search on the Internet were used. Results: The hospital's X-ray therapy service demonstrates high rates of operational efficiency, providing in a short time high rate of access to the X-ray therapy for patients with different nosology. It's work meets most of the criteria for patient-centered work - the proximity of medical care to the patient, orientation towards respectful attitude to the values and needs of patients, rational use of available technical, time and human resources. For further improvement of work in accordance with the principles of patient orientation, it is necessary to introduce formalized questionnaires of the quality of life and assess the quality of medical services.

Conclusion. The presented analysis is the first comprehensive multicriteria study of the patient-centered work of the X-ray therapy service in Russia.

Keywords: *patient-oriented healthcare; X-ray therapy; radiotherapy; quality of healthcare; values*

For citation: Kicha D.I., Zuenkova J.A., Kamyshanskaya I.G., Cheremisin V.M. Patient-oriented approaches for X-ray therapy medical care. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):54-58.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-54-58

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Солодкий ВА, Паньшин ГА, Сотников ВМ, Ивашин АВ Экономические и логистические проблемы радиационной онкологии. Вопросы онкологии. 2014; 60(2):6–14. [Solodkii VA, Panshin GA, Sotnikov VM, Ivashin AV. Economic and logistical problems of radiation oncology. The Questions of Oncology. 2014;60(2):6–14. (In Russian)]
2. Изюров ЛН, Зуенкова ЮА Прогнозирование и оптимизация работы кабинета рентгенотерапии в рамках клинических рекомендаций Ассоциации онкологов России Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(3): 2020. С. 99 – 107. [Izurov LN, Zuenkova JA Forecasting and optimization of the kilovoltage X-ray therapy office within the framework of clinical guidelines of the Association of Oncologists of Russia (AOR) of the Ministry of health of the Russian Federation. Research and Practical Medicine Journal 2020; 7(3): 99-107. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-10> (In Russian)]
3. Ott O, Niewald M, Weitmänn HD et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Strahlenther Onkol (2015) 191, 1–6. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0757-3>
4. Микке О, Зуенкова ЮА Рентгенотерапия неопухолевых заболеваний в Германии: состояние, стратегия и общие подходы. Исследования и практика в медицине. 2019. Т.6. - №5. - С.206. [Micker O, Zuenkova JA X-ray therapy of non-tumor disease in Germany: status, strategy and general approaches. Research and Practical Medicine Journal 2019, 6(5):206 (In Russian)]
5. Taber JM, Leyva B, Persoskie A Why do People Avoid Medical Care? A Qualitative Study Using National Data. J. Gen. Intern. Med. 2015, 30(3):290-7
6. Хальфин РА, Сырцова ДП, Львова ЕЕ, Кобяцкая ЕЕ Пациентоориентированный подход: базовые понятия. Проблема стандартизации в здравоохранении. 2017, (1–2): 9–13. [Halfin RA, Syrtsova DP, Lvova DP, Kobatskaya EE A patient-centered approach: basic concepts. Research and Practical Medicine Journal 2017, (1-2):9-13 (In Russian)]
7. Зуенкова ЮА, Кича ДИ Современное состояние рентгенотерапии в России: оценка с позиций «бережливой медицины». Исследования и практика в медицине. 2018, 5(S2):13. [Zuenkova JA, Kicha DI Kilovoltage X-ray therapy: LEAN approach. Research and Practical Medicine Journal 2018, 5(S2):13 (In Russian)]
8. Хальфин РА, Мадьянова ВВ, Качкова ОЕ Пациенто-ориентированная медицина: предпосылки к трансформации и компоненты. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2019(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patsientoorientirovannaya-meitsina-predposylki-k-transformatsii-i-komponenty> (дата обращения: 24.01.2021). [Khalfin RA, Madyanova VV, Kachkova OE, et al (2019). RUDN Journal of Medicine, Patient-

- Centered Medicine: Background to the Transformation and Components. 23 (1), 104–14. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-1-104-114]
9. Хальфин РА, Столбов АП, Мадьянова ВВ, и др. О необходимости стандартизации критериев оценки деятельности медицинских организаций в условиях национальной пациент-ориентированной системы здравоохранения. Проблемы стандартизации в здравоохранении. Проблемы стандартизации. 2019, (1-2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-neobhodimosti-standartizatsii-kriteriev-otsenki-deyatelnosti-meditsinskih-organizatsiy-v-usloviyah-natsionalnoy-patsient-orientirovannoy-sistemy-zdravoohraneniya> (дата обращения: 24.01.2021). [Khalfin RA, Stolbov AP, Madyanova VV, et al. On the need of use of standardized criteria for evaluation of performance of medical organizations in the conditions of national patient-centred system of health care. Problems of standardization. 2019, (1-2) (In Russian)]
10. Varela J Priorities of Modern Clinical Management in Prioritizing Health Services or Muddling Through. Springer 2019.
11. Lippa J, Pinnock C, Aisenbrey J What Health Care Leaders Need to Do to Improve Value for Patients Harvard Business Review, December 3, 2015.
12. Waalboer-Spuij R, Hollestein LM, Timman R, et al. Development and Validation of the Basal and Squamous Cell Carcinoma Quality of Life. (BaSQoL) Questionnaire. Acta Derm Venereol. 2018 Feb;98(2):234-9.
13. Lee J, Kim SH, Moon SH, Lee EH. Measurement properties of rheumatoid arthritis-specific quality-of-life questionnaires: systematic review of the literature. Qual Life Res. 2014 Dec;23(10):2779-91. DOI: 10.1007/s11136-014-0716-6. Epub 2014 May 21. PMID: 24844672.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.11.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 17.11.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.

Е.И. Сарапульцева^{1,2}, А.А. Гармаш¹, Е.В. Громушкина¹, Е.В. Гамеева³, Д.Д. Максарова¹

ОБЗОР РАДИАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

¹ Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ,
Инженерно-физический институт биомедицины, Москва² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Елена Игоревна Сарапульцева: helen-bio@yandex.ru

РЕФЕРАТ

В связи с длительным отсутствием эффективных фармакологических концепций ситуация с распространением новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) вызвала интерес к рассмотрению возможного применения радиационных технологий, в том числе исторических сообщений о лечении больных пневмонией с использованием низкодозовой лучевой терапии. Проведен краткий обзор статей о клинических испытаниях радиационных технологий в борьбе с COVID-19. Авторы большинства анализируемых статей, так же как и авторы данного обзора, приходят к выводу, что имеющиеся научные данные не оправдывают клинических испытаний низкодозовой лучевой терапии для лечения пневмонии COVID-19 в связи с неясной пользой и рисками смертности от радиационно-индуцированных заболеваний, в том числе радиогенного рака и болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: *коронавирус 2019-nCoV (SARS-CoV-2), радиационные технологии, низкодозовая лучевая терапия, радиационный риск*

Для цитирования: Сарапульцева Е.И., Гармаш А.А., Громушкина Е.В., Гамеева Е.В., Максарова Д.Д. Обзор радиационных технологий для лечения коронавирусной инфекции COVID-19. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):59-62.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-59-62

Продолжающаяся пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) вызвана тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса SARS-CoV-2, который появился в конце 2019 г. Это привело более чем к 70 млн случаев заболевания в мире и более 1,6 млн смертей по состоянию на конец декабря 2020 года [1 – 3].

В феврале 2020 г. в *bioRxiv* опубликованы трехмерные фотографии белков оболочки коронавируса 2019-nCoV (SARS-CoV-2) [4]. Становится очевидным, что вирус SARS-CoV-2 имеет форму сферы со средним диаметром 125 нм и представляет собой белковую оболочку с одноцепочечным (+) РНК-геномом. Вирусная частица коронавируса представлена четырьмя типами структурных белков, а именно спайковыми (S), мембранными (M), оболочечными (E) и нуклеокапсидными (N), среди которых S-белок играет решающую роль в прикреплении и проникновении вируса в клетку хозяина.

В июле 2020 г. в *Science* появилось сообщение о секвенировании генома вируса SARS-CoV-2, выделенного у заболевших на круизном лайнере *Grand Princess* пассажиров и жителей нескольких округов штата Калифорния (США). Согласно полученным данным, вирус мутирует медленнее, чем многие другие РНК-вирусы человека, т.к. содержит ген, способный проводить коррекцию репликации ДНК. Частота накопления нуклеотидных замен составляет 1–2 замены на 29 тыс. нуклеотидов [5].

В связи с длительным отсутствием эффективных фармакологических концепций ситуация с распространением вируса вызвала интерес к рассмотрению возможного применения радиационных технологий, в том числе исторических сообщений о лечении больных пневмонией с использованием низкодозовой лучевой терапии. В течение 2020 г. активно публикуются статьи о клинических испытаниях и даже успешном применении ряда

радиационных технологий в борьбе с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Для анализа соответствующих исследований был проведен поиск в базах данных PubMed, Cochrane Library, Elibrary и Google Scholar. Если следовать принципу научной доказательности, то однозначного вывода об эффективности помощи радиационных технологий в лечении коронавирусной болезни сделать невозможно.

С апреля 2020 г. ведутся интенсивные дебаты по поводу предполагаемого клинического применения ионизирующего излучения для лечения угрожающей жизни пневмонии у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 г. (COVID-19). Дозы облучения, предлагаемые для клинических испытаний, представляют собой однократную дозу 0,1 – 1 Гр или 1 – 1,5 Гр в двух фракциях с интервалом 2 – 3 дня [6, 7]. Для снижения потенциального риска развития лимфопении терапевтическую дозу рентгеновского излучения предлагают подавать однократно после предварительного облучения в адаптационной дозе (несколько мЗв) [8]. Научное обоснование такой низкодозовой лучевой (радио-) терапии (НДРТ) двоякое. Следует отметить, что только дозы ниже 0,1 Гр считаются малыми в области радиационной защиты [9].

Авторы одной из статей о клиническом применении ионизирующего излучения для лечения коронавирусной инфекции считают, что цитокиновый шторм, вызванный интерлейкином 6 (IL-6) и другими воспалительными цитокинами при пневмонии COVID-19, напоминает ревматический артрит, который успешно лечится методами НДРТ, и предполагают, что НДРТ легких может быть успешно применена в анти-IL-6 лечении [10]. Сообщается о снижении количества CD4+ Т- и CD8+ Т-клеток в периферической крови пациентов с COVID-19 и обсуждается модулирующее влияние низких доз ионизирующего

излучения на продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также возможность снизить лимфопению, предотвратив снижение количества CD4+ T- и CD8+ T-клеток [8]. Ранее сообщалось, что проникновение вирусов в эндотелиальные клетки происходит при участии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [11]. Рецептор АПФ2 приводит к апоптотической гибели клеток и воспалительным реакциям [12]. Облучение в дозе 0,5 Гр может вызвать подтвержденные в опытах *in vitro* повреждения эндотелия [13, 14].

Предлагаемое использование НДРТ фактически является повторным исследованием данных об эффективности рентгенотерапии начала XX в. Примитивные подходы к лечению с помощью рентгеновских лучей для некоторых заболеваний были предприняты без какого-либо научного обоснования. В ранних публикациях показано, что рентгеновское излучение может быть успешно использовано для лечения доброкачественных опухолей и воспалительных заболеваний, включая вирусную пневмонию. В среднем диапазон доз, приводивший к снижению уровня смертности от туберкулеза с 30 до 5–10%, варьировал от 100 до 250–350 Р [15, 16]. Дозы облучения находились в диапазоне доз, предлагаемых в настоящее время для лечения пневмонии COVID-19. При этом, однако, не анализировалось (игнорировалось, как считают авторы [6]) наблюдаемое у пациентов повышение смертности от радиационно-индуцированных раков молочной железы и заболеваний сердечно-сосудистой системы. В ряде обзорных статей по ранним публикациям часто сообщается об отсутствии указаний на дозы облучения [6, 17]. В первые годы терапевтического применения рентгеновского излучения еще отсутствовали научные знания и понимание радиационных рисков. Как дозиметрия ионизирующих излучений, так и радиационная биология были развиты не до конца, а механизмы взаимодействия излучения с тканями изучены слабо. Использование рентгеновских лучей для лечения незлокачественных заболеваний пошло на убыль с развитием медицины, использующей антибактериальные препараты. Даже сегодня, при всех достижениях радиационной дозиметрии и биологии, эффекты НДРТ все еще остаются недостаточно обоснованными.

Современные испытания на животных (морские свинки / собаки / кошки / крысы / мыши) с индуцированной бактериальной и вирусной пневмонией, проведенные по ранее применяемым схемам, продемонстрировали неоднозначные результаты. В одном исследовании сообщается о подтверждении клинических результатов ранних лет [18]. В другом обнаружены лишь слабые признаки ($0,05 < p < .1$) снижения риска развития пневмонии при постинвазивном облучении [17]. В целом разнонаправленность наблюдаемых эффектов затруднила интерпретацию полученного массива данных. Ряд исследований, проведенных в рамках обсуждаемого эксперимента, показал значительное увеличение ($p < 0,001$), а другой – значительное снижение ($p < 0,001$) смертности животных [17]. Считаем, что при столь неопределенных данных о снижении заболеваемости или смертности при постинфекционном облучении, полученных на животных в современных экспериментальных лабораториях, следует с осторожностью относиться к экспериментальным статьям начала XX в. В связи со всем вышесказанным наиболее релевантными моделями для доклинических исследований НДРТ при пневмонии COVID-19 будут животные, инфицированные SARS-CoV-2. Недавно в литературе появилась информация о разработке «гуманизированной мыши ACE2», восприимчивой к инфекции SARS-CoV2, которая, видимо, призвана помочь в проведении доклинических исследований [19, 20].

В исследованиях начала XXI в. приводятся факты иммуномодулирующего действия низкодозового облучения. В качестве основных механизмов обсуждается адгезия лейкоцитов/эндотелиальных клеток, экспрессия молекул адгезии и цитокинов/хемокинов, индукция апоптоза, а также метаболизм и активность мононуклеарных/полиморфоядерных клеток. Утверждается, что максимальным терапевтическим эффектом обладают дозы в диапазоне от 0,3 до 0,7 Гр, являясь научно обоснованными, нетоксичными, оказывающими противовоспалительное действие, в то время как более высокие дозы могут вызвать противоположный эффект и усиление воспаления [18, 21–24]. Это сбивает с толку, поскольку имеются сведения, что первое клиническое испытание с использованием 1,5 Гр оказалось высокоэффективным [25].

Из имеющихся в литературе сведений остается также не ясным, различаются ли здоровые легкие и легкие, пораженные туберкулезом, пневмонией COVID-19 или другими нераковыми заболеваниями, по радиочувствительности? В литературе имеются возражения, что легкие, пораженные вирусом, не должны служить органом-мишенью, и только общая НДРТ тела может быть эффективной при пневмонии COVID-19 [26]. Здесь следует обратить внимание на результаты лабораторных исследований, проводимых авторами данного обзора на животных. Согласно полученным данным, низкодозовое облучение всего тела может привести не только к индукции мутаций в половых клетках, но повлиять на необлученное потомство [27]. Радиационно-индуцированные трансгенерационные эффекты, которые авторы относят к эпигенетическому феномену, свидетельствуют о снижении жизнеспособности, фертильности и радиационно-индуцированной нестабильности генома у необлученного потомства облученных родителей.

Авторы данного обзора находят часть идей по использованию низкодозовой терапии для лечения вирусной инфекции COVID-19 научно необоснованными, а приводимых фактов явно недостаточно, чтобы доверять им в плане научности. Исследования на людях и животных, приведенные в качестве подтверждающих доказательств, имеют значительные ограничения, и остается неясным, оказывает ли НДРТ противовоспалительное действие в легком или усугубляет продолжающееся повреждение от COVID-19. Авторы данного обзора, как и большинство авторов цитируемых статей, приходят к выводу, что потенциальные риски клинических испытаний НДРТ для COVID-19 перевешивают потенциальные выгоды. Клинические испытания НДРТ для COVID-19 следует начинать только после обнадеживающих результатов в доклинических моделях, демонстрирующих эффективность. При этом если брать во внимание известные факты борьбы с бактериальной пневмонией, следует учитывать, что патогенез вирусной и бактериальной пневмонии отличается [28]. Подтверждающие успешность лечения бактериальной пневмонии доказательства не могут быть использованы в отношении вирусной пневмонии. К тому же не следует исключать пагубное взаимодействие между радиацией и инфекцией COVID-19. По мнению ряда авторов, взаимодействия между радиацией и инфекцией COVID-19 могут привести к развитию сопутствующих заболеваний большей степени тяжести, например, болезней нервной системы или системы кровообращения [6, 29, 30].

Большинство авторов анализируемых статей сходятся во мнении, что противовоспалительные эффекты НДРТ могут быть не очень эффективными против

цитокинового шторма в случае пневмонии COVID-19. Скорее, вызванное радиацией нарушение иммунной системы может задержать элиминацию вируса. При этом ряд авторов считает, что НДРТ может стимулировать противовирусный иммунитет на ранних стадиях развития инфекции SARS-CoV-2, а не на более поздних стадиях, например, при развитии гипоксии у пациентов с COVID-19 [21, 31, 32].

Итак, авторы большинства анализируемых статей, так же как и авторы данного обзора, приходят к выводу, что имеющиеся научные данные не оправдывают клинических испытаний НДРТ для лечения пневмонии COVID-19 с неизвестной пользой и рисками смертности от радиогенного рака и болезней системы кровообращения.

Несмотря на то, что существует очень мало, если вообще есть, подтверждающих научных доказательств, оправдывающих эти методы лечения, и, несмотря на то, что весьма предсказуемы пагубные последствия предполагаемых доз облучения, несколько клинических испытаний продолжаются, результаты которых могут быть сообщены в ближайшее время.

Очевидно, что авторами проанализирована не вся литература, относящаяся к радиотерапевтическим эффектам и радиационным рискам облучения. Но даже столь незначительный обзор показал, что в целом существует мало свидетельств снижения заболеваемости при использовании низкодозового облучения у пациентов с COVID-19.

Review of Radiation Technologies for the Treatment of Covid-19 Coronavirus Infection

E.I. Sarapultseva^{1,2}, A.A. Garmash¹, E.V. Gromushkina¹, E.V. Gameeva³, D.D. Maksarova¹

¹ National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

² A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

³ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Contact person: Elena Igorevna Sarapultseva: helen-bio@yandex.ru

ABSTRACT

Due to the long-term lack of effective pharmacological concepts, the situation with the spread of a new coronavirus infection in 2019 (COVID-19) has aroused interest in considering the possible use of radiation technologies, including historical reports on the treatment of patients with pneumonia using low-dose radiation therapy. A brief review of articles on clinical trials of radiation technologies in the fight against COVID-19 is conducted. The authors of most of the analyzed articles, as well as the authors of this review, conclude that the available scientific data do not justify clinical trials of low-dose radiation therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia due to the unclear benefits and risks of mortality from radiation-induced diseases, including radiogenic cancer and diseases of the circulatory system.

Keywords: *coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2), radiation technologies, low-dose radiation therapy, radiation risk*

For citation: Sarapultseva E.I., Garmash A.A., Gromushkina E.V., Gameeva E.V., Maksarova D.D. Review of Radiation Technologies for the Treatment of Covid-19 Coronavirus Infection. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;66(1):59-62.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-66-1-59-62

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard: URL: <https://covid19.who.int/> date of request: 20.12.2020
2. Coronavirus Update (Live). <https://www.worldometers.info/coronavirus/> date of request 20.12.2020
3. Pandemic Preparedness – GARDP. <https://gardp.org/what-we-do/pandemic-preparedness/> date of request 20.12.2020
4. The atomic structure of the shell of the new coronavirus explained its exceptional contagiousness. <https://nauka.tass.ru/nauka/7777131>. date of request 16.12.20
5. Deng X, Gu W, Federman S, du Plessis L, et al. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. *Science*. 2020. 31;369(6503):582-7
6. Salomaa S, Bouffler SD, Atkinson MJ, et al. Is there any supportive evidence for low dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia? *Int J Rad Biol*. 2020. 96(10):1228–35.
7. Hertzog RG, Bicheru SN Radiotherapy in the fight against pneumonia associated with SARS-CoV-2, *Int J Rad Biol*, 2020: 96(11), 1319-22
8. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020. 10(2):102-8.
9. ICRP. Publication 103. 2009, 258 p.
10. Lara PC, Burgos J, Macias D. Low dose lung radiotherapy for COVID-19 pneumonia. The rationale for a cost-effective anti-inflammatory treatment. *Clin. Transl Radiat Oncol*. 2020. 23:27–9;
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004. 203(2):631–7
12. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234):1417–8.
13. Azimzadeh O, Subramanian V, Stander S et al. Proteome analysis of irradiated endothelial cells reveals persistent alteration in protein degradation and the RhoGDI and NO signaling pathways. *Int J Radiat Biol*. 2017; 93(9):920-8.
14. Onoda JM, Kantak SS, Diglio CA. Radiation induced endothelial cell retraction in vitro: Correlation with acute pulmonary edema. *Pathol Oncol Res*. 1999. 5(1):49-55.
15. Powell EV Radiation therapy of lobar pneumonia. *JAMA*. 1938. 110(1): 19-22.
16. Duxbury M H. Atypical pneumonia with x-ray findings simulating tuberculosis. *Am Pract Dig Treat*. 1947; 1(5):273-5;
17. Little MP, Zhang W, van Dusen R, Hamada N Pneumonia After Bacterial or Viral Infection Preceded or Followed by Radiation Exposure: A Reanalysis of Older Radiobiologic Data and Implications for Low Dose Radiation Therapy for Coronavirus Disease 2019

- Pneumonia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 1e10. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.052>
18. Calabrese E, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J Biol Med.* 2013; 86(4):555-70;
19. Das IJ, Kalapurakal JA, Mittal BB. Caution warranted for low-dose radiation therapy for Covid-19. *Br J Radiol.* 2020;93: 20200466;
20. Sun SH, Chen Q, Gu HJ, et al. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(1): 124-33.
21. Rödel F., Frey B., Manda K., et al. Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose x-irradiation. *Front Oncol.* 2012; 25;2:120.
22. Rödel F, Arenas M, Ott OJ, et al. Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumopathy: what is the evidence? *Strahlenther Onkol.* 2020; 196(8): 679-82.
23. Kirkby Ch., Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? *Radiother Onc.* 2020: 147 221
24. Metcalfe PE Low dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: brief review of the evidence. *Physical and Engineering Sciences in Medicine.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s13246-020-00915-x>;
25. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res.* 2020. 11(3):322-5.
26. Kefayat A, Ghahremani F. Low dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: a double-edged sword. *Radiother Oncol.* 2020; 147:226.
27. Dubrova Y.E., Sarapultseva E.I. Radiation-induced transgenerational effects in animals, *Int J Rad Biol.* 2020. DOI: 10.1080/09553002.2020.1793027
28. Dhawan G, Kapoor R, Dhawan R, et al. Low dose radiation therapy as a potential lifesaving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother Oncol.* 2020. 147:212-6
29. Hess CB, Buchwald ZS, Stokes W et al. Low-Dose Whole-Lung Radiation for COVID-19 Pneumonia: Planned Day-7 Interim Analysis of an Ongoing Clinical Trial. *Cancer.* 2020: 126(23):5109-13
30. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020. DOI:10.1016/j.ajem.2020.04.048;
31. Kirsch DG, Diehn M, Cucinotta FA, Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother Oncol.* 2020; 147:217-20.
32. Trott KR, Zschaek S, Beck M. Radiation therapy for COVID-19 pneumopathy. *Radiother Oncol.* 2020; 147:210-11.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при частичной поддержке в рамках программы No.02.a03.21.0005 повышения конкурентоспособности МИФИ.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 28.10.2020. Принята к публикации: 23.12.2020.

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

Financing. The study was carried out with partial support under the program No.02.a03.21.0005 for increasing the competitiveness of MEPhI

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

Article received: 28.10.2020. Accepted for publication: 23.12.2020.

А.Д. Кудрявцев^{1,2}, А.К. Кондаков^{1,3}, С.А. Корвяков¹, А.В. Созыкин¹,
П.А. Никитин¹, А.Л. Юдин³, И.А. Знаменский^{1,2,3}

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Россия, Москва

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, Москва

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова
Минздрава, Россия, Москва

Контактные лица: Знаменский Игорь Альбертович: doc551@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Определить роль методов ядерной медицины в диагностике и контроле качества лечения и реабилитации пациентов с осложнениями после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Дан краткий анализ заболеваемости COVID-19, диагностики, лечения и реабилитации пациентов, страдающих от последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции после окончания пандемии. Освещены основные осложнения и последствия новой коронавирусной инфекции. Наиболее распространенным клиническим проявлением коронавирусной инфекции является двусторонняя интерстициальная пневмония, одним из осложнений которой является развитие острого респираторного дистресс синдрома, освещен его патогенез. Также отмечено, что ведущим звеном в развитии заболевания является системное поражение эндотелиальной стенки сосудов, что является причиной тромбоза и его осложнений, в первую очередь тромбоэмболии лёгочной артерии, ишемическим инфарктам головного мозга и сердечно-сосудистым катастрофам. Отмечена также роль гипериммунного ответа на вирус-мию.

Описаны конкретные методы радионуклидной диагностики применительно к отдельным органам и системам: респираторной, сердечно-сосудистой, головному мозгу и другим. Определена необходимость диагностики и контроля качества лечения и реабилитации пациентов с поствоспалительными изменениями паренхимы внутренних органов и снижением их функциональной способности за счет склеротических изменений, пациентов с изменениями состояния в связи с переходом воспаления в хроническую стадию, а также с гиперактивным иммунным ответом на воспалительные изменения.

Заключение: На этапе диагностики и лечения последствий перенесенной коронавирусной инфекции и последующей реабилитации методы молекулярной визуализации имеют существенное значение в комплексе исследований.

Ключевые слова: COVID-19, радионуклидная диагностика, респираторная система, сердечно-сосудистая система, головной мозг

Для цитирования: Кудрявцев А.Д., Кондаков А.К., Корвяков С.А., Созыкин А.В., Никитин П.А., Юдин А.Л., Знаменский И.А. Перспективы использования радионуклидных методов исследования для диагностики и оценки эффективности лечения последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):63-68.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-63-68

Введение

Широкое распространение новой коронавирусной инфекции во всем мире и в Российской Федерации представляет собой важную социально-экономическую проблему, ущерб от которой на данный момент сложно оценить даже приблизительно. Проблема имеет несколько основных аспектов; экономические и политические проблемы неразрывно связаны с изменением уровня состояния здоровья населения после окончания основного периода роста заболеваемости COVID-19. Важное значение в медицинской практике после окончания пандемии будут иметь диагностика, лечение и реабилитация пациентов, страдающих от последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции. Как показывает обзор литературы по аналогичным коронавирусным инфекциям (SARS и MERS), пациенты даже через год после выписки продолжают испытывать симптомы, снижающие качество жизни и препятствующие возвращению к привычной работе, а также серьёзные психологические проблемы [1].

Осложнения и последствия новой коронавирусной инфекции

Наиболее распространенным клиническим проявлением коронавирусной инфекции является двусторонняя интерстициальная пневмония, одним из осложнений ко-

торой является развитие острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС). В патогенезе ОРДС основную роль играет гиперреактивность иммунной системы, чрезмерное выделение цитокинов в кровеносное русло, поражение эндотелия сосудов и, как следствие, развитие ОРДС, что приводит к увеличению числа тромбоэмболических осложнений у тяжёлых пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. У пациентов, переносящих заболевание в более лёгкой форме, частота тромбоэмболических событий, и в первую очередь жизнеугрожающей тромбоэмболии лёгочной артерии, также оказывается выше, чем в популяции здоровых людей, и требует специальных мер профилактики [2].

Имеются данные о системном поражении эндотелиальной стенки сосудов. Поражение артерий у пациентов с COVID-19 в настоящий момент описано в основном на фоне активного текущего инфекционного процесса. Выявлено, что вирус напрямую поражает эндотелий сосудов различных органов, используя для проникновения в клетки, по-видимому, ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2), экспрессируемый на поверхности многих клеток организма. При этом повреждение стенки сосуда, вкупе с ограничением подвижности пациента и повышенной свёртываемостью крови, обусловленной повышением уровня фибриногена,

фактора VIII и HETозом, составляет триаду Вирхова – группу компонентов, приводящих к тромбозу и его осложнениям, в первую очередь тромбоэмболии лёгочной артерии, ишемическим инфарктам головного мозга и сердечно-сосудистым катастрофам.

В постинфекционном периоде, за исключением случаев реактивации вируса или повторного инфицирования, влияние на сосудистую стенку будет оказывать не сам вирус, а аутоантитела против антигенов эндотелия сосудов. Возможность формирования таких антител была продемонстрирована после вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS), вызванного коронавирусом той же группы, что и SARS-CoV2 [3].

Как и при COVID-19, инфицирование SARS-CoV2 вызывало ТОРС в виде появления в лёгких множественных зон снижения пневматизации лёгочной паренхимы по типу «матового стекла» и участков консолидации, которые регрессировали со временем, приводя к формированию утолщенных междольковых и внутридольковых перегородок, что отражает процесс фиброобразования. Только в редких случаях зоны «матового стекла» определялись при КТ органов грудной клетки позже 1 года после излечения. Согласно предположениям ряда учёных, такие стабильные участки «матового стекла» также являются проявлениями пневмофиброза, а не наличием воспалительного процесса в альвеолах [4].

В настоящее время также имеются сведения о возможности поражения ЦНС у больных новой коронавирусной инфекцией вследствие проникновения вируса из системного кровотока через гематоэнцефалический барьер, что приводит к повреждениям ЦНС, требующим дальнейшего лечения и реабилитации. Неврологические симптомы, которые выявляли у пациентов в период болезни, включали головную боль, нарушение сознания, атаксию, острые цереброваскулярные события, судороги, снижение обоняния и вкуса и невралгии. Данные свидетельствуют о том, что у пациентов с более тяжелыми системными проявлениями чаще возникали неврологические симптомы, такие как острые цереброваскулярные заболевания (5,7 % против 0,8 %), нарушение сознания (14,8 % против 2,4 %) и повреждение скелетных мышц (19,3 % против 4,8 %) по сравнению с более легкими формами инфекции [5]. Предполагается, что новая коронавирусная инфекция в отдалённом периоде времени может приводить к когнитивному снижению, развитию рассеянного склероза и последствиям острого вирусного энцефалита [6]. Бесспорно также и то, что частота ишемических инсультов при COVID-19 выше, чем у других пациентов, сходных по возрасту, однако причины этого не вполне ясны: вирус может выступать и как прямая причина тромбообразования, так и как агент, поражающий чаще популяцию с наличием большого количества сердечно-сосудистых факторов риска [6]. С другой стороны, исследователи отмечают и повышение бремени ишемических инсультов в молодой популяции [7], однако сохранится ли эта тенденция после завершения пандемии пока остаётся неясным.

Среди поражений, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией, особое место занимают повреждения сердечно-сосудистой системы. На данный момент отсутствуют подтвержденные данные о непосредственном влиянии коронавирусной инфекции на повреждение миокарда, однако уже имеются основания полагать, что перенесенная коронавирусная инфекция приводит к следующим сердечно-сосудистым осложнениям:

- повреждение миокарда вследствие цитокинового шторма с преимущественным развитием миокардитов;
- генерализованное повреждение эндотелия сосудов различной локализации.

- кардиотоксическое воздействие, обусловленное применением противовирусных препаратов;
- прогрессирование ранее имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний.

Также исследуются данные о репликации вируса в энтероцитах кишечника, следствием которой является развитие воспалительных изменений по типу геморрагических энтероколитов [8].

Частым осложнением у пациентов долгое время находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, является почечная недостаточность [9], исход которой может быть достаточно тяжёлым из-за необходимости привлечения экстракорпоральных систем диализа.

Исходя из вышеизложенного, пациенты после выздоровления от COVID-19 могут столкнуться с рядом отдалённых последствий перенесённой инфекции. В первую очередь это сосудистые катастрофы в коронарном и церебральном бассейнах, венозная тромбоэмболия, нарушение респираторной функции лёгких, снижение функции печени и почек, кишечника, аутоиммунные процессы.

Предполагается необходимость лечения и реабилитации следующих групп пациентов:

1. Пациенты с поствоспалительными изменениями паренхимы внутренних органов и снижением их функциональной способности за счет склеротических изменений.
2. Пациенты с изменениями состояния в связи с переходом воспаления в хроническую стадию.
3. Пациенты с гиперактивным иммунным ответом на воспалительные изменения после вирусемии.

Таким образом, последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции будут иметь место во всех системах органов, влияя на продолжительность и качество жизни пациентов. Лечение последствий перенесенной инфекции и последующая реабилитация этих пациентов должны стать одним из приоритетов деятельности медицинских учреждений в ближайшее время.

Радионуклидная диагностика после пандемии

Лабораторные и инструментальные методы исследования, в том числе такие как КТ и УЗИ, доказали свою эффективность в диагностике, стадировании и оценке эффективности лечения новой коронавирусной инфекции на госпитальном этапе. На этапе же диагностики и лечения последствий перенесенной инфекции и последующей реабилитации этой группы пациентов в комплексе исследований могут оказать значительную помощь методы молекулярной визуализации, в частности методы ядерной медицины.

Свою эффективность в диагностике структурных, функциональных и метаболических изменений доказали радионуклидные методы исследования, которые нашли свое применение не только в онкологической практике, но и в диагностике таких заболеваний как:

- обструктивные болезни легких;
- тромбоэмболические повреждения легочной ткани;
- миокардиты различного генеза;
- эндокардиты, в том числе ассоциированные с имплантированными устройствами;
- васкулиты;
- сосудистые и поствоспалительные изменения головного мозга;
- воспалительные изменения кишечника.
- заболевания почек.

Рассмотрим возможности применения радионуклидных методов диагностики для выявления и контроля качества лечения и реабилитации пациентов более подробно.

Диагностика повреждений респираторной системы

Среди уже доказавших свою эффективность методов стоит указать вентиляционно-перфузионное сканирование лёгких, которое является рекомендуемой альтернативой КТ-ангиопульмонографии (КТАП), особенно у пациентов с непереносимостью контрастных веществ, сниженной функцией почек, находящихся в сниженном когнитивном состоянии и, в связи с дефицитом контакта, не имеющих вовремя возможности задерживать дыхание, а также как уточняющий метод при неоднозначной КТАП [10]. Вентиляционная часть сканирования, в ходе которой пациент вдыхает радиоактивный аэрозоль, позволяет оценить проходимость бронхиального дерева вплоть до альвеол, в то время как перфузионная часть отражает доставку крови к отделам лёгких по малому кругу кровообращения.

В диагностике тромбозов ветвей лёгочной артерии нормальное сцинтиграфическое перфузионное исследование исключает диагноз ТЭЛА. Перфузионную сцинтиграфию проводят в течение 5–15 минут после внутривенного введения 40–150 МБк меченых макроагрегатов альбумина (^{99m}Tc -МАО). При исследовании получают переднюю и заднюю прямые проекции, боковые проекции, а также передние и задние косые проекции с каждой стороны, до набора 200–700 тыс. импульсов в каждой проекции. Исследование может быть дополнено ОФЭКТ/КТ.

В случае выявления наличия зон снижения перфузии следует выполнить исследование, которое оценит пневматизацию лёгких – КТ либо вентиляционную сцинтиграфию с аэрозолями.

Наиболее распространенными РФП для проведения вентиляционной сцинтиграфии легких являются: ксенон-133, ксенон-127, микросферы альбумина человеческой сыворотки крови (МСА) и дитилентриаминпентаацетилловая кислота (ДТПА), меченные ^{99m}Tc . Данные препараты представляют собой аэрозоли для ингаляционного введения пациенту.

Приготовление аэрозольной смеси осуществляется с помощью специальных ингаляторов или ультразвуковых смесителей, позволяющих при помощи системы многократной сепарации создавать аэрозольное облако высокой дисперсности. Пациент вдыхает приготовленный extempore радиоаэрозоль в течение 4–5 мин, после чего ему проводят сцинтиграфическое исследование по той же методике, что и для оценки перфузии легких.

Ингаляция радиоаэрозоля пациентом осуществляется через ингаляционную трубку, к которой присоединена система подачи воздушной смеси или кислорода через рот (на нос в обязательном порядке накладывается зажим). Продолжительность ингаляции составляет не более 5–10 мин при обычном для пациента ритме и глубине дыхания.

Радиоаэрозольные частицы в такт с дыханием поступают в воздухопроводящие пути пациента и затем под воздействием гравитации оседают в альвеолах обоих легких. В некоторых случаях у больных с тяжелой бронхолегочной патологией ингаляционную процедуру рекомендуется выполнять с небольшим перерывом для отдыха пациента. За время ингаляции в легкие попадает до 2 мл индикатора с радиационной активностью, необходимой для получения качественного сцинтиграфического изображения.

Ингаляционная сцинтиграфия легких является высокоэффективным, объективным методом, позволяющим судить о состоянии воздухоносных путей, вентиляционных нарушениях и функциональной активности эпителия бронхов.

В оценке эффективности лечения коронавирусной пневмонии, в особенности для выявления активного воспалительного процесса в стабильных «матовых стеклах»

в лёгких, большую диагностическую ценность может иметь ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Было показано, что при активном воспалительном процессе, зоны «матового стекла» в лёгких будут захватывать радиоактивную фтордезоксиглюкозу [11], в то время как фиброзные изменения зачастую имеют минимальный захват или не накапливают этот РФП совсем. Существует важное ограничение для прямого использования этой предпосылки: есть сведения о высоком захвате РФП и в доброкачественных образованиях, не имеющих отношения к инфекционному процессу, что может затруднить диагностику. Таким образом, применение ПЭТ/КТ для цели дифференциальной диагностики локального пневмофиброза и активной воспалительной инфильтрации альвеол требует проведения дополнительных клинических исследований.

Диагностика повреждений сердечно-сосудистой системы

При диагностике осложнений имеет значение перфузионная сцинтиграфия миокарда, картирование левого желудочка и определение изменения перфузии миокарда в покое и с нагрузочной пробой.

Принимая во внимание высокую частоту аритмий, связанных, вероятно, с аритмогенными миокардитами, сосудистые катастрофы в большом круге кровообращения – закономерное следствие COVID-19, и то, что пациенты, поступающие с диагнозом COVID-19, зачастую имеют отягощённый анамнез: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение и т.д., высокочастотное обнаружение атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. В 2003 г. М. Naghavi et al предложили ввести термин «уязвимый пациент» для обозначения тех людей, которые имеют высокий риск развития сосудистых катастроф в ближайшем будущем [12]. При этом подразумевали, что разрушение бляшки и последующее тромбообразование у таких лиц с большей вероятностью проявится в виде коронарного события, которое станет результатом одновременного присутствия трёх обстоятельств: уязвимой бляшки, склонности к тромбообразованию за счёт соответствующих изменений крови и электрически нестабильного миокарда. В рамках этой концепции к категории «уязвимых» пациентов можно отнести и пациентов, перенесших COVID-19, и для них критически важным будет выявление гемодинамически значимых стенозов на бессимптомной стадии или при появлении первых признаков стенокардии.

Рекомендуемый для этой цели метод ядерной медицины – перфузионная ОФЭКТ миокарда с нагрузкой и в состоянии покоя, не уступает в диагностической эффективности референсному стандарту – КТ-коронарографии и не требует введения контрастных веществ, хотя отличается несколько большей лучевой нагрузкой. Кроме того, получаемые при нагрузочном исследовании результаты позволяют прогнозировать вероятность фатальной сосудистой катастрофы в будущем.

Этот метод также может позволить выявить крупные рубцовые изменения миокарда, вызванные миокардитом, при которых просвет сосудов может оставаться свободным. Однако интерпретация таких изображений неочевидна и требует установки чётких критериев оценки.

Сцинтиграфия с лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -ГМПАО, применяется при диагностике миокардитов и их дифференциальной диагностике с ишемической болезнью сердца и некоронарогенными патологическими процессами в сердечной мышце. Этот метод также эффективен в диагностике эндокардитов, в том числе, эндокардита имплантированного клапана.

Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с аутолейкоцитами, меченными ^{99m}Tc -ГМПАО, в диагностике воспалительных поражений сердца, по данным Российского национального руководства по радионуклидной диагностике, может достигать 80 %, а специфичность – 90 %.

Технологически процесс выполнения исследования заключается в выделении из порции крови пациента взвеси лейкоцитов, инкубировании их с липофильным радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -ГМПАО. Благодаря своим химическим свойствам, этот индикатор легко проникает через клеточную мембрану лейкоцитов и достаточно прочно фиксируется в цитоплазме. Полученную радиоактивную клеточную суспензию реинфузируют пациенту и при помощи гамма-камеры регистрируют распределение индикатора в организме больного.

Еще одним методом исследования повреждений сердечной мышцы является исследование с препаратом LeukoScan®, представляющий собой фрагменты моноклональных антител к гранулоцитам, меченным ^{99m}Tc . Механизм накопления моноклональных антител в патологическом очаге обусловлен, в основном, их взаимодействием с поверхностными рецепторами гранулоцитов и неспецифической диффузией в область повреждения за счет повышения сосудистой проницаемости.

Нормальное распределение меченых моноклональных антител отличается от «меченых лейкоцитов». В частности, замедлен клиренс крови для этого РФП, что обуславливает увеличение интервала времени между инъекцией и сканированием до 16–26 ч. С другой стороны, при использовании «LeukoScan®» отмечается низкая аккумуляция индикатора в легких и селезенке, а это дает значительные преимущества для сцинтиграфии сердца. Сцинтиграфические исследования с моноклональными антителами показали высокую диагностическую точность метода для распознавания инфекционно-воспалительных процессов в эндокарде.

Диагностика васкулитов

Системная воспалительная реакция неминуемо приводит к повреждению эндотелия сосудов с развитием системных васкулитов, поражающих, в том числе, сосуды различных органов: почки, печень, крупные артерии.

Свою высокую эффективность в диагностике васкулитов доказала позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ [13]. Возможность использования ПЭТ для диагностики очагов инфекции и воспаления основана на том факте, что поглощение и метаболизм ^{18}F -ФДГ значительно повышены в активированных лейкоцитах, гранулоцитах и макрофагах по сравнению с нормально функционирующими клетками в связи с их переходом на менее эффективный пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы в условиях реализации иммунного ответа. Фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ, или ФДГ) – меченный фтором-18 аналог глюкозы, который поглощается всеми метаболизирующими глюкозу клетками. В частности, ФДГ конкурирует с эндогенной глюкозой за переносчики глюкозы GLUT-1 и GLUT-3. После фосфорилирования ФДГ накапливается внутри клеток, поскольку у неё нет необходимой 2'-гидроксильной группы, необходимой для дальнейшего метаболизма по гликолитическому пути. Макрофаги в сосудистой стенке используют глюкозу в качестве источника энергии (в том числе в зонах гипоксии, где этим путём компенсируется неэффективность утилизации глюкозы) и имеют повышенную экспрессию белков-переносчиков глюкозы GLUT-1 и -3. Этот метод является количественным, что

позволяет использовать его для мониторинга эффективности проводимой терапии, однако при первичном исследовании следует исключить назначение глюкокортикоидов, так как они могут скрыть истинный объём и выраженность заболевания из-за торможения воспалительных процессов [14].

При правильно поставленном диагнозе и своевременно начатом лечении клиническая и лабораторная картина отличается быстрой положительной динамикой. Однако, эти данные требуют объективизации, которой можно добиться путем определения метаболической активности ^{18}F -ФДГ в очаге воспаления. Возможное сочетание применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и КТ-ангиографии может быть информативным для определения метаболической активности артериальной стенки с подробной люминографией и, таким образом, предоставит информацию о течении болезни и ее анатомических особенностях.

Диагностика повреждений головного мозга

Распространение новых диагностических технологий, включая специализированные последовательности магнитно-резонансной томографии и перфузионное КТ-сканирование, а также доступность молекулярной визуализации (включая ПЭТ/МРТ), обусловили эволюцию взглядов на ишемический инсульт в связи с реализованными возможностями визуализации изменений метаболизма кислорода и глюкозы, как в ядре инсульта, так и в зоне ишемической полутени (пенумбры), других участках мозга на фоне сниженного кровотока.

ПЭТ с препаратами на основе кислорода-15, которые позволяют определить не только регионарный мозговой кровоток, но и скорость утилизации кислорода, может быть использована при острейшей и острой фазах инсульта для оценки наличия и размера зоны пенумбра с целью прогнозирования исхода, а также, в ряде случаев, и принятия решения об обоснованности реперфузионных процедур. В общем случае, комбинация регионарного кровотока менее 60 % от должных значений и скорости утилизации кислорода выше 40 % от должной позволяют с достаточной степенью точности определить зону, реперфузия которой приведёт к восстановлению её функциональной активности.

Среди минусов исследований зон очага инсульта при ПЭТ с использованием кислорода-15 необходимо отметить сложность исследования. Короткий период полураспада кислорода-15 (2,1 мин) и циклотронный способ его получения позволяют применить данный РФП только в центрах, имеющих собственный циклотрон для наработки изотопа. Время, затрачиваемое на проведение таких тестов, составляет порядка 20–30 мин, без учёта временных затрат на синтез РФП, что серьёзно ограничивает применимость метода в клинической практике ургентной ангионеврологии, когда необходимо принятие решения в сжатые сроки.

Проведение исследований с кислородом-15 не может быть широко распространено вне научных и клинических протоколов.

Для исследования перфузии головного мозга применяется ряд РФП, предназначенных для проведения сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) – более распространённого, но менее точного метода молекулярной визуализации в сравнении с ПЭТ. Так, одним из хорошо известных и длительно существующих методов изучения перфузии головного мозга является радионуклидная ангиография и энцефалосцинтиграфия с гидрофильными радиофармпрепаратами, не проходящими через интактный гематоэнцефа-

лический барьер (ГЭБ) – ^{99m}Tc -диэтилентриаминопентаксусной кислотой (ДТРА), ^{99m}Tc -глюкогептонатом и ^{99m}Tc -пертехнетатом. В то же время, их практическое применение в настоящее время ограничено в основном диагностикой смерти мозга.

Для количественного определения перфузии при различных состояниях методом сцинтиграфии и ОФЭКТ в повседневной клинической практике используются два основных перфузионных агента – эксаметазим (ГМПАО) и этилцистеинатдимер (ЭЦД), оба меченные технецием-99м. Йодоамфетамин, меченный йодом-123, получил значительно меньшее распространение.

Для выявления очага острой ишемии в редких случаях используют перфузионную ОФЭКТ головного мозга с липофильными РФП, которая более специфична к ишемическому повреждению по сравнению с КТ, но, в то же время, обладает значительно большей длительностью проведения процедуры. Было показано, что в течение первых 8 часов после развития инсульта чувствительность ОФЭКТ составляет 61–74 %, а специфичность 88–98 %. Кроме того, применение ОФЭКТ может обладать предсказательной ценностью в отношении исхода заболевания.[15]

Однако, серьёзным ограничением ОФЭКТ, препятствующим её широкому внедрению в клиническую практику при ишемическом инсульте, являются трудоёмкость и дороговизна метода, относительно высокая лучевая нагрузка (6–10 мЗв) и длительность проведения исследования (30–60 мин). Перечисленное редко ограничивает возможность своевременного применения значительно более доступных и достаточно информативных для решения стоящих задач методов с доказанной диагностической эффективностью.

С другой стороны, этот метод подходит для раннего выявления и дифференциальной диагностики различных видов деменций. В недавнее время появились данные, что связь определённого генотипа, предрасполагающего к болезни Альцгеймера (APOE ε4), является предиктором тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов. Таким образом, в постинфекционном периоде перед лечащим врачом может встать вопрос: является ли снижение когнитивной функции у пациента следствием болезни Альцгеймера (БА) или сосудистой деменции, например, вследствие перенесенного ишемического инсульта на фоне коронавирусной инфекции.

Диагностика повреждений почечной паренхимы

При тяжелом течении COVID-19 у пациентов, находящихся на лечении в реанимационных отделениях, отмеченное прогрессирование явлений почечной недостаточности, обусловленное повреждением эпителия

сосудов почек и последующего повреждения почечной паренхимы. Часть этих пациентов нуждалась в проведении процедур плазмафереза и плазмасорбции.

Радионуклидные методы диагностики повреждения почечной паренхимы у пациентов после перенесенной инфекции будут иметь решающее значение как для количественной диагностики повреждений, так и для контроля качества лечения. Причем предполагается использовать как динамическую нефросцинтиграфию с препаратами ^{99m}Tc -ДТПА или технемаг, так и статическую сцинтиграфию почек. Оба метода предполагают исследование сосудистой фазы с использованием не прямой радионуклидной ангиографии.

Диагностика повреждений других органов и тканей

Помимо высокой эффективности в оценке последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением головного мозга, респираторной и сердечно-сосудистой системы, радионуклидные методы исследования, а именно ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, могут быть применены для диагностики воспалительных изменений кишечника. Частота развития поражений желудочно-кишечного тракта обусловлена несколькими факторами, в том числе, проникновением вируса через стенку энтероцита, а также осложнениями проводимого лечения с развитием тяжелых энтероколитов. Важной особенностью тяжелых колитов является частая хронизация процесса и, как следствие, выраженное снижение качества жизни пациентов.

Заключение

Новая коронавирусная инфекция практически является системным заболеванием. Вирус поражает эндотелий сосудов различных органов и тканей организма. Воспалительные процессы приводят к склеротическим изменениям паренхиматозных органов, избыточный иммунный ответ еще более усугубляет ситуацию. Последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции требуют лечебных и реабилитационных мероприятий. На этапе диагностики и лечения последствий перенесенной инфекции и последующей реабилитации в комплексе исследований трудно переоценить значение методов молекулярной визуализации.

Отдельно необходимо отметить тот факт, что новая коронавирусная инфекция может стать мощным триггером к развитию онкологического процесса, особенно у пациентов старшей возрастной категории. Диагностика неоклассических процессов на ранней стадии возможна с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, что позволит своевременно и эффективно провести лечение и его последующий контроль.

Prospects for Using Radionuclide Research Methods for Diagnosing and Evaluating Effectiveness of Treating Consequences of Coronavirus Disease (COVID-19)

A. D. Kudryavtsev ^{1,2}, A. K. Kondakov ^{1,3}, S. A. Korvyakov ¹, A. V. Sozykin ¹,
A. E. Nikitin ¹, A. L. Yudin ³, I. A. Znamenskiy ^{1,2,3}

¹ Central Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

³ N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Contact person: Yuriy Viktorovich Abramov: abramov-1948@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: to determine the role of nuclear medicine methods in the diagnosis and quality control of treatment and rehabilitation of patients with complications after coronavirus disease (COVID-19)

The article provides a brief analysis of the incidence of COVID-19 and highlights the role of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients suffering from the consequences of coronavirus disease after the end of the pandemic. The most common clinical manifestation of coronavirus disease is bilateral interstitial pneumonia, one of the complications of which is the development of acute respiratory distress syndrome, its pathogenesis is highlighted. It is also noted that the leading link in the development of the disease is a systemic lesion of the endothelial vascular wall, which is the cause of thrombosis and its complications, primarily pulmonary embolism, ischemic brain infarctions and cardiovascular catastrophes.

Specific methods of radionuclide diagnostics are described for individual organs and systems: respiratory, cardiovascular, brain, and others. The need to diagnose and control the quality of treatment and rehabilitation of patients with post-inflammatory changes in the parenchyma of internal organs and a decrease in their functional ability due to sclerotic changes, patients with changes in the state due to the transition of inflammation to the chronic stage, as well as with an overactive immune response to inflammatory changes.

Conclusion: at the stage of diagnosis and treatment of the consequences of a previous coronavirus disease and subsequent rehabilitation, molecular imaging methods are essential in a complex of studies.

Keywords: COVID-19, diagnostics nuclear medicine, respiratory system, cardiovascular system, brain

For citation: Kudryavtsev A.D., Kondakov A.K., Korvyakov S.A., Sozykin A.V., Nikitin A.E., Yudin A.L., Znamenskiy I.A. Prospects for Using Radionuclide Research Methods for Diagnosing and Evaluating Effectiveness of Treating Consequences of Coronavirus Disease (COVID-19). Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):63-68.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-63-68

REFERENCES

1. Batawi S, Tarazan N, Al-Raddadi R, et al. Quality of life reported by survivors after hospitalization for Middle East respiratory syndrome (MERS). Health and Quality of Life Outcomes. 2019;17(1):101. DOI:10.1186/s12955-019-1165-2 PMID:31186042
2. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-73. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.031 PMID:32311448
3. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-2973. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.031 PMID:16032747
4. Dundamadappa S, Kaw G, Koteyar S, Goh J, Chee T. High-Resolution CT (HRCT) in Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Patients Post Hospital Discharge: A Long-term Follow-up Study | Request PDF. In: Radiological Society of North America 2004 Scientific Assembly and Annual Meeting. RSNA; 2004.
5. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology. 2020;77(6):683. DOI:10.1001/jama-neurol.2020.1127 PMID:32275288
6. Montalvan V, Lee J, Bueso T, de Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2020;194:105921. DOI:10.1016/j.clineuro.2020.105921 PMID:32422545
7. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Eng J Med. 2020;382(20):e60. DOI:10.1056/NEJMc2009787 PMID:32343504
8. Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, et al. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease. Am J Gastroenterol. 2020;115(6):942-6. DOI:10.14309/ajg.0000000000000667 PMID:32496741
9. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. Lancet Respir Med. 2020; 8(7):738-42. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30229-0 PMID:32416769
10. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405 PMID:31504429
11. Liu C, Zhou J, Xia L, Cheng X, Lu D. ¹⁸F-FDG PET/CT and Serial Chest CT Findings in a COVID-19 Patient with Dynamic Clinical Characteristics in Different Period. Clinical Nuclear Medicine. 2020;45(6):495-6. DOI:10.1097/RLU.00000000000003068 PMID:32332319
12. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. Circulation. 2003;108(14):1664-72. DOI:10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97 PMID:14530185
13. Slart RHJA, Slart RHJA, Glaudemans AWJM, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. Eur J Nucl Med Molec Imaging. 2018;45(7):1250-69. DOI:10.1007/s00259-018-3973-8 PMID:29637252
14. Papanthanasios ND, Du Y, Menezes LJ, et al. ¹⁸F-Fludeoxyglucose PET/CT in the evaluation of large-vessel vasculitis: diagnostic performance and correlation with clinical and laboratory parameters. Br J Radiol. 2012;85(1014):e188-e194. DOI:10.1259/bjr/16422950 PMID:21385914
15. Assessment of brain SPECT: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1996;46(1):278-85. DOI:10.1212/WNL.46.1.278 PMID:8559404

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 25.09.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 25.09.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.

В.А. Брунчуков, Т.А. Астрелина, А.С. Самойлов

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ

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

Контактное лицо: Татьяна Алексеевна Астрелина: t_astrelina@mail.ru

РЕФЕРАТ

С каждым годом удельный вес лучевой терапии как самостоятельного метода радикального лечения онкологических пациентов увеличивается. Воздействие радиационного облучения в результате лучевой терапии может приводить к развитию у пациентов местных лучевых поражений (МЛП) на коже и окружающих тканях. На сегодняшний день не существует стандартного метода лечения МЛП, известные методы малоэффективны. В связи с этим актуальными являются исследования, направленные на поиск эффективных методов лечения, приводящих к ускорению заживления ран, уменьшению процессов воспаления и снижению фиброза. В последние годы ведется активное изучение эффективности применения клеточной терапии, включая мезенхимальные стволовые клетки (МСК), их клеточные продукты, минимально-манипулированные клеточные продукты и др., в комплексной терапии МЛП. В представленном литературном обзоре рассмотрена эффективность применения клеточных продуктов при местных лучевых поражениях кожи, вызванных источниками ионизирующего излучения. Библиографический поиск работ проводился на базе портала PubMed, опубликованных в период с 2015 по август 2020 года.

Ключевые слова: *мезенхимальные стволовые клетки, стволовые клетки, местные лучевые поражения, лучевые язвы, ионизирующее излучение*

Для цитирования: Брунчуков В.А., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Анализ эффективности применения клеточной терапии при лечении местных лучевых поражений. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):69-78.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-69-78

Введение

В конце XIX века произошел ряд больших открытий, которые изменили научное представление о физике и биологии того времени. В 1895 г. В. Рентген открыл X-лучи (впоследствии названные рентгеновскими), которые возникали в месте столкновения катодных лучей с преградой внутри катодной трубки. Была опубликована статья о новом виде излучения и разослана в виде отдельной брошюры ведущим физикам Европы. В 1896 г. А. Беккерель проводил опыты по фосфоресценции в солях урана и случайно обнаружил явление радиоактивности. В дальнейшем им было замечено, что фотографические пластинки показывали степень облучения чистым ураном в 3–4 раза больше облучения первоначально использовавшейся соли урана. Результаты Беккереля легли в основу исследований Пьера и Марии Кюри, которые впоследствии открыли два элемента – полоний и радий.

Радиационное воздействие на живые ткани

В 1896 г. И.Р. Тарханов проводил эксперименты по изучению воздействия рентгеновских лучей на живые объекты, в ходе которых он выявил нарушение физиологических процессов в организме земноводных [1]. В этом же году появились первые данные о возникновении дерматитов после воздействия X-лучей на кожные покровы в процессе рентгенодиагностики. П. Кюри [2] провел эксперимент, в ходе которого в течение 10 ч испытывал на себе воздействие радия. В результате у него сформировалась язва в области предплечья, которая не заживала в течение двух месяцев. К 1902 г. было зарегистрировано около 172 поражений кожи при воздействии на нее ионизирующего излучения [3].

В XX веке широко распространилось использование радиации в науке, медицине и промышленности, увеличилось число негативных последствий, связанных с неправильным обращением с источниками ионизирующего излучения [4]. После бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, техногенной Кыштымской катастрофы и аварии на Чернобыльской АЭС стали активно изучать про-

цессы патогенеза и особенности течения лучевой болезни [5]. Это послужило развитию исследований в науке, медицине, военной промышленности, геологии, космических исследований в области противорадиационной защиты, лучевой терапии, радиофармацевтической и медицинской промышленности, радиоэкологии и других сфер науки и экономики.

Биологический ответ на радиационное воздействие

В настоящее время после действия ионизирующего излучения разделяют следующие этапы течения биологического ответа [6]:

1. Ионизация, возбуждение и диссоциация молекул – физический процесс;
2. Распределение поглощенной энергии внутри и между молекул, разрыв слабых химических связей, образование неспаренных электронов – физико-химический процесс;
3. Реакции между свободными радикалами, образование большого числа молекул с нарушением структуры и функциональных свойств – химический процесс;
4. Развитие повреждений на всех уровнях биологической организации: от проявления биомолекулярных повреждений (микросекунды – часы) до проявления отдаленных биологических последствий (годы) – биологический процесс [5].

Первые три этапа относят к первичным радиационным изменениям молекул. Механизм развития первичных реакций объясняют либо теорией прямого действия ионизирующего излучения, когда повреждение молекулы наступает в результате непосредственного поглощения энергии, или теорией косвенного воздействия, когда повреждения происходят за счет поглощения энергии от других молекул или в результате взаимодействия с продуктами распада окружающей воды и др. [7].

В процессе изучения основных механизмов радиационного поражения клеток предложено несколько гипотез (принцип попаданий или принцип мишеней, выход ферментов, цепные реакции с разветвляющимися цепями, эффект свидетеля

и др.). Однако наиболее аргументированной считают структурно-метаболическую гипотезу о радиационно-химических реакциях, которые нарушают состав макромолекул и надмолекулярных структур, приводя к нарушению механизмов репликации ДНК и транскрипции РНК, процессов клеточного обмена и системы внутриклеточной репарации и повторному воздействию образовавшихся токсических веществ [8].

После облучения в клетке в зависимости от дозы происходит: изменение вязкости цитоплазмы, ее вакуолизация, повышение коэффициента лучевого преломления, изменение степени окрашивания; нарушение ядерных структур; происходит смена реакции на изменение pH среды; повышение проницаемости клеточной мембраны для воды и электролитов [7]. Происходящие процессы в клетке могут привести к летальному исходу (репродуктивная и интерфазная клеточная гибель) или к нелетальному исходу (клетка восстанавливается после повреждения за счет собственного репаративного потенциала или за счет стимуляции репаративных процессов при терапии).

Клетки организма различных типов и в пределах одной и той же ткани будут иметь разную чувствительность к радиации. В 1906 г. учеными И. Бергоне и Л. Трибондо был сформулирован основной закон радиочувствительности тканей: «радиочувствительность тканей прямо пропорциональна пролиферативной активности клеток и обратно пропорциональна степени их дифференцировки». Критерием чувствительности к радиации считается зависимость гибели клеток от величины поглощенной дозы: чем ниже поглощенная доза, вызывающая гибель клеток, тем выше радиочувствительность. Наиболее радиочувствительными структурами организма при внешнем облучении являются лимфатическая ткань, костный мозг, селезенка, половые железы, тимус, желудочно-кишечный тракт. Кожа и органы зрения относятся к среднерadiочувствительным; а сердце, легкие, почки, печень, кости, центральная нервная система, мышцы – к низкорadiочувствительным структурами организма.

Местные лучевые поражения

В результате радиационных аварий, неправильного хранения или транспортировки радиоактивных веществ, проведения диагностических и терапевтических процедур с источниками ионизирующих излучений, могут возникнуть местные лучевые поражения (МЛП / местные лучевые реакции / местные радиационно-индуцированные поражения). МЛП являются специфическим радиационным поражением кожи, других подлежащих тканей и структур, включая внутренние органы, находящиеся в проекции распространения пучка глубоко проникающего ионизирующего излучения [9]. В 85–95 % случаев у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших лучевую терапию, развивается МЛП [10–13]. При МЛП происходит повреждение фибробластов и стволовых клеток в базальных слоях эпидермиса дермы: клетки либо разрушаются от поглощенной энергии, либо индуцируется блокировка митоза, в результате чего нарушаются процессы клеточного обновления и не происходит замещение утраченных клеток в верхних слоях эпидермиса. С другой стороны, происходит функциональное нарушение сосудов микроциркуляторного русла, выраженное стазом сосудов и ангиоспазмом. Повышенное давление в капиллярах приводит к нарушению процессов микроциркуляции, что вызывает развитие гипоксии и усиление склеротических процессов в результате перехода части крови из артериального звена в венозное [14]. В результате недостаточности питания дермы происходит атрофия вышележащего эпидермиса, развитие воспалительной реакции, изъязвление и некроз.

Выделяют 4 степени развития МЛП по клиническим признакам:

1. Легкая степень – характеризуется наличием слабо выраженной первичной эритемы. Вторичная эритема сопровождается локальной гипертермией, сухостью и шелушением, отеком кожи.
2. Средняя степень – сформировавшаяся вторичная эритема с признаками экссудативной реакции, отеком ткани с наличием сливающихся друг с другом пузырей, заполненных серозной жидкостью. Сопровождается зудом, болевым синдромом.
3. Тяжелая степень – увеличение отека до подкожной клетчатки с образованием эрозий и длительно заживающими и рецидивирующими язвами и выраженным болевым синдромом.
4. Крайне тяжелая степень – характеризуется первичной эритемой в разгар заболевания с отеком кожи, кровоизлияниями, сепсисом, некрозом и увеличением глубины ожога до костной ткани.

Современные методы лечения местных лучевых поражений

На сегодняшний день не существует единого эффективного метода лечения МЛП. В терапии применяют кремы и мази, гидрогелевые и гидроколлоидные повязки, прибегают к оперативному вмешательству и физиотерапевтическим процедурам [10]. Стандартная терапия МЛП основана на комбинированном подходе, сочетающем хирургическую и консервативную тактику лечения пациентов для полноценного восстановления пораженных участков [9]. Однако и эта терапия не всегда эффективна. В последние годы идет активное изучение эффективности комбинированного подхода лечения МЛП в сочетании с применением клеточной терапии, включая мезенхимальные стволовые клетки (МСК), их клеточные продукты, минимально-манипулированные клеточные продукты и др. (табл. 1, 2).

Из представленных литературных данных источниками МСК были различные ткани человека (костный мозг, жировая ткань, кожа, пупочный канатик, амниотическая мембрана и др.). Известно, что МСК способны к самообновлению и дифференцировке в различные виды ткани (в адипогенном, остеогенном, хондрогенном и миогенном направлении) [45]. Показано, что применение МСК приводит к заживлению раневой поверхности кожи и ее придатков [46–49], диабетических язв [50], при повреждении скелетных мышц и хряща [51–53], сердца [54, 55]. Внутривенное, местное введение и наружное применение МСК способствует сокращению некротических изменений, уменьшению воспаления, значительному улучшению процессов грануляции [56], реэпителизации, (нео)ангиогенезу [2, 12, 40, 56–60] и восстановлению волосяного покрова [2, 60].

Положительные эффекты трансплантированных МСК не всегда связаны с заменой поврежденных клеток. Известно, что их действие обусловлено паракринными факторами. Паракринные факторы инициируют стимуляцию МСК реципиента, запуская процессы регенерации поврежденных тканей. Так, к цитокинам, участвующим в регуляции воспалительного процесса, относятся IL-1 β , [4, 6, 10, 12, 17], TNF- α , TGF- β 1, PGE-2, PDGF, HGF, SDF-1 и др. [10, 56, 59 61–70]; за неоангиогенез отвечают VEGF, FGF-2, EGF, TGF- α , HGF, IGF-1 и др. [2, 59, 60, 67–73], а регуляция процессов фиброобразования тканей происходит при участии IL-4, 16, TGF- β 1, HGF, bFGF и др [22, 31, 34, 64, 74]. Инъекции секретома МСК в виде кондиционированных сред, содержащих внеклеточные везикулы, также обладают положительными эффектами, как и применение самих МСК [32, 33, 35–38, 70–72, 75]. Дальнейшая оценка паракринного потенциала МСК может открыть новые способы лечения острых и хронических форм МЛП кожи.

Таблица 1

Клеточные продукты в терапии радиационно-индуцированных поражений. Доклиническое применение
Cell products in the therapy of radiation-induced injuries. Preclinical use

Авторы, год	Объект исследования	Вид повреждения	Терапевтический источник	Результат терапии (безопасность и эффективность)
1	2	3	4	5
Christine Linard и др., 2015 [15]	Мыши: 1. Облученный контроль (n=10) 2. Группа с имитацией облучения (n=10) 3. Облучение с последующим введением МСК КМ. Выведение на 28 сут после облучения (n=10) 4. Облучение с последующим применением МСК КМ. Выведение на 50 сут после облучения (n=10) 5. Облучение с последующим применением фибробластов десны человека. Выведение на 28 сут после облучения (n=10) 6. Облучение с последующим применением фибробластов десны человека. Выведение на 50 сут после облучения (n=10)	МЛП кожи (30 Гр)	Фибробласты десны человека (ксеногенно)	Индукция раннего развития толстого, полностью регенерированного эпидермиса, придатков кожи, волосяных фолликулов по сравнению с МСК КМ. Период наблюдения 50 сут
Yi-Xing Chen и др., 2015 [16]	Крысы 1. Контроль (n=5) 2. Облучение с последующим введением DMEM (n=5) 3. Облучение с последующим применением МСК КМ (n=5)	МЛП печени (20 Гр)	МСК костного мозга (КМ) (аллогенно)	Предварительная инъекция МСК перед облучением способствовала повышению жизнеспособности облученных синусоидальных эндотелиальных клеток и улучшает гистопатологические характеристики в облученной печени. Введение МСК привело к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов и повышению количества противовоспалительных факторов. Период наблюдения 4 нед
Hong-Gang Duan и др., 2015 [17]	Морские свинки 1. Контроль без облучения (n=20) 2. Контроль с облучением (n=20) 3. Облучение с последующим применением МСК периферической крови (ПК) (n=20)	МЛП слизистой носа (5 Гр/нед/5 нед)	МСК ПК человека (ксеногенно)	Через 1 нед после проведенной терапии регистрировали улучшение времени выведения слизи, через 1 мес регистрировали уменьшение отека слизистой оболочки носа. Улучшений в морфологии зарегистрировано не было.
Masayoshi Ono и др., 2015 [18]	Крысы 1. Контроль без облучения (n=6) 2. Контроль с облучением (n=6) 3. Облучение с последующим введением МСК (n=6)	Радиационно-индуцированный проктит (5 Гр/сут /5сут)	МСК амниотической мембраны человека (ксеногенно)	Трансплантация МСК значительно снизила повреждения эпителия и инфильтративные изменения клеток в прямой кишке. Период наблюдения 8 сут
Chengcheng Xia и др., 2015 [19]	Мыши 1. Облучение с дальнейшим применением физиологического раствора (n=25) 2. Облучение с дальнейшим применением МСК КМ ($1 \cdot 10^3$) (n=25) 3. Облучение с дальнейшим применением МСК ($5 \cdot 10^3$) (n=25) 4. Облучение с дальнейшим применением МСК ($1 \cdot 10^4$) (n=25)	МЛП легких (18 Гр)	МСК КМ человека (ксеногенно)	Применение МСК улучшило регенерацию легких, выживаемость и гистопатологические характеристики у облученных мышей. Инъекции низкими дозами МСК уменьшили отложения коллагена и способствовали функциональному восстановлению у мышей с радиационно-индуцированным повреждением легких. Период наблюдения 1 мес
Sinan Öksüz и др., 2015 [20]	Крысы 1. Контроль. Облучение с дальнейшим обкалыванием DMEM (n=8) 2. Облучение с терапией МСК КМ (n=8) 3. Облучение с терапией МСК КМ, модифицированными VEGF (n=8)	МЛП кожи (30 Гр)	МСК КМ и МСК КМ, трансфицированные геном VEGF (аллогенно)	Использование МСК КМ и МСК-VEGF стимулировало ангиогенез и увеличило процессы васкуляризации. Увеличилась толщина эпидермиса после лечения клеточными продуктами. Сохранялась экспрессия CD31 и VEGF в месте ожога по сравнению со здоровыми тканями, повышалась экспрессия PCNA. Период наблюдения 30 сут
Xinping Jiang и др., 2015 [21]	Крысы 1. Облучение с последующим применением PBS (n=30) 2. Облучение с последующей терапией МСК ЖТ (n=30) 3. Контроль без облучения (n=30)	МЛП легких (15 Гр)	МСК ЖТ крысы (аутологично)	В результате применения МСК ЖТ удалось добиться ослабления течения радиационно-индуцированного повреждения легких. МСК ЖТ обладали противовоспалительным эффектом, оказывая антифиброзное действие (уменьшения экспрессии IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β 1, Collag1, увеличение количества IL-10 в облученной ткани легких), и поддерживали целостность эпителия легких. Период наблюдения 28 сут

Таблица 1 (продолжение)

Клеточные продукты в терапии радиационно-индуцированных поражений. Доклиническое применение
Cell products in the therapy of radiation-induced injuries. Preclinical use

Авторы, год	Объект исследования	Вид повреждения	Терапевтический источник	Результат терапии (безопасность и эффективность)
1	2	3	4	5
Song Gao и др., 2016 [22]	Крысы 1. Фиктивно облученная группа (n=6) 2. Облучение без дальнейшей терапии (n=12) 3. Облучение с последующим введением МСК через 2 нед (n=15) 4. Облучение с последующим введением МСК через 4 нед (n=15) 5. Облучение с последующим введением МСК через 6 нед (n=15) 6. Облучение с последующим введением МСК через 8 нед (n=15)	МЛП сердца (18 Гр)	МСК КМ крысы (аллогенно)	Применение МСК КМ способствовало уменьшению воспалительного процесса и облегчению течения радиационно-индуцированного фиброза, а также повышению репарации поврежденных ДНК. Период наблюдения 3 мес
Osama Muhamad Maria и др., 2016 [23]	Мыши 1. Облучение без дальнейшей терапии (n=6) 2. Облучение с дальнейшей терапией МСК (n=6) 3. Облучение с дальнейшей терапией фибробластами (n=6)	Радиационно-индуцированный мукозит полости рта (18 Гр)	МСК ЖТ мыши (аллогенно)	Терапия МСК ЖТ минимизировала потерю веса, вызвала сокращение продолжительности язвы 70 %, размера язвы, а также уменьшила высоту эпителия на дне язвы. Терапия МСК ЖТ не стимулировала развитие раковых клеток головы и шеи <i>in vitro</i> . Период наблюдения 21 сут
Gui-Hua Wang и др., 2016 [24]	Мыши 1. Контроль. Фиктивное облучение (n=10) 2. Облучение с последующим введением PBS (n=10) 3. Облучение с дальнейшим применением нимодипина (n=10) 4. Облучение с дальнейшей терапией МСК ПК (n=10) 5. Облучение с дальнейшим оказанием терапии МСК с нимодипином (n=10)	МЛП головного мозга (15 Гр)	МСК ПК человека + нимодипин (ксеногенно)	В результате инъекций МСК ПК и комбинированной терапии происходило восстановление массы тела, улучшение когнитивных и двигательных способностей, снизился % некроза нейронов и астроцитов. Комбинированная терапия обладала более выраженным эффектом. У мышей данной группы было обнаружено понижение экспрессии проапоптотических индикаторов (p53, Bax) и повышение антиапоптотического индикатора Bcl-2. Период наблюдения 3 мес
Sabine François и др., 2017 [25]	Крысы 1. Контроль без облучения (n=10) 2. Облучение в дозе 25 Гр (n=10) 3. Облучение в дозе 35 Гр (n=10) 4. Облучение в дозе 45 Гр (n=10) 5. Облучение в дозе 55 Гр (n=10) 6. Облучение в дозе 65 Гр (n=10) 7. Облучение в дозе 75 Гр (n=10) 8. Облучение в дозе 55 Гр с последующей инъекцией МСК КМ ($2 \cdot 10^4$) через 7 сут (n=10) 9. Облучение в дозе 55 Гр с последующей инъекцией МСК КМ ($2 \cdot 10^5$) через 7 сут (n=10) 10. Облучение в дозе 55 Гр с последующей инъекцией МСК КМ ($2 \cdot 10^6$) через 7 сут (n=10) 11. Облучение в дозе 55 Гр с последующей инъекцией МСК КМ ($2 \cdot 10^7$) через 7 сут (n=10) 12. Облучение в дозе 55 Гр с последующей инъекцией PBS через 21 сут (n=10) 13. Облучение в дозе 55 Гр с последующей инъекцией МСК КМ ($2 \cdot 10^5$) через 21 сут (n=10) 14. Облучение в дозе 55 Гр с последующей инъекцией МСК КМ и BMP-2 ($2 \cdot 10^4$) через 21 сут (n=10)	МЛП кожи (25-75 Гр)	МСК КМ + BMP-2 (аллогенно)	Проведенная терапия привела к ускоренному заживлению ран, усилению восстановления эндотелия, нормализации эпидермиса, восстановлению волосных фолликул и сальных желез. Также регистрировали увеличение плотности коллагеновых волокон и кровеносных сосудов. Период наблюдения 52 сут
Christine Linard и др., 2017 [26]	Мини-пиги 1. Облученным животным производили только иссечение некротизированной ткани (n=3) 2. Облучение с дальнейшим применением кожно-фасциального лоскута (n=4) 3. Облучение с дальнейшим использованием кожно-фасциального лоскута и МСК КМ (n=4)	МЛП кожи (90 Гр)	МСК КМ мини-пига + пластическая хирургия (аутологично)	Данный метод обеспечил полное заживление язвы (результаты через 1 год). Уровень Col1/ Col3, экспрессия декорина и фибронектина в области заживления были аналогичны в сравнении с необлученной кожей, не имевшей воспаления и обладающей стабильностью сосудов.

Таблица 1 (продолжение)

Клеточные продукты в терапии радиационно-индуцированных поражений. Доклиническое применение
Cell products in the therapy of radiation-induced injuries. Preclinical use

Авторы, год	Объект исследования	Вид повреждения	Терапевтический источник	Результат терапии (безопасность и эффективность)
1	2	3	4	5
Christine Linard и др., 2018 [27]	Мини-пиги: 1. Облученные животные применением кожно-фасциального лоскута (n=4) 2. Облученные животные с применением кожно-фасциального лоскута и МСК КМ (n=4)	МЛП крупы (90 Гр)	МСК КМ (аутологично)	В опытной группе регистрировали улучшение восстановления регенерации и увеличение количества капилляров в сравнении с контрольной группой. Период наблюдения 12 мес
Yuhui Hao и др., 2018 [28]	Собаки: 1. Контрольная группа. Облучение с последующим применением физиологического раствора (n=4) 2. Опытная группа. Облучение с последующим применением МСК ПК (n=4)	МЛП легких (15 Гр)	МСК ПК человека (ксеногенно)	Трансплантация МСК снизила окислительный стресс, воспалительные реакции и активацию пути TGF-β-Smad2/3, уменьшая повреждение легких. <i>In vitro</i> было показано, что кондиционированная среда от МСК ПК эффективно ингибирует повышение уровней Smad2/3 и TGF-β1. По результатам КТ также можно утверждать, что в группе с использованием МСК степень поражения легких была более легкой. Период наблюдения 180 сут
Christian Grøn-høj и др., 2018 [29]	Пациенты 1. Группа плацебо (n=15) 2. Группа с применением МСК ЖТ (n=15)	Радиационно-индуцированная ксеростомия (26–39 Гр)	МСК ЖТ (аутологично)	Инъекция МСК ЖТ способствовала увеличению потока слюнных желез через 1 мес
Zhongshan Liu и др., 2018 [30]	Крысы 1. Контроль. Симуляция облучения (n=12) 2. Контроль. Облучение (n=12) 3. Облучение с последующей терапией МСК ПК (n=12)	МЛП кожи (45 Гр)	МСК ПК человека (ксеногенно)	Трансплантация МСК ПК улучшила заживление язв кожи, способствовала неоваскуляризации и реэпителизации, образованию кератина и пролиферации кератиноцитов в областях язвы, увеличила экспрессию CD31 и VEGF. Период наблюдения 28 сут
Daming Liu и др., 2018 [31]	Мыши 1. Облучение с инъекцией PBS через 6 ч (n=20) 2. Облучение с введением МСК, модифицированных декорином Ad (E1-).Null через 6 ч (n=20) 3. Облучение с введением МСК, модифицированных декорином Ad (E1-).DCN через 6 ч 4. Облучение с введением МСК, модифицированных декорином Ad (E1-).Null через 28 сут (n=13) 5. Облучение с введением МСК, модифицированных декорином Ad (E1-).DCN через 28 сут (n=13) 6. Применение МСК, модифицированных декорином Ad (E1-).Null без облучения (n=10) 7. Применение МСК, модифицированных декорином Ad (E1-).DCN без облучения (n=10)	МЛП легких (60 Гр)	МСК ПК человека, модифицированные декорином (ксеногенно)	Применение МСК способствовало уменьшению количества лимфоцитов в зоне поражения, повышало пролиферативную активность эпителиальных клеток и ингибировало фиброз на поздней стадии. МСК, модифицированные декорином, обладали более выраженным терапевтическим потенциалом, были более эффективны в индукции INF-γ и Col3α1 в тканях легких, облегчали течение радиационно-индуцированного фиброза. Период наблюдения до 3 мес
JiaYang Sun и др., 2018 [32]	Крысы 1. Негативный контроль (n=12) 2. Облучение с последующим применением EGF-гидрогеля (n=12) 3. Облучение с последующим применением кондиционированной среды от МСК ПК (n=12)	МЛП кожи (40 Гр)	Кондиционированная среда от МСК вартонова студня (ксеногенно)	Кондиционированная среда оказала положительный эффект в развитии ангиогенеза и регенерации слюнных желез. Способствовала ускоренному заживлению ран без образования рубцов или с образованием рубцов, но меньшего размера в сравнении с группой контроля. Период наблюдения 2 мес
Zhu-Yue Chen и др., 2018 [33]	Фибробласты миокарда человека 1. Контроль без облучения 2. Контроль с облучением 3. Облученные клетки с применением кондиционированной среды МСК ПК	Радиационно-индуцированное повреждение клеток (8 Гр)	Кондиционированная среда МСК ПК (аллогенно)	Кондиционированная среда способствовала повышению жизнеспособности клеток и антиоксидативного статуса, вызвала уменьшение отложений коллагена, предотвращала окислительный стресс. Способствовала снижению индуцированных облучением уровней профиброзных цитокинов (TGF-β1, IL-6, IL-8) за счет ингибирования сигнального пути NF-κB. Период наблюдения 7 сут

Таблица 1 (продолжение)

Клеточные продукты в терапии радиационно-индуцированных поражений. Доклиническое применение
Cell products in the therapy of radiation-induced injuries. Preclinical use

Авторы, год	Объект исследования	Вид повреждения	Терапевтический источник	Результат терапии (безопасность и эффективность)
1	2	3	4	5
Chunwei Zhang и др., 2018 [34]	Крысы 1. Контроль. Животные не были облучены, выведение животных на 5-е сут эксперимента (n=4) 2. Облучение с последующим введением МСК (1·10 ⁷). Выведение животных на 33-е сут эксперимента (n=7) 3. Облучение с последующим введением PBS. Выведение животных на 33-е сут эксперимента (n=7) 4. Облучение с последующим введением PBS. Выведение животных на 5-е сут эксперимента (n=4) 5. Ложно оперированная группа. Выведение на 5-е сут эксперимента (n=7) 6. Ложно оперированная группа. Выведение на 33-е сут эксперимента (n=4)	Радиационно-индуцированное повреждение пищевода (? Гр)	МСК пульпы зуба крысы (аллогенно)	Трансплантация МСК пульпы зуба способствовала восстановлению поврежденной ткани пищевода, восстановлению функций, утолщению стенок и уменьшению воспалительной реакции. Экспериментальная группа показала более высокие уровни экспрессии IL-1β, IL-8, TNF-α по сравнению с другими группами. Период наблюдения до 33 сут
Андрей Темнов и др., 2018 [35]	Крысы 1. Контроль. Животным не проводили терапию (n=8) 2. Облучение с последующим применением кондиционированной среды от МСК КМ (n=8)	МЛП кожи (110 Гр)	Кондиционированная среда МСК КМ (аллогенно)	Опытная группа показала высокий уровень регенерации кожи и значительно низкий уровень содержания лейкоцитарной инфильтрации в патологоанатомических образцах. Глубина повреждения в опытной группе ограничивалась дермой, в контрольной группе поражение доходило до фасции мышечной ткани слоя брюшной стенки, иногда до кишечника. Период наблюдения 71 сут
Rui Zuo и др., 2019 [36]	Крысы 1. Группа животных без облучения и терапии. Умерщвление животных в 0 сут (n=6) 2. Группа животных без облучения и терапии. Умерщвление через 28 сут (n=6) 3. Облучение без последующей терапии. Умерщвление животных в 0 сут (n=6) 4. Облучение с последующей терапией МСК КМ. Умерщвление животных через 28 сут (n=6) 5. Облучение с последующим применением экзосом из МСК КМ. Умерщвление животных через 28 сут (n=6)	МЛП бедра (16 Гр)	Экзосомы из МСК КМ (аллогенно)	Использование экзосом привело к повышению уровня β-катенина и способствовало восстановлению костной дифференцировке облученных МСК КМ, а также уменьшило окислительный стресс клеток и повреждения ДНК. Период наблюдения 28 сут
Xiaoli Rong и др., 2019 [37]	Крысы 1. Отрицательный контроль с облучением (n=10) 2. Облучение с последующим применением секрета МСК ПК (n=10) 3. Облучение с последующим введением секрета МСК из кожи плода человека (n=10)	МЛП кожи (50 Гр)	Секретом МСК из кожи плода человека (ксеногенно)	Секретом МСК способствовал ангиогенезу <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> . Применение секрета показало более высокое качество и скорость заживления ожогов в сравнении с другими группами. В образцах терапевтической группы уровень экспрессии Col3A1, TGF-β3, Ang-1, Ang-2, VEGF, PLGF был значительно выше относительно других групп, а уровень Col1A2 и TGF-β1 ниже. Период наблюдения 7 нед
Xinyun Su и др., 2020 [38]	Мыши 1. Контроль без облучения, введение физиологического (n=6) раствора 2. Контроль с облучением (n=6) 3. Облучение с дальнейшим применением МСК ПК (n=6)	Радиационно-индуцированное повреждение слюнных желез (13 Гр)	Внеклеточные везикулы из МСК подчелюстных желез человека (ксеногенно)	Применение экстракта стволовых клеток увеличило скорость слюноотделения (восстановлении функции слюнных желез) через 8 нед на 50–60 % в сравнении с контрольной группой. Гистологический анализ в опытной группе показал увеличение числа ациарных клеток, кровеносных сосудов и парасимпатических нервов по сравнению с группой контроля.

Таблица 1 (продолжение)

Клеточные продукты в терапии радиационно-индуцированных поражений. Доклиническое применение
Cell products in the therapy of radiation-induced injuries. Preclinical use

Авторы, год	Объект исследования	Вид повреждения	Терапевтический источник	Результат терапии (безопасность и эффективность)
1	2	3	4	5
Khademi Bijan и др., 2020 [39]	Крысы 1. Облученные животные, которым не проводили терапию (n=16) 2. Облученные животные, которым проводилась трансплантация МСК ЖТ (n=16)	МЛП кожи (30 Гр)	МСК ЖТ (аутологично)	Размер раневого дефекта в контрольной группе значительно больше на протяжении всего эксперимента. Однако не удалось наблюдать полного заживления раны в группе с оказанием терапии. Период наблюдения составил 1 мес

Примечание: МСК – мезенхимальные стволовые клетки, КМ – костный мозг; ПК – пупочный канатик, ЖТ – жировая ткань; СВФ – стромально-васкулярная фракция.

Таблица 2

Клеточные продукты в терапии радиационно-индуцированных поражений. Применение в клинической практике
Cell products in the therapy of radiation-induced injuries. Application in clinical practice

Авторы, год	Объект исследования	Вид повреждения	Терапевтический источник	Результат терапии (безопасность и эффективность)
1	2	3	4	5
Matthew Portas и др., 2016 [40]	Пациент (клинический случай)	МЛП кожи (50–60 Гр)	МСК КМ от маргинального донора (аллогенно)	Проведенная терапия привела к уменьшению степени воспаления и сокращению размеров язвенного дефекта, улучшила сосудистую сеть и качество кожи в поврежденном объеме
Carol J. Iddins и др., 2016 [41]	Пациент (клинический случай)	МЛП кожи (15–25 Гр)	СВФ (аутологично)	Через 11 мес у пациента не наблюдалось признаков нарушения кожных покровов. По прошествии 13 мес отсутствовали осложнения после проведенной процедуры, не регистрировали фиброза, рецидивов раны, значительной боли и нарушений чувствительности
Александр Самойлов и др., 2016 [42]	Пациент (клинический случай)	МЛП кожи (30–35 Гр)	МСК ЖТ, КМ (аутологично)	Достигнута полная эпителизация травмированной поверхности. Период наблюдения 1 мес
Christian Grønhoj и др., 2017 [43]	Пациенты 1. Группа плацебо (n=15) 2. Группа с применением МСК ЖТ (n=15)	Радиационно-индуцированная ксеростомия (26–39 Гр)	МСК ЖТ (аутологично)	Инъекция МСК ЖТ позволили обеспечить регенеративную микросреду для поврежденных тканей и улучшить процессы слюнообразования. Период наблюдения 4 мес
Sadanori Akita и др., 2017 [44]	Пациент (клинический случай)	МЛП кожи (? Гр)	СВФ (аутологично)	Регистрировали заживление язвы через 75 дней после инъекции. Улучшено движение шеи вперед. Через 6 месяцев в месте введения регистрировали толстую и васкуляризованную мягкую ткань. Диапазон движений увеличился с 130° до 165°

Примечание: МСК – мезенхимальные стволовые клетки, КМ – костный мозг; ЖТ – жировая ткань; СВФ – стромально-васкулярная фракция.

Заключение

Развитие МЛП может сопровождаться системными реакциями организма, которые будут усугублять процессы заживления. Многочисленные исследования, проведенные за последние 5 лет, свидетельствуют о перспективе применения клеточных продуктов в терапии местных лучевых ожогов и устранении последствий воздействия ионизирующего излучения. МСК являются мультипотентными соматическими клетками-предшественниками, которые можно выделить из различных источников и размножить до многомиллионного количества, сохраняя фенотип и характеристики. Использование МСК в клинической практике в совокупности

с другими видами терапии приводит к ускоренной регенерации раневых поверхностей, восстановлению кровоснабжения тканей, снижает процессы фиброобразования и, таким образом, помогает пострадавшим вернуться к прежней жизни. МСК обладают противовоспалительным действием и иммуномоделирующими свойствами, благодаря чему их активно используют в регенеративной медицине [61–75].

Терапия радиационно-индуцированных поражений клеточными продуктами является многообещающим методом, но до сих пор нельзя дать однозначно точного ответа, что будет играть главную роль – сами клетки или их паракринные факторы.

Analysis of the efficiency of the application of cell therapy for local radiation injuries

V.A. Brunchukov, T.A. Astrelina, A.S. Samoilov

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

Contact person: Tatiana Alekseevna Astrelina: t_astrelina@mail.ru

ABSTRACT

Every year the proportion of radiation therapy as an independent method of radical treatment of cancer patients is increasing. Exposure to radiation as a result of medical treatment can lead to the development in patients of local radiation injuries (LRJ) (radiation reactions) on the skin and surrounding tissues. Today, there is no standard treatment for LRJ, known methods are ineffective. In this regard, research aimed at finding effective methods of treatment leading to accelerated wound healing, a decrease in inflammation and a decrease in fibrosis is relevant. In recent years, there has been an active study of the effectiveness of the use of cell therapy, including mesenchymal stem cells, their cell products, minimally manipulated cell products, etc., in complex therapy for local radiation injuries. In the presented literature review, the effectiveness of the use of cellular products in local radiation damage to the skin caused by sources of ionizing radiation is considered. Bibliographic searches of works were carried out on the basis of the PubMed portal, published in the period from 2015 to August 2020.

Keywords: *mesenchymal stem cells, stem cells, local radiation injuries, radiation ulcers, radiation, ionizing radiation*

For citation: Brunchukov V.A., Astrelina T.A., Samoilov A.S. Analysis of the efficiency of the application of cell therapy for local radiation injuries. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(1):69-78.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-69-78

REFERENCES

1. Tarkhanov IR. Experiments on the effect of X-rays on an animal organism. - In the book: IR. Tarkhnishvili. Selected Works. - Tbilisi: Sabchota Sakartvelo, 1961:324-31 (In Russian).
2. Kapustinskaya KA Henri Becquerel. M.: Atomizdat, 1965:59-60:84 (In Russian).
3. Bayurov LI Radiobiology: textbook. Krasnodar: KubGAU, 2008:331 (In Russian).
4. Sources and effects of ionizing radiation : UNSCEAR 2008... rep. to the General assembly, V-2 -with sci. ann. / U.N. Sci. comm. on the effects of atomic radiation. New York : U.N., 2011.
5. Grebenyuk AN, Strelova OYu, Legeza VI, Stepanova EN. Fundamentals of radiobiology and radiation medicine: a textbook. - SPb: LLC "FOLIANT Publishing House", 2012:232 (In Russian).
6. Lysenko NP, Pak VV, Rogozhina LV, Kusurova ZG L 88 Radiobiology: Textbook / Ed. N.P. Lysenko and V.V. Pak. - 4th ed., P. - SPb.: Publishing house "Lan", 2017: 572.: ill. - (Textbooks for universities. Special literature) (In Russian).
7. Khranchenkova OM Fundamentals of radiobiology: A textbook for students of biological specialties of higher educational institutions / O.M. Khranchenkov. Gomel: UO "GSU im. F. Skaryna", 2003:238.
8. Donika AD, Poroisky SV Fundamentals of Radiobiology. Study guide. Volgograd, 2010: 177 (In Russian).
9. Diagnosis, treatment of local radiation lesions and their long-term effects. Federal clinical guidelines. FKG FMBA of Russia 2.6.7. Moscow, 2015 (In Russian).
10. Wei J, Meng L, Hou X, et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. Cancer Manag Res. 2018 Dec 21;11:167-177.
11. Chan RJ, Larsen E, Chan P. Re-examining the evidence in radiation dermatitis management literature: an overview and a critical appraisal of systematic reviews. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(3):e357-e362.
12. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. Semin Oncol Nurs. 2011;27(2):e1-17.
13. Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. J Invest Dermatol. 2012;132(3 Pt 2):985-93.
14. LI Galchenko, VV Matochkin. Radiation complications in radiation therapy: a textbook for students; SBEE HPE ISMU, Irkutsk: ISMU, 2015:30 (In Russian).
15. Linard C, Tissedre F, Busson E, et al. Therapeutic potential of gingival fibroblasts for cutaneous radiation syndrome: comparison to bone marrow-mesenchymal stem cell grafts. Stem Cells Dev. 2015 May 15;24 (10):1182-93. DOI: 10.1089/scd.2014.0486. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25584741; PMCID: PMC4425223.
16. Chen YX, Zeng ZC, Sun J, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium prevents radiation-induced liver injury by inhibiting inflammation and protecting sinusoidal endothelial cells. J Radiat Res. 2015 Jul;56(4):700-8. DOI: 10.1093/jrr/rrv026. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26070321; PMCID: PMC4497399.
17. Duan HG, Ji F, Zheng CQ, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate nasal mucosa radiation damage in a guinea pig model. J Cell Biochem. 2015 Feb;116(2):331-8. DOI: 10.1002/jcb.24975. PMID: 25209829.
18. Ono M, Ohnishi S, Honda M, et al. Effects of human amnion-derived mesenchymal stromal cell transplantation in rats with radiation proctitis. Cytotherapy. 2015 Nov;17(11):1545-59. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.07.003. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26256683.
19. Xia C, Chang P, Zhang Y, et al. Therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on radiation-induced lung injury. Oncol Rep. 2016 Feb;35(2):731-8. DOI: 10.3892/or.2015.4433. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26717975.
20. Öksüz S, Alagöz MŞ, Karagöz H, et al. Comparison of Treatments With Local Mesenchymal Stem Cells and Mesenchymal Stem Cells With Increased Vascular Endothelial Growth Factor Expression on Irradiation Injury of Expanded Skin. Ann Plast Surg. 2015 Aug;75(2):219-30. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000574. PMID: 26165573.
21. Jiang X, Jiang X, Qu C, et al. Intravenous delivery of adipose-derived mesenchymal stromal cells attenuates acute radiation-induced lung injury in rats. Cytotherapy. 2015 May;17(5):560-70. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.02.011. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25791071.
22. Gao S, Zhao Z, Wu R, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation improves radiation-induced heart injury through DNA damage repair in rat model. Radiat Environ Biophys. 2017 Mar;56(1):63-77. DOI: 10.1007/s00411-016-0675-0. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28025714.
23. Maria OM, Shalaby M, Syme A, et al. Adipose mesenchymal stromal cells minimize and repair radiation-induced oral mucositis. Cytotherapy. 2016 Sep;18(9):1129-45. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.06.008. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27424150.
24. Wang GH, Liu Y, Wu XB, et al. Neuroprotective effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells combined with nimodipine against radiation-induced brain injury through inhibition of apoptosis. Cytotherapy. 2016 Jan;18(1):53-64. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.10.006. PMID: 26719199.
25. François S, Eder V, Belmokhtar K, et al. Synergistic effect of human Bone Morphogenetic Protein-2 and Mesenchymal Stromal Cells on chronic wounds through hypoxia-inducible factor-1 α induction. Sci Rep. 2017 Jun 27;7(1):4272. DOI: 10.1038/s41598-017-04496-w. Erratum in: Sci Rep. 2018 Apr 11;8(1):6050. PMID: 28655873; PMCID: PMC5487365.
26. Linard C, Brachet M, Strup-Perrot C, et al. Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improve the Quality and Stability of Vascularized Flap Surgery of Irradiated Skin in Pigs. Stem Cells Transl Med. 2018 Aug;7(8):569-82. DOI: 10.1002/sctm.17-0267. Epub 2018 May 18. PMID: 29777577; PMCID: PMC6090511.
27. Linard C, Brachet M, L'homme B, et al. Long-term effectiveness of local BM-MSCs for skeletal muscle regeneration: a proof of concept obtained on a pig model of severe radiation burn. Stem Cell Res Ther. 2018 Nov 8;9(1):299. DOI: 10.1186/s13287-018-1051-6. PMID: 30409227; PMCID: PMC6225585.
28. Hao Y, Ran Y, Lu B, et al. Therapeutic Effects of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells on Canine Radia-

- tion-Induced Lung Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Oct 1;102(2):407-416. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.068. Epub 2018 Jun 6. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jan 1;103(1):287. PMID: 30191872.
29. Grønhoj C, Jensen DH, Vester-Glowinski P, et al. Safety and Efficacy of Autologous Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells for Radiation-Induced Xerostomia: A Randomized, Placebo-Controlled Phase I/II Trial (MESRIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2018), DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.034.
 30. Liu Z, Yu D, Xu J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve irradiation-induced skin ulcers healing of rat models. *Biomed Pharmacother*. 2018 May;101:729-36. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.02.093. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29524881.
 31. Liu D, Kong F, Yuan Y, et al. Decorin-Modified Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Attenuate Radiation-Induced Lung Injuries via Regulating Inflammation, Fibrotic Factors, and Immune Responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jul 15;101(4):945-56. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.007. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29976507.
 32. Sun J, Zhang Y, Song X, et al. The Healing Effects of Conditioned Medium Derived from Mesenchymal Stem Cells on Radiation-Induced Skin Wounds in Rats. *Cell Transplant*. 2019 Jan;28(1):105-115. DOI: 10.1177/0963689718807410. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30350716; PMCID: PMC6322144.
 33. Chen ZY, Hu YY, Hu XF, Cheng LX. The conditioned medium of human mesenchymal stromal cells reduces irradiation-induced damage in cardiac fibroblast cells. *J Radiat Res*. 2018 Sep 1;59(5):555-564. DOI: 10.1093/jrr/rry048. PMID: 30010837; PMCID: PMC6151644.
 34. Zhang C, Zhang Y, Feng Z, et al. Therapeutic effect of dental pulp stem cell transplantation on a rat model of radioactivity-induced esophageal injury. *Cell Death Dis*. 2018 Jul 3;9(7):738. DOI: 10.1038/s41419-018-0753-0. PMID: 29970894; PMCID: PMC6030227.
 35. Temnov A, Astrelina T, Rogov K, et al. Use of paracrine factors from stem cells to treat local radiation burns in rats. *Stem Cells Cloning*. 2018 Oct 26;11:69-76. DOI: 10.2147/SCCAA.S164630. PMID: 30464536; PMCID: PMC6208552.
 36. Zuo R, Liu M, Wang Y, et al. BM-MSC-derived exosomes alleviate radiation-induced bone loss by restoring the function of recipient BM-MSCs and activating Wnt/ β -catenin signaling. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Jan 15;10(1):30. DOI: 10.1186/s13287-018-1121-9. Erratum in: *Stem Cell Res Ther*. 2020 Jan 23;11(1):33. PMID: 30646958; PMCID: PMC6334443.
 37. Rong X, Li J, Yang Y, et al. Human fetal skin-derived stem cell secretome enhances radiation-induced skin injury therapeutic effects by promoting angiogenesis. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Dec 16;10(1):383. DOI: 10.1186/s13287-019-1456-x. PMID: 31843019; PMCID: PMC6916022.
 38. Su X, Liu Y, Bakkar M, et al. Labial Stem Cell Extract Mitigates Injury to Irradiated Salivary Glands. *J Dent Res*. 2020 Mar;99(3):293-301. DOI: 10.1177/0022034519898138. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31937182.
 39. Khademi B, Safari S, Mosleh-Shirazi MA, et al. Therapeutic effect of adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) on radiation-induced skin damage in rats. *Stem Cell Investig*. 2020 Jul 15;7:12. DOI: 10.21037/sci-2019-045. PMID: 32832535; PMCID: PMC7416167.
 40. Portas M, Mansilla E, Drago H, et al. Use of Human Cadaveric Mesenchymal Stem Cells for Cell Therapy of a Chronic Radiation-Induced Skin Lesion: A Case Report. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016 Sep;171(1):99-106. DOI: 10.1093/rpd/ncw206. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27574323.
 41. Iddins CJ, Cohen SR, Goans RE, et al. Case Report: Industrial X-Ray Injury Treated With Non-Cultured Autologous Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction (SVF). *Health Phys*. 2016 Aug;111(2):112-6. DOI: 10.1097/HP.0000000000000483. PMID: 27356054.
 42. Samoylov AS, Bushmanov AY, Galstyan IA, et al. Local Radiolesion in X-Ray Inspection Specialists. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016 Sep;171(1):117-20. DOI: 10.1093/rpd/ncw203. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27473697.
 43. Grønhoj C, Jensen DH, Glovinski PV, et al. First-in-man mesenchymal stem cells for radiation-induced xerostomia (MESRIX): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Mar 7;18(1):108. DOI: 10.1186/s13063-017-1856-0. PMID: 28270226; PMCID: PMC5341429.
 44. Akita S, Hayashida K, Takaki S, et al. The neck burn scar contracture: a concept of effective treatment. *Burns Trauma*. 2017 Jul 13;5:22. DOI: 10.1186/s41038-017-0086-8. PMID: 28717655; PMCID: PMC5508764.
 45. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7. DOI: 10.1080/14653240600855905. PMID: 16923606.
 46. Sasaki M, Abe R, Fujita Y, et al. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*. 2008 Feb 15;180(4):2581-7. DOI: 10.4049/jimmunol.180.4.2581. PMID: 18250469.
 47. Nakagawa H, Akita S, Fukui M, et al. Human mesenchymal stem cells successfully improve skin-substitute wound healing. *Br J Dermatol*. 2005 Jul;153(1):29-36. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06554.x. PMID: 16029323.
 48. Satoh H, Kishi K, Tanaka T, et al. Transplanted mesenchymal stem cells are effective for skin regeneration in acute cutaneous wounds. *Cell Transplant*. 2004;13(4):405-12. DOI: 10.3727/000000004783983765. PMID: 15468682.
 49. Stoff A, Rivera AA, Sanjib Banerjee N, et al. Promotion of incisional wound repair by human mesenchymal stem cell transplantation. *Exp Dermatol*. 2009 Apr;18(4):362-9. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2008.00792.x. Epub 2008 Sep 18. PMID: 18803656; PMCID: PMC2664391.
 50. Guo J, Hu H, Gorecka J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells accelerate diabetic wound healing in a similar fashion as bone marrow-derived cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018 Dec 1;315(6):C885-C896. DOI: 10.1152/ajpcell.00120.2018. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30404559; PMCID: PMC6336941.
 51. Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods*. 2016 Apr 15;99:69-80. DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.09.015. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26384579.
 52. Dunn A, Talovic M, Patel K, et al. Biomaterial and stem cell-based strategies for skeletal muscle regeneration. *J Orthop Res*. 2019 Jun;37(6):1246-62. DOI: 10.1002/jor.24212. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30604468.
 53. Klimczak A, Kozłowska U, Kurpisz M. Muscle Stem/Progenitor Cells and Mesenchymal Stem Cells of Bone Marrow Origin for Skeletal Muscle Regeneration in Muscular Dystrophies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018 Oct;66(5):341-54. DOI: 10.1007/s00005-018-0509-7. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29536116; PMCID: PMC6154032.
 54. Bagno L, Hatzistergos KE, Balkan W, Hare JM. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Cardiovascular Disease: Progress and Challenges. *Mol Ther*. 2018 Jul 5;26(7):1610-23. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.05.009. Epub 2018 May 25. PMID: 29807782; PMCID: PMC6037203.
 55. Brychtova M, Thiele JA, Lysak D, et al. Mesenchymal stem cells as the near future of cardiology medicine - truth or wish? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019 Feb;163(1):8-18. DOI: 10.5507/bp.2018.071. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30439932.
 56. Zheng K, Wu W, Yang S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell implantation for the treatment of radioactivity induced acute skin damage in rats. *Mol Med Rep*. 2015 Nov;12(5):7065-71. DOI: 10.3892/mmr.2015.4270. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26323987.
 57. Yan G, Sun H, Wang F, et al. Topical application of hPDGF-A-modified porcine BMSC and keratinocytes loaded on acellular HAM promotes the healing of combined radiation-wound skin injury in minipigs. *Int J Radiat Biol*. 2011 Jun;87(6):591-600. DOI: 10.3109/09553002.2011.570854. PMID: 21627564.
 58. Kakabadze Z, Chakhunashvili D, Gogilashvili K, et al. Bone Marrow Stem Cell and Decellularized Human Amniotic Membrane for the Treatment of Nonhealing Wound After Radiation Therapy. *Exp Clin Transplant*. 2019 Jan;17(Suppl 1):92-8. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.029. PMID: 30777530.
 59. Chang P, Qu Y, Liu Y, et al. Multi-therapeutic effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells on radiation-induced intestinal injury. *Cell Death Dis*. 2013 Jun 20;4(6):e685. DOI: 10.1038/cddis.2013.178. PMID: 23788042; PMCID: PMC3698545.
 60. Xie MW, Gorodetsky R, Micewicz ED, et al. Marrow-derived stromal cell delivery on fibrin microbeads can correct radiation-induced wound-healing deficits. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):553-61. DOI: 10.1038/jid.2012.326. Epub 2012 Sep

6. Erratum in: *J Invest Dermatol.* 2013 Mar;133(3):859. Micewicz, Ewa D [corrected to Micewicz, Ewa D]. PMID: 22951717; PMCID: PMC3519961.
61. Jin IG, Kim JH, Wu HG, Hwang SJ. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-derived growth factor on the healing of radiation induced ulcer in rats. *Tissue Eng Regen Med.* 2016 Feb 2;13(1):78-90. DOI: 10.1007/s13770-015-0055-x. PMID: 30603388; PMCID: PMC6170994.
62. Hao L, Wang J, Zou Z, et al. Transplantation of BMSCs expressing hPDGF-A/hBD2 promotes wound healing in rats with combined radiation-wound injury. *Gene Ther.* 2009 Jan;16(1):34-42. DOI: 10.1038/gt.2008.133. Epub 2008 Aug 14. PMID: 18701914.
63. Ueno T, Nakashima A, Doi S, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental peritoneal fibrosis by suppressing inflammation and inhibiting TGF- β 1 signaling. *Kidney Int.* 2013 Aug;84(2):297-307. DOI: 10.1038/ki.2013.81. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23486522; PMCID: PMC3731556.
64. Linard C, Busson E, Holler V, et al. Repeated autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell injections improve radiation-induced proctitis in pigs. *Stem Cells Transl Med.* 2013 Nov;2(11):916-27. DOI: 10.5966/sctm.2013-0030. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24068742; PMCID: PMC3808206.
65. Saha S, Bhanja P, Kabarriti R, et al. Bone marrow stromal cell transplantation mitigates radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice. *PLoS One.* 2011;6(9):e24072. DOI: 10.1371/journal.pone.0024072. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21935373; PMCID: PMC3174150.
66. Costalonga EC, Fanelli C, Garnica MR, Noronha IL. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Modulate Fibrosis and Inflammation in the Peritoneal Fibrosis Model Developed in Uremic Rats. *Stem Cells Int.* 2020 May 20;2020:3768718. DOI: 10.1155/2020/3768718. PMID: 32565826; PMCID: PMC7256710.
67. Shi Y, Hu G, Su J, et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell Res.* 2010 May;20(5):510-8. DOI: 10.1038/cr.2010.44. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20368733.
68. A Meiliana, N M Dewi, A Wijaya. Mesenchymal Stem Cells Manage Endogenous Tissue Regeneration. *Indones Biomed J.* 2016; 8(2): 71-90. DOI: 10.18585/inabj.v8i2.211
69. Rubtsov YuP, Suzdaltseva YuG, Goryunov KV, et al. Regulation of immunity by multipotent mesenchymal stromal cells // *Acta Naturae* . 2012; (1) (In Russian).
70. Kode JA, Mukherjee S, Joglekar MV, Hardikar AA. Mesenchymal stem cells: immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration. *Cytotherapy.* 2009;11(4):377-91. DOI: 10.1080/14653240903080367. PMID: 19568970.
71. Merckx G, Hosseinkhani B, Kuypers S, et al. Angiogenic Effects of Human Dental Pulp and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells and their Extracellular Vesicles. *Cells.* 2020 Jan 28;9(2):312. DOI: 10.3390/cells9020312. PMID: 32012900; PMCID: PMC7072370.
72. Mehanna RA, Nabil I, Attia N, et al. The Effect of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Their Conditioned Media Topically Delivered in Fibrin Glue on Chronic Wound Healing in Rats. *Biomed Res Int.* 2015;2015:846062. DOI: 10.1155/2015/846062. Epub 2015 Jul 12. PMID: 26236740; PMCID: PMC4508387.
73. Kotenko KV, Eremin II, Moroz BB, et al. Cell technologies in the treatment of radiation burns: the experience of the FMBC im. A.I. Burnazyan // *Genes and cells.* 2012;(2) (In Russian).
74. Li X, Yue S, Luo Z. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget.* 2017 May 23;8(60):102600-102616. DOI: 10.18632/oncotarget.18126. PMID: 29254275; PMCID: PMC5731985.
75. Rezvani M Stammzellderivate bei Hautschäden nach Strahlenexposition [Stem cell derived therapy for cutaneous radiation exposure]. *Hautarzt.* 2013 Dec;64(12):910-6. (in German). DOI: 10.1007/s00105-013-2629-7. PMID: 24337306.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: ???.202?. **Принята к публикации:** ???.202?.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: ???.202?. **Accepted for publication:** ???.202?.

И.С. Пимонова, В.В. Крылов, П.А. Исаев, Т.Ю. Кочетова, Е.В. Бородавина²**РАДИОТЕРАПИЯ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – г. Обнинск, Россия

Контактные лица: Ирина Сергеевна Пимонова: ipimonova@gmail.com

РЕФЕРАТ

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по применению лучевой терапии в лечении медуллярного рака щитовидной железы. Показаны возможности различных лучевых методов в лечении больных с отдаленными метастазами. Помимо классических видов дистанционного облучения представлены данные о возможностях радионуклидной терапии (пептидно-рецепторная терапия аналогами соматостатина и радионуклидная терапия остеотропными препаратами при метастазах в кости). Описаны методы сочетанной терапии с применением остеомодифицирующих агентов, таргетных препаратов и других методов, позволяющих повысить эффективность лечения больных медуллярным раком щитовидной железы с метастазами в кости.

Ключевые слова: *медуллярный рак щитовидной железы, метастазы в кости, лучевая терапия, радионуклидная терапия, радиофармацевтический лекарственный препарат*

Для цитирования: Пимонова И.С., Крылов В.В., Исаев П.А., Кочетова Т.Ю., Бородавина Е.В. Радиотерапия медуллярного рака щитовидной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):79-84.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-79-84

Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) (медуллярная карцинома, С-клеточный рак) составляет 2–5 % от всех злокачественных опухолей щитовидной железы. В отличие от наиболее распространенных высокодифференцированных форм (папиллярный и фолликулярный варианты), МРЩЖ характеризуется значительно более агрессивным течением и сопровождается ранним и обширным метастазированием. До 60 % случаев МРЩЖ на момент первичной диагностики уже представляют собой диссеминированные формы заболевания (III–IV стадия) [1]. Средняя общая пяти- и десятилетняя выживаемость больных МРЩЖ составляют 85–89 % и 73–75 % соответственно [2]. В то же время, 5-летняя выживаемость пациентов с III–IV стадией МРЩЖ резко снижается и не превышает 5–10 % [2]. Поиск эффективных методов лечения диссеминированных форм МРЩЖ является актуальной задачей [3].

На сегодняшний день основным методом лечения МРЩЖ является хирургический [2–5]. Полного излечения удается добиться у относительно небольшого числа больных (не более 20 %) [5]. Особую группу представляют собой пациенты, у которых сохраняется высокий уровень кальцитонина после операции при отсутствии явных клинических признаков рецидива заболевания. Такое состояние принято называть маркерным рецидивом [6]. Наиболее серьезную проблему представляет лечение больных с отдаленными метастазами [7]. При генерализации МРЩЖ радикальное лечение становится невозможным, и могут применяться различные методы химиотерапии, лучевой терапии, бисфосфонаты или деносумаба, при поражении костной системы, таргетная терапия. Возможность применения химиотерапии при метастатическом МРЩЖ в настоящее время продолжает изучаться и может иногда рассматриваться в качестве адъювантного метода лечения [8]. Встречаются данные о том, что после проведения химиотерапии опухоль может стать операбельной [9]. Большинство же авторов указывают на низкую эффективность цитотоксических противоопухолевых препаратов в отношении МРЩЖ [10].

Роль лучевой терапии в лечении МРЩЖ

МРЩЖ относится к опухолям нейроэндокринного происхождения, которые, как правило, обладают низкой чувствительностью к стандартным методам дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [8]. В отечественных и зарубежных работах говорится о низкой эффективности ДЛТ у пациентов с данным заболеванием [4, 11]. Однако при отдаленных метастазах лучевая терапия может оказаться необходимым методом симптоматического или паллиативного лечения.

В течение длительного времени ДЛТ использовалась с паллиативной целью у неоперабельных больных, а также у пациентов с персистирующей гиперкальцитонинемией для профилактики местного рецидива [12]. Ее эффективность в адъювантном режиме была показана лишь немногими авторами. Так, имеется публикация с результатами лечения 59 пациентов, которым был проведен курс адъювантной ДЛТ в суммарной очаговой дозе до 54 Гр. Местный рецидив возник только у 18 (30 %) пациентов, в то время как в 24 случаях (44,4 %) в течение 5 лет не отмечалось признаков заболевания. У 12 больных (25,6 %), которым не проводилась адъювантная ДЛТ, рецидив возник во всех случаях, что косвенно может свидетельствовать об эффективности лучевой терапии. Однако эти результаты не были подтверждены другими исследователями, и по мнению большинства авторов достоверного улучшения прогноза заболевания при применении ДЛТ не наблюдается [13]. В другой работе сообщается, что у 202 пациентов, которые получали ДЛТ при нерезектабельном местнораспространенном МРЩЖ, отсутствовала положительная динамика. Некоторые авторы полагают, что лучевая терапия не только не улучшает течение МРЩЖ, но и может оказывать неблагоприятное влияние на прогноз заболевания [14]. Это привело к тому, что в современных руководствах Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА) не содержится рекомендаций по рутинному использованию ДЛТ в лечении больных МРЩЖ [15].

Что касается отечественных работ, то в монографии П.О. Румянцева указано на ограниченные показания к ДЛТ у больных МРЩЖ. Среди этих показаний – нера-

дикально удаленные опухоли, распространяющиеся на трахею, пищевод, мягкие ткани, отсутствие возможности произвести полную резекцию опухоли. Поле облучения – отступ по 2 см во все стороны от границ. Облучение ведется в режиме традиционного фракционирования дозы по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 56–60 Гр, на отдельные участки возможен буст СОД 40 Гр. Также показано, что ДЛТ может быть эффективной при болевом синдроме [4].

МРЦЖ с метастазами в кости

В особую группу можно выделить больных МРЦЖ с метастазами в кости. Метастазы в кости – частое проявление прогрессирования опухолевого процесса. По обзорным данным, частота костных метастазов при МРЦЖ может составлять от 28 % до 60 % [16]. Костные метастазы могут иметь бессимптомное течение и быть случайной находкой при скинтиграфическом исследовании скелета [17]. Однако зачастую именно болевой синдром бывает наиболее значимым клиническим симптомом заболевания [18]. Метастатические боли, как правило, характеризуются интенсивностью, неуклонным прогрессированием, устойчивостью к обезболивающей терапии [19]. Болевой синдром в таких случаях становится доминирующим фактором, снижающим качество жизни пациента [21]. Несмотря на то, что на сегодняшний день нет методов радикального излечения больных с множественными метастазами МРЦЖ в кости, даже при минимально благоприятном прогнозе необходимо стремиться к сохранению, а если возможно, к улучшению качества жизни таких больных [22].

Существуют различные методы лечения пациентов с метастатическим поражением костей: дистанционная лучевая терапия, терапия бисфосфонатами или деносумабом, хирургическое лечение, физические методы (магнитотерапия и др.), симптоматическое лечение (анальгетики и др.), радионуклидная терапия (РНТ) [23].

Роль РНТ в лечении больных с метастазами в кости

Радионуклидная терапия остеотропными препаратами при лечении больных с метастазами в кости основана на способности некоторых радиофармпрепаратов накапливаться в участках патологически измененного метаболизма в метастатических костных очагах. Внутреннее облучение β -частицами, а с появлением препаратов на основе ^{223}Ra и α -частицами, позволяет достичь уменьшения активности патологической перестройки в костном метастазе, подавлять активность опухолевых клеток [24]. Идея использования остеотропных препаратов для терапии костных метастазов основана на тех же молекулярно-метаболических принципах, что и радионуклидная диагностика (остеосцинтиграфия). Диагностические радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) фиксируются в костной ткани благодаря способности фосфонатных комплексов образовывать прочные связи с гидроксиапатитами и коллагеном I типа. Эти комплексы фиксируются в зонах активной перестройки костной ткани с наличием остеобластического компонента и концентрируются, в основном, в зонах патологически усиленного минерального метаболизма [25]. На основе одного из диагностических РФЛП – технефора ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -оксабифор) изготовлен терапевтический препарат – самарий-оксабифор, ^{153}Sm , где изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$ замещен на ^{153}Sm , испускающий бета-частицы и обладающий поражающим действием в отношении клеток, находящихся в метастатических очагах [26]. Такие пары препаратов принято называть тераностическими парами, а использова-

ние одинаковых транспортных молекул в соединениях с различными по назначению изотопами объединяется в понятие тераностика (от слов «терапия» и «диагностика»).

В настоящее время РНТ остеотропными РФЛП широко применяется при костных метастазах различных опухолей. Наиболее часто метод используют при метастазах рака предстательной и молочной железы. Некоторые авторы рассматривают его как альтернативу субтотальному облучению тела, называя этот метод системной лучевой терапией [27]. В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов используются РФЛП на основе ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra и др. [28, 29]. Спектр радиофармпрепаратов постоянно расширяется, в том числе появляются новые отечественные разработки [30].

Отечественный самарий-оксабифор, ^{153}Sm был впервые применен в клинической практике в конце 1997 г. По механизму действия он аналогичен зарубежному ^{153}Sm -EDTMP [31]. По своей химической природе самарий-оксабифор, ^{153}Sm является фосфонатным соединением, транспортирующим радионуклид ^{153}Sm в очаги с потребностью в усиленной минерализации (в данном случае, в метастазы). Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживалась в периферических участках костных метастазов [32]. В этих зонах локально создаются высокие дозы облучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты и остеобласты, вызывающие процессы патологического ремоделирования в костной ткани [33]. Механизмы радионуклидного воздействия обеспечивают торможение опухолевой прогрессии, уменьшают интенсивность болевого синдрома [34]. Вводят препарат внутривенно капельно. Стандартной дозировкой для терапии, направленной на подавление болевого синдрома, является 1,0 мКи/кг. Обычно обезболивающее действие начинается через несколько дней (5–10), хотя возможно и более отсроченное начало клинического эффекта [35]. Продолжительность обезболивания вариативна, но обычно эффект длится 3 и более месяцев [36]. Эффективность в паллиативном лечении, отмеченная различными авторами, колеблется в среднем от 50 до 80 % [37]. Миелосупрессия является практически единственным требующим внимания осложнением, хотя в большинстве исследований не отмечается случаев критического снижения гематологических показателей. Кроме того, следует отметить, что миелотоксичность самария-оксабифора, ^{153}Sm является относительно невыраженной и достаточно хорошо предсказуемой, и поэтому вполне контролируемой [23].

Новые идеи использования РНТ при метастазах в кости связаны с направленностью не только на подавление болевого синдрома, но и на сдерживание опухолевой прогрессии. Для достижения этих целей необходимы многократные введения РФЛП. В таких пролонгированных схемах используются сниженные разовые терапевтические активности (для самария-оксабифора, ^{153}Sm это 0,5 мКи/кг), что позволяет избежать миелотоксических осложнений при повторных введениях. Использование повторных введений самария-оксабифора, ^{153}Sm с целью увеличения выживаемости больных МРЦЖ с метастазами в кости требуют дальнейших исследований. При этом возможность увеличения выживаемости больных при повторных курсах РНТ уже была доказана при лечении других групп пациентов и с применением других терапевтических РФЛП [39, 40].

Помимо изменения подходов к планированию РНТ (повторные введения в низких дозировках), существен-

ную роль может сыграть комбинация РНТ с другими методами лечения (с ДЛТ, гормонотерапией, с остеомодифицирующими агентами, таргетными препаратами), что особенно актуально для таких опухолей, как МРЦЖ. Сочетание с золедроновой кислотой может усилить эффект терапии самарием-оксабифором, ^{153}Sm . Имеются примеры выраженного подавления метаболической активности костных метастазов, описанные при раке молочной железы и простаты [42]. Вертебропластика, применяемая при литических очагах в позвоночнике, используемая перед РНТ, может существенно улучшить общий клинический эффект [43]. Актуально сочетанное применение ДЛТ и РНТ, что позволяет добиться более полноценного обезболивания, особенно в тех случаях, когда одной только системной лучевой терапии бывает не вполне достаточно [44].

В настоящее время единственным методом лечения МРЦЖ с доказанным влиянием на общую выживаемость является таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ, которая применяется в качестве основного метода при генерализации процесса. Рекомендованным препаратом является вандетаниб. Его принимают перорально, длительно, до тех пор пока не реализуется его терапевтический эффект или не возникнет необходимость отмены в связи с осложнениями. Стандартная дозировка – 300 мг/сут. Несмотря на доказанную эффективность таргетной терапии при МРЦЖ, наличие костных метастазов затрудняет лечебный процесс, поскольку скелетные метастазы хуже отвечают на ингибиторы тирозинкиназ, чем внекостные. Кроме того, всегда следует учитывать уже развившиеся патологические изменения в костной ткани, вызванные метастазированием. Эти изменения, как правило, требуют дополнительной терапии. В этой связи очень перспективным выглядит комбинированное применение таргетной терапии вандетанибом и РНТ самарием-оксабифором, ^{153}Sm . Их совместное использование может помочь обеспечить дополнительный контроль патологического процесса в костной ткани [45]. В случае формирования резистентности к таргетной терапии или при развитии осложнений сохраняется целесообразность применения РНТ в монорежиме, как это делается при лечении больных другими новообразованиями.

Пептиднорецепторная терапия в лечении неоперабельного МРЦЖ

Говоря о методах РНТ в лечении МРЦЖ, невозможно обойти вниманием метод пептиднорецепторной терапии (ПРЛТ), который активно применяется, но пока только в зарубежной практике. МРЦЖ имеет нейроэндокринную природу и может характеризоваться наличием повышенного количества рецепторов соматостатина на мембране опухолевых клеток. В настоящее время в мире разработано несколько пептидных агентов, тропных к этим рецепторам (DOTA-TOC, DOTA-TATE, Lantreotide и другие). При соединении пептида с диагностическим изотопом ^{68}Ga получается РФЛП, для ПЭТ/КТ-диагностики. Если же вместо диагностического ^{68}Ga использовать ^{177}Lu , то можно получить терапевтический РФЛП с выраженным противоопухолевым действием, который доставляет источник β -частиц непосредственно к опухолевым клеткам. В последние годы появились пептиднорецепторные препараты, где в качестве поражающего

агента используются α -эмиттеры (^{225}Ac , ^{213}Bi), обладающие еще более высокой эффективностью. Отбор пациентов для данного вида терапии осуществляется на основании проведения двух исследований. ПЭТ с неспецифическим РФЛП ^{18}F -фтордезоксиглюкозой позволяет оценить распространенность заболевания, выявить опухоль и ее метастазы с повышенной метаболической активностью глюкозы, а ПЭТ с диагностическими РФЛП, являющимися агонистами или антагонистами к соматостатиновым рецепторам, например ^{68}Ga -DOTA-TATE/TOC, позволяет выявить опухолевые клетки с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. ПРЛТ будет эффективна в случаях, когда количество и объем очагов, выявленных при помощи меченых пептидов, будет равно или больше выявленных при ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. В связи с тем, что различные пептиды могут обладать разной аффинностью к соматостатиновым рецепторам, в различных клинических случаях рекомендовано проводить и диагностическое исследование, и терапевтическую процедуру с использованием одного и того же пептида, что в полной мере соответствует принципам тераностики. В отечественной практике диагностики препаратами, аффинными к соматостатиновым рецепторам, уже активно выполняется. Ведутся работы по созданию отечественных препаратов и для терапии.

Заключение

Проведенный анализ данных демонстрирует неоднозначность, а порой и противоречивость мнений по вопросам применения лучевой терапии при МРЦЖ [46, 47]. Сравнительная редкость этого заболевания не позволяет большинству авторов оперировать получаемыми данными с высокой статистической значимостью результатов. По-видимому, это является одной из причин отсутствия на сегодняшний день четко сформулированного подхода и алгоритма ведения таких пациентов. Дистанционная гамма-терапия остается в настоящее время наиболее доступным и распространенным методом лучевой лечения отдаленных метастазов. Вместе с тем, сравнительно низкая чувствительность клеток МРЦЖ к стандартной лучевой терапии стала причиной поиска новых подходов к лечению. Радиотаргетная пептиднорецепторная терапия хорошо зарекомендовала себя при опухолях, обладающих выраженной гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. Метод более 25 лет применяется в зарубежной практике. В нашей стране ведутся работы по созданию отечественных РФЛП и технологий их применения для ПРЛТ.

При множественных поражениях костной системы у больных МРЦЖ с успехом могут применяться остеотропные терапевтические РФЛП, которые имеются в России, и в применении которых накоплен богатый опыт. Среди доступных сегодня в России препаратов наиболее подходящим можно назвать самарий-оксабифор, ^{153}Sm . Его применение целесообразно рассматривать в комбинации с таргетной терапией вандетанибом и с остеомодифицирующими агентами. В отдельных случаях (при неэффективности таргетной терапии или развития побочных эффектов) можно рассмотреть применение РНТ в самостоятельном варианте. И комбинированный и самостоятельный вариант терапии не противоречат соответствующим инструкциям по медицинскому применению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 25.09.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 25.09.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.

External Beam and Nuclear Therapy of Medullary Thyroid Cancer

I.S. Pimonova, V.V. Krylov, P.A. Isaev, T.Y. Kochetova, E.V. Borodavina

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: Irina Sergeevna Pimonova: ipimonova@gmail.com

ABSTRACT

The article reviews domestic and foreign literature on the use of radiation therapy in the treatment of medullary thyroid cancer. The possibilities of various radiation methods in the treatment of patients with distant metastases are shown. In addition to classical types of remote irradiation, data are presented on the possibilities of radionuclide therapy (peptide-receptor therapy with somatostatin analogs and radionuclide therapy with osteotropic drugs for bone metastases). Methods of combined therapy with the use of osteomodifying agents, targeted drugs and other methods are described, which make it possible to increase the effectiveness of treatment of patients with medullary thyroid cancer with bone metastases.

Keywords: medullary cancer, bone metastases, external beam therapy, radionuclide therapy

For citation: Pimonova I.S., Krylov V.V., Isaev P.A., Kochetova T.Y., Borodavina E.V. External Beam and Nuclear Therapy of Medullary Thyroid Cancer Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(1):79-84.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-79-84

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ и др. Состояние онкологической помощи населению России. Москва. 2017.[Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. State of oncological care for the population of Russia. Moscow. 2017 (In Russian).]
2. Asimakopoulos P, Nixon IJ, Shaha AR. Differentiated and Medullary Thyroid Cancer: Surgical Management of Cervical Lymph Nodes. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 May;29(5):283-9. DOI: 10.1016/j.clon.2017.01.001. Epub 2017 Jan 13. Review. PubMed PMID: 28094086; PubMed Central PMCID: PMC5541897.
3. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer. 2006 Nov 1;107(9):2134-42. PubMed PMID: 17019736.
4. Румянцев ПО, Румянцева УВ. Таргетная терапия вандетанибом медуллярного рака щитовидной железы у детей и подростков. Онкопедиатрия. 2015;(2):115-120.[Rumyantsev PO, Rumyantseva UV. Targeted Therapy with Vandetanib Medullary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. Oncopediatrias. 2015;(2):115-20. DOI: 10.15690/onco.v2i2.1342]
5. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf). 1998 Mar;48(3):265-73. PubMed PMID: 9578814.
6. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Apr;90(4):2029-34. Epub 2005 Jan 5. PubMed PMID: 15634717.
7. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer. 2000 Mar 1;88(5):1139-48. PubMed PMID: 10699905.
8. Gómez K, Varghese J, Jiménez C. Medullary thyroid carcinoma: molecular signaling pathways and emerging therapies. J Thyroid Res. 2011;2011:815826. DOI: 10.4061/2011/815826. Epub 2011 May 16. PubMed PMID: 21687607; PubMed Central PMCID: PMC3112527.
9. Orlandi F, Caraci P, Mussa A, et al. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. Endocr Relat Cancer. 2001 Jun; 8(2):135-47. Review. PubMed PMID: 11397669.
10. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000 Feb 2;92(3):205-16. PubMed PMID: 10655437.
11. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordini C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;86(12):5658-71. Review. PubMed PMID: 11739416.
12. Franc B, Rosenberg-Bourgin M, Caillou B, et al. Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). Hum Pathol. 1998 Oct;29(10):1078-84. PubMed PMID: 9781645.
13. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. Medullary thyroid carcinoma. In Werner and Ingbar's (Eds Braverman LE and Utiger RE) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. The Thyroid. Edn 8. P. 930-943
14. Kwon H, Kim WG, Sung TY, et al. Changing trends in the clinicopathological features and clinical outcomes of medullary thyroid carcinoma. J Surg Oncol. 2016 Feb;113(2):152-8. DOI: 10.1002/jso.24126. Epub 2015 Dec 14. PubMed PMID: 26799259.
15. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, et al. Thyroid Association Task Force. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2012 Apr;1(1):5-14. DOI:10.1159/000336977. Epub 2012 Mar 28. Erratum in: Eur Thyroid J. 2012;1(2):54. PubMed PMID: 24782992; PubMed Central PMCID: PMC3821456.
16. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612. DOI: 10.1089/thy.2008.0403. Review. Erratum in: Thyroid. 2009 Nov;19(11):1295. PubMed PMID: 19469690.
17. Рыжков АД, Ширяев СВ, Оджарова АА, и др. Остеосцинтиграфия метастазов в кости с фосфатными соединениями, меченными ^{99m}Tc Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007;52(4):62-8. [Ryzhkov AD, Shiryayev SV, Odzharova AA, et al. Osteoscintigraphy of bone metastases with phosphate compounds labeled with ^{99m}Tc. J Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52.(4):62-8 (In Russian).]
18. Крылов ВВ, Дроздовский БЯ, Цыб А.Ф. Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости Паллиативная медицина и реабилитация. 2005;4:45-53. [Krylov VV, Drozdovsky BY, Tsyb AF. Radionuclide therapy in the palliative treatment of patients with bone metastases. Palliative medicine and rehabilitation. 2005;4:45-53(In Russian).]

19. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Jan;4(1):22-32. Review. PubMed PMID: 18084343.
20. Воробьева СЛ Радионуклидные методы исследования в диагностике метастазов рака щитовидной железы в кости. Обнинск. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2006. [Vorobyova SL. Methods of radionuclide studies in the diagnosis of thyroid cancer metastases in the bone. Obninsk. Abstr of the diss Phd med. 2006 (In Russian).]
21. Turner JH, Martindale AA, Sorby P, et al. Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. *Eur J Nucl Med.* 1989;15(12):784-95. PubMed PMID: 2483138.
22. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010 Aug;22(6):475-85. DOI:10.1016/j.clon.2010.05.002. Review. PubMed PMID: 20627492.
23. Белозерова М.С., Кочетова Т.Ю., Крылов В.В. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости. Злокачественные опухоли. 2016;4:506-12. [Belozero MS, Kochetova TY, Krylov VV. Practical recommendations for radionuclide therapy for bone metastases. *Malignant tumors.* 2016;4:506-12 (In Russian).]
24. Silberstein EB, Buscombe JR, McEwans A. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. *Society of Nuclear Medicine procedure guidelines manual.* 2003:145-53.
25. Крылов ВВ, Кочетова Т.Ю., Белозерова МС, Волознев ЛВ. Особенности применения различных радиофармпрепаратов в лечении больных с метастазами в кости. Паллиативная медицина и реабилитация. 2015;4:26-33. [Krylov VV, Kochetova TY, Belozero MS, Voloznev LV. Features of the use of various radiopharmaceuticals in the treatment of patients with bone metastases. *J Palliative medicine and rehabilitation.* 2015;4:26-33 (In Russian).]
26. Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Смоляруч М.Я. и др. ¹⁸⁸Re-золедроновая кислота – новый отечественный терапевтический радиофармацевтический препарат: первый клинический опыт. Поволжский онкологический вестник. 2014;3:41-7. [Kochetova TY, Krylov VV, Smolyarchuk MY, et al. ¹⁸⁸Re-zoledronic acid is a new Russian adiodopharmaceutical to treat bone metastases: the first clinical experience. *Volga Oncological Bulletin.* 2014;3:41-7 (In Russian).]
27. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей. В сб.: Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. 2004;1: 493-541 [Modnikov OP, Novikov GA, Rodionov VV. Modern approaches to the treatment of multiple metastatic bone lesions. The course of lectures on palliative care for cancer patients ed by Novikov GA, Chissov VI, Modnikov OP. Moscow. 2004. Volume 1: 493-541 (In Russian).]
28. Крылов В.В. Радионуклидная терапия самарием оксабифором, ¹⁵³Sm при метастатических поражениях костей. Обнинск. Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2007. [Krylov VV. Radionuclide therapy with samarium oxabiphor, ¹⁵³Sm for metastatic bone lesions. Obninsk. Abstr Dr. Sci. Med 2007(In Russian).]
29. Рыжков А.Д., Габуня Р.И., Кочергина Н.В. и др. Диагностика и терапия костных метастазов с использованием Стронция-89 Вопросы онкологии. 2004;50(6):658-62. [Ryzhkov AD, Gabuniya RI, Kochergina NV, et al. Diagnosis and therapy of bone metastases using Strontium-89. *Questions of Oncology.* 2004;50(6): 658-62 (In Russian).]
30. Крылов ВВ, Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия ¹⁸⁸Re-гидроксиэтилендифосфонатом в лечении больных с метастазами в кости. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014;59(6):54-62. [Krylov VV, Kochetova TY. Radionuclide therapy with ¹⁸⁸Re-hydroxyethylidene diphosphonate in the treatment of patients with bone metastases. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2014;59(6):54-62 (In Russian).]
31. Кодина Г.Е., Громова Н.П., Тронева И.Н. и др. Радиофармацевтическая композиция. Патент на изобретение RUS 2162714 20.06.2000. [Kodina GE, Gromova NP, Tronova IN, et al. Radiopharmaceutical composition. Patent for invention RUS 2162714 06/20/2000.]
32. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. *Alasbimn Journal.* 2002. Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine. N 17.
33. Крылов ВВ, Карякин ОБ, Дроздовский БЯ. Радионуклидная терапия в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости. Онкоурология. 2006;1:61-68. [Krylov VV, Karyakin OB, Drozdovsky BY. Radionuclide therapy in the treatment of patients with prostate cancer with bone metastases. *Oncourology.* 2006;1:61-68.]
34. Крылов ВВ, Дроздовский БЯ, Тимохина ОВ, и др. Радионуклидная терапия ¹⁵³Sm-оксабифором в паллиативном лечении больных раком щитовидной железы с метастазами в костях. Российский онкологический журнал. 2007;5:16-21. [Krylov VV, Drozdovsky BY, Timokhina OV, et al. Radionuclide therapy with ¹⁵³Sm-oxabiphor in palliative treatment of patients with thyroid cancer with bone metastases. *Russian Oncological Journal.* 2007;5:16-21 (In Russian).]
35. Белозерова МС, Кочетова Т.Ю., Крылов ВВ. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости Злокачественные опухоли. 2016;4:506-12. [Belozero MS, Kochetova TY, Krylov VV. Practical recommendations for radionuclide therapy for bone metastases. *Malignant Tumors.* 2016;4:506-12 (In Russian).]
36. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994 Mar 3;330(9):592-6. PubMed PMID: 7508092.
37. Enrique O, Zhongyun P, Parma EP. Efficacy and toxicity of Sm-153-EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World J Nucl Med.* 2002; 1(1) 21-27.
38. Белозерова МС, Крылов ВВ, Кочетова Т.Ю. и др. Возможности метода пролонгированной радионуклидной терапии с использованием повторных введений самария оксабифора ¹⁵³Sm низкой разовой активности у больных раком молочной и предстательной желез с метастазами в кости. Радиация и организм. Материалы научно-практической конференции. 2016:13-14. [Belozero MS, Krylov VV, Kochetova TY, et al. The possibilities of the method of prolonged radionuclide therapy using repeated injections of samarium oxabiphor ¹⁵³Sm of low single activity in patients with breast and prostate cancer with bone metastases. In the book: *Radiation and the Body. Materials of the scientific-practical conference.* 2016:13-4 (In Russian).]
39. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2869-75. PubMed PMID: 12885803.
40. Parker R, Nilsson S, Heinrich D, et al; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PubMed PMID: 23863050.
41. Расулова НВ, Любшин ВИ, Арыбжанов ДТ и др. Оптимизация комбинированного лечения больных с метастазами в кости с использованием зометы и самария-153 оксабифора. Медицинская наука и образование Урала. 2012;13(2):57-9. [Rasulova NV, Lyubshin VI, Arybzhonov DT, et al. Optimization of the combined treatment of patients with bone metastases using zometa and samarium-153 oxabiphor. *Medical Science and Education of the Urals.* 2012;13(2):57-9.]
42. Rasulova N, Lyubshin V, Arybzhonov D, et al. of bone metastases treatment by sm-153 oxabifore in combination with monoclonal antibody denosumab (xgeva): first experience. *World J Nucl Med.* 2013 Jan;12(1):19-23. DOI: 10.4103/1450-1147.113942. PubMed PMID: 23961251; PubMed Central PMCID: PMC3745628.

43. Расулова НВ, Джалалов ФЗ, Арыбжанов ДТ, и др. Первый опыт применения новых технологий лечения костных метастазов с патологическим переломами позвонков и угрозой сдавления спинного мозга. Хирургия Узбекистана. 2012;1:39-44.[Rasulova NV, Dzhahalov FZ, Arybzhonov DT, et al. The first experience of using new technologies for the treatment of bone metastases with pathological vertebral fractures and the threat of spinal cord compression. Surgery of Uzbekistan. 2012;1: 39-44.]
44. Гулидов ИА, Крылов ВВ, Лукьянова ЕВ, и др. Паллиативная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы. Медицинская физика. 2010;3:5-10.[Gulidov IA, Krylov VV, Lukyanova EV, et al. Palliative radiation therapy of bone metastases of breast cancer. Medical Physics. 2010;3:5-10.]
45. Raue F, Frank-Raue K. Long-Term Follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma. Recent Results Cancer Res. 2015;204:207-25. DOI: 10.1007/978-3-319-22542-5_10. Review. PubMed PMID: 26494391.
46. Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. French Endocrine Tumor Group. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. J Clin Oncol. 2006 Apr 10;24(11):1705-11. Epub 2006 Mar 20. PubMed PMID: 16549819.
47. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4185-90. Epub 2007 Aug 28. PubMed PMID: 17726071.

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

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

2. Рубрики журнала:

- Радиобиология
- Радиационная безопасность
- Радиационная медицина
- Радиационная эпидемиология
- Лучевая терапия
- Лучевая диагностика
- Ядерная медицина
- Неионизирующие излучения
- Радиационная физика, техника, дозиметрия
- В помощь практическому врачу и др.

По указанным рубрикам принимаются оригинальные статьи, краткие сообщения, аналитические обзоры, клинические случаи, дискуссионные материалы, хроника, рецензии на книги, лекции, нормативные документы.

3. Статьи присылаются в виде отдельных файлов для текста и рисунков по электронной почте. Текст статьи и рисунки могут быть упакованы архиватором в формате **zip** или **rar** в единый архивированный файл.

4. Рекомендуется редактор Word for Windows; шрифт Times New Roman 12 обычный; интервал полуторный. Абзацный отступ 1,25 см устанавливается командами компьютера: «Формат – Абзац – Абзацный отступ». Выравнивание производится по левому краю, без переносов слов, все поля документа – по 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится.

5. Первая страница (не нумеруется) начинается с **инициалов и фамилии авторов** (именно в таком порядке, в конце точка не ставится, шрифт жирный). Через одну строку прописными буквами следует **НАЗВАНИЕ СТАТЬИ**. Желательно формулировать название статьи с максимальной конкретностью, с использованием ключевых слов. Нельзя использовать аббревиатуры за исключением сложных конструкций из общеизвестных сокращений типа ОФЭКТ/КТ. Затем через одну строку на английском языке – **инициалы авторов и фамилии** и еще через строку – **название статьи строчными буквами**; все слова в английском названии, кроме предлогов, связок и артиклей, начинаются с **ПРОПИСНЫХ** букв. Далее через три строки – ключевые слова, сначала на русском, затем – на английском языке:

Ключевые слова: [сами слова светлым курсивом].

Пустая строка

Key words: [сами слова светлым курсивом]

Совокупность ключевых слов должна соответствовать названию и содержанию статьи.

6. Внизу страницы приводится наименование учреждения/учреждений (обязательно для всех работающих). Если соавторы относятся к различным учреждениям, то необходимо в конце фамилии каждого соавтора указывать ссылку 1, 2 и т.д., а перед названием соответствующего учреждения эту ссылку следует воспроизвести. Необходимо привести официальное название учреждения в соответствии с базой РИНЦ и его почтовый адрес, включая название страны.

Кроме того, следует привести персональный идентификатор в системе ORCID для каждого соавтора статьи. Идентификатор ORCID можно получить на портале <http://orcid.org>. Нужно войти на этот портал, зарегистрироваться и получить этот идентификатор. Информация об авторах с идентификатором ORCID помещается после списка авторов по-английски. Пример такой записи:

Information about the author:

Korenkov I.P., <http://orcid.org/0000-0002-3879-1245>;

Demin V.F., <http://orcid.org/0000-0003-4652-1250>;

Soloviev V.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4466-6616>

Обращаем внимание на необходимость указывать фамилии всех соавторов и их инициалы, а также наименование учреждения на английском языке. Фамилии и инициалы на английском языке должны соответствовать зарубежному паспорту автора. Наименование учреждения на английском языке должно соответствовать официальному наименованию, указанному в Уставе Вашего учреждения. Внизу страницы приводятся данные для связи с авторами при решении редакционных вопросов: ФИО контактного лица (полностью), номера телефонов, и адрес электронной почты (обязательно!)

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

РЕФЕРАТ

Цель:

Материалы и методы:

Результаты:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с ПРОПИСНОЙ буквы. Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию. Объем реферата не должен превышать 1 страницу. При превышении указанного объема статья будет сразу возвращена на доработку без рассмотрения по существу.

8. На третьей странице располагается реферат на английском языке, причем буквального соответствия текстов английского и русского рефератов не требуется.

ABSTRACT

Purpose: или Background:

Materials and methods:

Results:

Conclusion:

9. Оригинальные статьи имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, **шрифт жирный**, размер 12):

Введение

Материалы и методы

Результаты и обсуждение

Заключение или Выводы (по пунктам)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, в соответствии с рекомендациями по подготовке публикаций в изданиях, входящие в Перечень ВАК, именуется СПИСОК ИСТОЧНИКОВ (прописные буквы, шрифт 12 обычный, выравнивание по левому краю).

Статьи теоретического и концептуального характера обычно не имеют раздела «Материалы и методы».

Обзоры литературы имеют:

Введение

Разделы по отдельным обсуждаемым вопросам и

Заключение.

Вместо реферата приводится **СОДЕРЖАНИЕ (CONTENTS)** со списком этих разделов.

10. Текст статьи начинается на четвертой странице. Общий объем оригинальной статьи без учёта трёх первых страниц, рисунков и таблиц – до 15 страниц при указанном выше форматировании, количество ссылок в списке источников – не более 30. Структура СОДЕРЖАНИЯ должна иметь разделы: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение (или Выводы)».

Раздел «Введение» включает обоснование актуальности темы исследования, обзор литературы по теме исследования, формулировку цели (обязательно) и задач исследования.

В разделе «Материалы и методы» описывают методы исследования, группы пациентов, включенных в исследование, дизайн (схему) экспериментов / наблюдений, а также материалы, методы исследований, приборы, оборудование и другие условия проведения экспериментов / наблюдений. Описанные методы исследования должны гарантировать возможность воспроизведения результатов. Надо указать, какое программное обеспечение и статистические критерии использовались для математической обработки данных. Следует указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, критической величиной уровня значимости считали 0,01).

В разделе «Результаты» представляют фактические результаты исследования (текст, таблицы, графики, диаграммы, уравнения, фотографии, рисунки).

Раздел «Обсуждение» содержит интерпретацию полученных результатов, в том числе оценку соответствия гипотезе авторов и литературным данным, предложения по практическому применению и по направлению дальнейших исследований. Следует избегать повторения сведений из раздела «Введение» и подробного перечисления данных из раздела «Результаты».

Общий объем литературного обзора – до 30 страниц при указанном выше форматировании. Список источников не должен превышать 60 ссылок.

11. Не допускается вставлять рисунки и таблицы непосредственно в текст, все они должны быть приведены на отдельных страницах после списка источников.

Все формулы должны быть набраны в математическом редакторе **Word MS Equation**. Номера формул пишут прямым шрифтом у правого поля рукописи и заключаются в круглые скобки. Каждую таблицу и каждый рисунок приводят на отдельной странице без номера.

Слова *Таблица 1* пишут светлым курсивом и располагают у левого поля над таблицей. Строкой ниже следует тематическое название таблицы **жирным шрифтом (строчные буквы) с выравниванием по центру**, заливка полей таблицы не производится. Расшифровка входящих в таблицу символов и (или) сокращений приводится в **Примечании**: (с прописной буквы, шрифт светлый прямой с подчёркиванием), которое располагают под левым нижним углом таблицы. Сам текст примечания – без подчёркивания. При отсутствии данных в какой-либо ячейке (ячейках) таблицы ставится прочерк в виде тире «–», а не дефиса «-».

Все графики и диаграммы на рисунках принимаются к печати как черно-белые, так и цветные, выполненные в MS Excel, или как диаграммы MS Word. Рисунки и фотографии должны быть чёткие, контрастные, с разрешением не менее 300 пикселей / дюйм, они должны быть сохранены в формате TIFF или JPEG и приложены отдельными файлами. Все подписи на рисунках, в том числе и надписи на осях координат, должны быть выполнены на русском языке. **Подписи под рисунками и названия таблиц должны быть продублированы на английском языке.** Рекомендуется не перегружать рисунки надписями в поле самого рисунка: предпочтительно различные элементы изображения пронумеровать, а расшифровку каждого номера привести в подписи под рисунком. Однотипные фрагменты одного и того же рисунка должны помечаться курсивом строчными буквами кириллицы: а, б, в и т.д. Файлы с рисунками можно сжимать общепринятыми архиваторами. Подписи ко всем рисункам располагают по порядку на отдельной странице. Ссылки на рисунки и таблицы в тексте обязательны, на рисунки и таблицы в тексте ссылаются так: рис. 11 и табл. 4. Не следует использовать фоновую заливку рисунков и ячеек таблиц, рисунки не следует заключать в рамки.

12. Библиографическое описание ссылок состоит из двух частей: СПИСОК ИСТОЧНИКОВ и REFERENCES и размещается после текста. Согласно требованиям Scopus, он формируется в виде пронумерованного списка библиографических ссылок **не в алфавитном порядке, а в порядке их цитирования в основном тексте статьи** безотносительно того, на каком языке они написаны или цитируются. Он составляется, по возможности, с использованием автоматической нумерации на компьютере, и эти номера приводятся в квадратных скобках по тексту статьи в качестве ссылок. Фамилии и инициалы авторов (именно в таком порядке) и названия цитируемых публикаций набираются прямым шрифтом.

В библиографическом описании каждого источника должны быть приведены все авторы.

В русскоязычных описаниях источников, оформленных в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления», **после инициалов авторов следует ставить точки**, название статьи и журнала необходимо разделять знаком //. В англоязычных – **после инициалов авторов не следует ставить точки**, название статьи и журнала следует разделять точкой. Недопустимо самому сокращать название отечественного журнала, следует сверять сокращения с принятыми; названия англоязычных журналов, в том числе и сокращенные, следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Библиографические описания ссылок на иностранные источники следует составлять в формате Vancouver версии AMA. Для справок можно использовать примеры оформления, приведенные на сайте https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

В REFERENCES желательно вместо собственного перевода названия статьи на английский язык привести официальный перевод названия, наличие которого можно проверить, отыскав данную статью на eLibrary.ru или в PubMed. Все значащие слова, кроме предлогов и артиклей, в англоязычном описании пишутся с заглавной буквы.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке на сайте <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Последний сайт помимо DOI автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования Vancouver версии AMA.

Общая структура оформления ссылки:

Примеры правильного оформления ссылок в списках источников.

Авторы (Authors)	Название журнала (Journal title)	Том (Volume)	Номер (Issue)
Veroneci U, Maisonneuve P, Decenci A.,	Tamoxifen: an enduring star. J Natl Cancer Inst.	2007 Feb 21;99(4):258-60.	
	Заголовок статьи (Article title)	Год выхода (Date of public.)	Страницы* (Pagination)

*Примечание: если номера страниц 258–260, то будет 258–60
если номера страниц 258–310, то будет 258–310

Обычная статья в российском журнале:

В СПИСКЕ ИСТОЧНИКОВ:

Крылов А.С., Рыжков А.Д., Крылова М.А., Михайлова Е.В., Станякина Е.Е., Жуков Г.А. и др. Радионуклидная диагностика с ^{99m}Tc-технетрилом злокачественных опухолей головы и шеи у детей // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019. №2(3). С. 47-57.

REFERENCES:

Krylov AS, Ryzhkov AD, Krylova MA, Mikhailova EV, Stanyakina EE, Zhukov GA, et al. Radionuclide Diagnosis with ^{99m}Tc- MIBI of Malignant Tumors of the Head and Neck in Children. Oncological Journal: Radiation Diagnosis, Radiation Therapy. 2019;2(3):47-57. (In Russ.).

Обычная статья в международном журнале с указанием DOI и PMID:

Stenzl A. Salvage Lymph Node Dissection in Recurrent Prostate Cancer Patients. Eur Urol. 2011;60(5):944-5. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.027. PMID: 21862206.

Статья в сборнике научных трудов:

Grignon DJ. Neoplasms of the Urinary Bladder. Urologic Surgical Pathology. Eds.: Bostwick DG, Eble JN. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, Inc, 1997. P. 216-305.

Тезисы доклада в материалах конференции:

Christensen S, Oppacher F. An analysis Koza's Computational Effort Statistic for Genetic Programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG. Editors. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. P. 182-91.

13. Следует избегать нестандартных сокращений, которые авторы считают общепринятыми, но на самом деле неизвестны большинству читателей журнала. Сокращение следует вводить в скобках только после первого упоминания полной формы данного термина в реферате и (или) в основном тексте статьи. Употребление любых, даже общепринятых, сокращений в названии статьи недопустимо, за исключением ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ.

Единицы измерений должны быть приведены в Международной системе единиц СИ.

Примеры: кВ, МБк, Гр, мЗв, не рекомендуются сГр и внесистемные единицы рад, бэр и т.д.

Оставляйте только значащие цифры.

Пример: если ожидаемое число случаев болезни 7,2, а наблюдали всего 11 случаев, то их отношение выражается как 1,53 или даже 1,5, но не 1,5277.

Помните, что недостоверные цифры после запятой в десятичных дробях указывают не на точность исследования, а на невысокий методический уровень работы в целом. У среднеквадратического отклонения не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего. При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности среднего. Указывайте название статистического критерия при суждении о достоверности.

Несколько напоминаний:

- 3, 5, 7 и 8-я позиции; 5-й, 5-е, 5-го и 5-му.
- 5-литровый, 20 %-ный, не рекомендуется писать: у 25-и больных, в 35-и случаях и т.п.
- МечеНый препарат, но мечеННый технецием-99m (напримеР) препарат.

«Одиночные» числа в пределах 10 в тексте рекомендуется писать словами, а не цифрами. Десятичные дроби в реферате и в основном тексте статьи (в том числе в таблицах и на рисунках) пишутся только через запятую, но в реферате на английском языке (Abstract) – только через точку. Не забывайте использовать в Word надстрочные и подстрочные индексы.

Например: радионуклид ^{99m}Tc , стадия $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$, показатель SUV_{max} , T_2 -взвешенное МРТ-изображение. Следует различать тире «-» и дефис «-» (используется только в составных словах). Для ввода тире используйте клавишу «Ctrl» и верхнюю правую клавишу «-» (минус) на цифровой клавиатуре.

После всех синтаксических знаков делаются пробелы. Знаки процентов %, градусов температуры и сокращенные обозначения физических единиц пишутся отдельно от числа.

Пример: 42 %, 370 МБк, 65 Гр, 24 °С, но угол 45°.

14. Авторы могут выразить благодарности персонам и организациям, способствовавшим подготовке статьи. Текст благодарности приводится сразу после раздела «Заключение (выводы)».

Необходимо указывать источник финансирования исследования в виде названия выполняемой по госзаданию плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации. В случае отсутствия финансирования следует писать: *финансирование проведенного исследования отсутствует*.

Авторы должны описать потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью, либо декларировать их отсутствие.

В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее соавторов.

Примеры участия: разработка концепции исследования; разработка дизайна исследования; проведение экспериментов; разработка теоретической основы исследования; разработка и модификация методик исследования; сбор и анализ литературного материала; статистическая обработка данных; написание и научное редактирование текста.

15. Соблюдение прав больных и правил биоэтики

Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена и инициалы больных, номера больниц и историй болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только она не представляет большую научную ценность или если больной (или его родитель/опекун) не предоставит письменное согласие на публикацию. В таком случае авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить их личность, после публикации будет доступен через Интернет. Для публикации результатов оригинальной работы авторы должны предоставить в редакцию письменное информированное согласие больного (больных) на распространение информации и сообщить об этом в статье, разместив после списка литературы следующее указание:

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

Если статья включает обзор одного клинического случая:

Информированное согласие. Пациент(ка) подписал(а) информированное согласие на публикацию своих данных.

Если пациент не достиг 18 лет:

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Если в исследование/обзор включены несколько пациентов детского возраста:

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

При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указать, соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных:

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

16. Стиль изложения материала в статье должен отвечать общепринятым нормам русского литературного языка. Перед отправкой статьи в редакцию тщательно прочтите весь текст и исправьте все выявленные ошибки. Особенно следите за правильностью использования знаков препинания.

Если рецензенты и редакторы предлагают исправить работу, то рецензия (без указания ФИО рецензента) с замечаниями отправляется автору. Переработанный экземпляр статьи вновь представляется в редакцию журнала по электронной почте.

17. В случае каких-либо затруднений при оформлении рукописи статьи примите напишите в редакцию. В теме письма нужно указать: **КООРДИНАТОРУ МРиРБ**. В письме укажите контактный телефон. E-mail: rcdm@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ КНИГИ
Ю.Г. Григорьева, А.С. Самойлова
«5G-СТАНДАРТ СОТОВОЙ СВЯЗИ.
СУММАРНАЯ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ
ПЛАНЕТАРНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ»

Как в России, так и в странах за рубежом на протяжении нескольких последних лет идут активные дискуссии о перспективном предложении оптимизации сотовой связи – планетарном внедрении нового 5G-стандарта, что будет гарантировать быструю передачу большого объема данных. В этих целях будут использоваться электромагнитные волны миллиметрового диапазона (ММВ).

Техноэкономическое преимущество этого предложения очевидно и широко информируется СМИ во многих странах. Однако остается не ясным вопрос о степени опасности этого вида электромагнитного излучения для здоровья населения и экологической среды.

К сожалению, обращения ученых и медицинских работников в ООН и Евросоюз о необходимости предварительного проведения медико-биологических исследований перед внедрением 5G-стандарта остаются вне реальной реализации. Ряд стран отказывается от размещения 5G-стандарта на их территории.

Книга Ю.Г. Григорьева и А.С. Самойлова «5G-Стандарт Сотовой Связи. Суммарная Радиобиологическая Оценка Опасности Планетарного Электромагнитного Облучения Населения» рассматривает вопросы внедрения стандарта 5G в систему сотовой связи. В отличие от уже существующих беспроводных технологий 2G, 3G и 4G, где используются электромагнитные поля радиочастотного диапазона, стандарт 5G работает с миллиметровыми волнами с одновременным распространением программы IoT (Internet of Things) – Интернет-связь между «предметами» как домашнего употребления, так и другими объектами, например, на транспорте и на производстве.

Для стабильной доставки ММВ на всю территорию нашей планеты используются спутники Земли. Для реализации программы повсеместного доступа к интернету планируется запустить 4 425 спутников, но уже сейчас в космосе по этой программе находится 800 спутников. Необходимо отметить, что в настоящее время на орбите находится несколько тысяч спутников, что вызывает большие беспокойства у астрономов и службы безопасности пилотируемых космических полетов России.

Фактически все население будет находиться пожизненно в электромагнитной сетке миллиметровых волн и избежать их воздействия никто не сможет.

ММВ легко экранируются. Естественно, для покрытия определенной территории миллиметровой сотой, потребуется увеличение количества базовых станций (БС). Например, при радиусе соты только 20 метров потребуется около 800 базовых станций на площади один квадратный километр и расположенных в 3–5 метрах от потребителя. Это резко контрастирует, например, со стандартами 3G и 4G, которые используют большие ячейки и имеют радиусы действия своих сот в диапазонах от 2 до 15 км и более.

Учитывая, что ММВ поглощаются в биотканях на глубине до 2 мм, то под их воздействием будут находиться только кожа и склера глаз. Поэтому авторы справедливо считают, что при оценке опасности ММВ необходимо обязательно учитывать появление новых критических органов – кожи и глаза. Кожа является очень сложной биоструктурой, имеет большое число рецепторов и фактически является «биоретранслятором» между внешней средой и функциональным состоянием организма.

Естественно, внедрение 5G-технологии ставит новые вопросы. Во-первых, техническая часть обеспечения данного вида связи. Необходимо значительно большее число антенн базовых станций с микроантеннами на единицу площади с поддержкой через спутниковую связь. Во-вторых, отсутствие согласованной методологии гигиенического нормирования. В-третьих, имеются лишь предположения о возможных биологических эффектах при пожизненном воздействии ММВ на население и экосистемы. Отсутствуют данные о возможных биоэффектах при постоянном воздействии ММВ на кожу и склеру глаз. Целенаправленные исследования до сих пор не проводятся как в России, так и за рубежом.

Имеются различные точки зрения на оценку опасности этой новой технологии. Международная комиссия по защите от неионизирующего излучения (ICNIRP) и Федеральная комиссия по связи США (FCC) оценивают опасность только по критерию прибавления поглощенной дозы уже к существующим стандартам. Это прибавление незначительное и поэтому существующие стандарты FCC и ICNIRP, утвержденные еще в 1996 году, не пересматриваются. Международные стандарты, несмотря на критику научной общественности и Евросоюза, уже на протяжении более 20 лет остаются без изменений.

Авторы рецензируемой книги считают такой подход ошибочным, т.к. в данном случае не учитывается лучевая нагрузка на новые критические органы – кожу и глаза. Они рассмотрели значимость радиобиологических критериев и степень риска с учетом появления новых критических органов и нагрузки на уже существующие критические органы и системы с учетом пожизненного облучения ЭМП населения. С учетом этой точки зрения, в книге представлена оценка суммарной радиобиологической опасности планетарного электромагнитного облучения населения.

В книге предложены новые пути возможного снижения электромагнитной нагрузки с учетом 5G на население. Необходимо разъяснить населению, что ЭМП относится к вредным видам излучения и их безопасность нормируется определенными гигиеническими стандартами. Воздействие ЭМП с превышением этих стандартов может отрицательно повлиять на здоровье пользователя сотовой связи. В связи с этим, население должно строго соблюдать уже существующие гигиенические рекомендации. Однако большинство людей воспринимает гаджеты просто как элемент удобного повседневного общения без ограничения разговора по времени, как игрушку для детей, для развлечения, используя сотовую связь без необходимости. Население должно осмыслить, что, нарушая гигиенические рекомендации, оно подвергает себя определенному риску. Эту опасность надо настойчиво разъяснять и, прежде всего, через СМИ. Рекомендовано внедрить такое понятие как «осознанный риск».

Это первое обобщение по проблеме опасности 5G-технологии, как в России, так и за рубежом. Издание книги является своевременным.

Вывод: необходимы научные программы на Государственном уровне по оценке опасности постоянного воздействия на население ЭМП сотовой связи.

Академик РАН Л.А. Ильин

Ю.Г. Григорьев,
А.С. Самойлов

5G-СТАНДАРТ Сотовой связи.
СУММАРНАЯ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ
ПЛАНЕТАРНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО
ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ



Ю.Г. Григорьев, А.С. Самойлов. 5G-стандарт сотовой связи. Суммарная радиобиологическая оценка опасности планетарного электромагнитного облучения населения. — М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. — 200 с.

В книге рассматриваются вопросы внедрения стандарта 5G в систему сотовой связи. Технология 5G работает с миллиметровыми волнами (ММВ) с одновременным распространением программы IoT (Internet of Things) – Интернет-связь между «вещами», как домашнего употребления, так и другими объектами, например, на транспорте, на производстве. ММВ легко экранируются. Учитывая это, под воздействием будут находиться только кожа и склера глаз.

Представлен новый радиобиологический подход к оценке опасности 5G-стандарта. Рассмотрена значимость радиобиологических критериев и степень риска с учетом появления новых критических органов и нагрузки на уже существующие критические органы и системы при пожизненном облучении ЭМП населения. Эта точка зрения авторов использована при оценке суммарной радиобиологической опасности планетарного электромагнитного облучения населения.

Предложены пути возможного снижения электромагнитной нагрузки на население.

ISBN 978-5-905926-90-7

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021

© Ю.Г. Григорьев, А.С. Самойлов, 2021

Индекс 71450
Индекс 71814
для индивидуальных подписчиков

Индекс 71451
Индекс 71815
для предприятий и организаций