

ISSN 1024-6177 (Print)  
ISSN 2618-9615 (Online)

**МЕДИЦИНСКАЯ  
РАДИОЛОГИЯ  
И  
РАДИАЦИОННАЯ  
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**1956 — 2022**

**MEDICAL RADIOLOGY  
AND  
RADIATION SAFETY**

**2022 67 2**

**MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST**



РОСАТОМ  
ХЭЛСКЕА  
РОСАТОМ

## РОСАТОМ ЗАПУСТИТ ПРОИЗВОДСТВО ПОЛНОСТЬЮ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АППАРАТОВ МРТ

### *Проект реализуется в рамках обеспечения технологического суверенитета в медицинской сфере*

6 апреля дивизион «Русатом Хэлскеа», аккумулирующий экспертизу Госкорпорации «Росатом» в области здравоохранения, объявил о запуске проекта по разработке отечественных магнитно-резонансных томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Госкорпорация планирует запустить серийное производство к 2026 году. Томограф «Росатома» станет первым аппаратом, соответствующим требованиям о происхождении товара на территории Российской Федерации.

Реализация проекта стала своевременным ответом Госкорпорации «Росатом» на рост потребности российского здравоохранения в отечественном оборудовании для оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам. При этом МРТ-диагностика входит в перечень рекомендованных методов обследований для более, чем тридцати видов заболеваний, в том числе для беременных женщин и детей.

Лечебные учреждения Российской Федерации отмечают высокую заинтересованность в отечественном оборудовании. Согласно данным Организации экономического сотрудничества и развития, в лечебных учреждениях страны должно быть установлено не менее 2500 аппаратов МРТ, а в данный момент функционирует 1400.

На сегодняшний день на рынке нет отечественных аналогов – лидирующие позиции занимают зарубежные производители, что существенно отражается на стоимости оборудования и доступности услуг диагностики методом МРТ для населения.

Дивизион «Русатом Хэлскеа» имеет серьезную экспертизу в разработке высокотехнологичного оборудования для диагностики и терапии. Так, Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации, входящий в контур управления АО «Русатом Хэлскеа», с 1970 года производил аппарат для контактной лучевой терапии (брахитерапии) «АГАТ». Ему на смену пришло новое поколение аппаратов – гамма-терапевтический комплекс «Брахимум», на который в конце 2021 года институт получил регистрационное удостоверение, а в 2022 году дивизион ожидает получения регистрационного удостоверения на комплекс лучевой терапии на базе ускорителя электронов «Оникс» - 6 МэВ (КЛТ-6).

Кроме того, в 2021 году «Русатом Хэлскеа» и GE Healthcare подписали производственное соглашение о локализации производства трех моделей магнитно-резонансных томографов GE в России. Локализация предусматривает создание современной площадки производства трех моделей МРТ: Signa Creator, Signa Explorer и Signa Voyager. В 2022 году дивизион планирует запустить производство в рамках данного соглашения.

Госкорпорация «Росатом» имеет компетенции в сверхпроводящей тематике, которые являются одними из ведущих в мире – они необходимы для разработки магнитно-резонансного томографа в части производства низкотемпературной сверхпроводящей продукции (НТСП), НТСП-провода для МРТ. Наличие опыта разработки сверхпроводящего провода для МРТ позволит успешно создать качественный отечественный продукт для магнитной системы.

Отечественные МРТ, которые «Русатом Хэлскеа» будет серийно производить на территории Российской Федерации, относятся к самому востребованному на рынке сегменту систем с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Современные технологии, которые будут использоваться в данных аппаратах, позволят решить самый широкий спектр задач. Малолитражные криогенные системы, не требующие дозаправки гелием, обеспечат непрерывность работы и снижение стоимости владения; Широкая апертура тоннеля магнитной системы позволит большему количеству пациентов получать качественную медицинскую помощь. Особое внимание будет уделено безопасности и сервису оборудования.

Реализация проекта предусматривает разработку, испытания, регистрацию оборудования в «Росздравнадзоре», запуск серийного производства, создание центра использования опытного образца МРТ для обучения врачей-радиологов.

Игорь Обрубов, генеральный директор АО «Русатом Хэлскеа», отметил:

*«Наша задача – быть партнером государства в деле увеличения продолжительности и повышения качества жизни населения. Мы планируем сократить стоимость и срок доставки оборудования от производственной площадки до лечебных учреждений за счет централизации максимально полного спектра работ в едином контуре Госкорпорации»*

Мощности производства «Русатом Хэлскеа» позволят выпускать до 65 единиц МРТ ежегодно. Это позволит обеспечить существенную долю годовой потребности российского здравоохранения в магнитно-резонансных томографах.

#### **Справка:**

**АО «Русатом Хэлскеа»** – дивизион, аккумулирующий экспертизу Госкорпорации «Росатом» в области здравоохранения. Компания создана на базе предприятий и институтов «Росатома» с целью комплексного развития медицинских технологий в России и за рубежом. «Русатом Хэлскеа» развивается по четырем основным направлениям: комплексные решения для медицины; производство и поставка изотопной продукции; оборудование для диагностики и терапии; решения для ионизирующей обработки медицинской продукции.

# МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

ISSN 1024-6177 (Print)  
ISSN 2618-9615 (Online)

2022. Том 67. № 2

Периодичность издания: шесть выпусков в год

Учредители:

Российская академия наук  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное медико-биологическое агентство России (ФМБА России)

Миссия журнала – публикация оригинальных научных статей по вопросам радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности, лучевой терапии, ядерной медицины, а также научных обзоров.

Цель журнала – освещение передовых достижений радиационной медицины, радиационной биологии, эпидемиологии, медицинской физики и техники.

Главный редактор: *Самойлов А.С.* – д.м.н., проф., член-корр. РАН;

Заместитель главного редактора: *Бушманов А.Ю.* – д.б.н., проф.;

Научный редактор: *Наркевич Б.Я.* – д.т.н., к.ф.-м.н., проф.

Редакционная коллегия [https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru)

Аветисов Г.М., д.б.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;  
Бирюков А.П., д.м.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;  
Бойко А.В., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва;  
Вайнсон А.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва;  
Коренков И.П., д.б.н., к.т.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;  
Котеров А.Н., д.б.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;  
Marko S. Markov, Ph.D, проф., Международный исследовательский центр в Уильямсвилле, Нью-Йорк США;  
Нурлыбаев К.Н., к.т.н., ООО НПП «Доза», г. Зеленоград;  
Романов В.В., ФМБА России, Москва;  
Сневе М.К., PhD, Норвежское Управление по радиационной защите Департамента ядерной безопасности, Норвегия, Осло;  
Ткачев С.И., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;  
Тюрин И.Е., д.м.н., проф., РМАПО, Москва;  
Урингтон П., PhD, проф., Управление охраны здоровья и безопасности, в Управлении охраны окружающей среды, здоровья и безопасности США;  
Фаунтес Б.Н., PhD, Министерство энергетики США, Управление внутренних и международных исследований в области здравоохранения, США;  
Шадала Н.К., д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;  
Шафиркин А.В., д.б.н., проф., ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва;  
Шинкарев С.М., д.т.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Редакционный совет [https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru)

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

Журнал входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов ВАК, индексируется в базе данных РИНЦ, RSCI, SCOPUS. Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования.

Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-journal-ru>

Правила рецензирования: [https://medradiol.fmbafmbc.ru/review\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru)

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: [https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru)

Компьютерная верстка и техническое редактирование Схерпениссе И.В.  
Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru  
Сайт журнала: <http://medradiol.fmbafmbc.ru/>

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814  
Подписано в печать 20.04.2022. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 10,25 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2021  
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

# MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2022. Vol. 67. No 2

Frequency of publication: six issues per year

**Founders:**

Russian Academy of Sciences  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

**Миссия журнала – публикация оригинальных научных статей по вопросам радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности, лучевой терапии, ядерной медицины, а также научных обзоров.**  
**Цель журнала – освещение передовых достижений радиационной медицины, радиационной биологии, эпидемиологии, медицинской физики и техники.**

**Editor-in-Chief:** *Samoylov A.S.* – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;

**Deputy Editor-in-Chief:** *Bushmanov A.Yu.* – Dr. Sci. Med., Prof.;

**Deputy Editor-in-Chief for Science:** *Narkevich B.Ya.* – Dr. Sci. Tech., PhD Phys.-Math., Prof.

**Editorial Board** [https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit\\_en](https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en)

**Avetisov G.M.**, Dr. Sci. Biol., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;  
**Biryukov A.P.**, Dr. Sci. Med., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;  
**Boiko A.V.**, Dr. Sci. Med., Prof., FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;  
**Vaynson A.A.**, Dr. Sci. Biol., Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;  
**Korenkov I.P.**, Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;  
**Koterov A.N.**, Dr. Sci. Biol., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;  
**Markov M.S.**, Prof., Research International, Williamsville, NY, USA;  
**Nurlybaev K.N.**, PhD, Tech, Scientific and Producing Company "Doza", Zelenograd, Russia;  
**Romanov V.V.**, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;  
**Sneve M.K.**, PhD, NRPA Department of Nuclear Safety, Emergency Preparedness and Environmental radioactivity, Oslo, Norway;  
**Tkachev S.I.**, Dr. Sci. Med., Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;  
**Tiurin I.E.**, Dr. Sci. Med., Prof., FSBEI FPE RMACPE MOH Russia), Moscow, Russia;  
**Worthington P.R.**, PhD, Prof., Office of Environment, Health, Safety and Security (AU), USA;  
**Shandala N.K.**, Dr. Sci. Med., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;  
**Shafirkin A.V.**, Dr. Sci. Biol., Prof., Institute of Biomedical Problems (IBMP), Moscow, Russia;  
**Shinkarev S.M.**, Dr. Sci. Tech., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia

**Editorial Council** [https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit\\_en](https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en)

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

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI and Scopus.

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.

All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>

Reviews of articles are presented on the NDJ website: [https://medradiol.fmbafmbc.ru/review\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru)

Requirements: [https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru)

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: [rcdm@mail.ru](mailto:rcdm@mail.ru)

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

The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814

Signed to print 20.04.2022. Format 60×90/8. Offset printing. 10,25 printed sheets. 1000 copies. Order 2021

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |    |   |
|---|----|---|
| РАДИАЦИОННАЯ<br>БИОЛОГИЯ                        | 5  | <b>Сочетанное применение хирургического иссечения лучевой язвы и трансплантации сингенных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при лечении тяжелых местных радиационных поражений в эксперименте</b><br><i>Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырицкова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б.</i>     |
| РАДИАЦИОННАЯ<br>БЕЗОПАСНОСТЬ                    | 10 | <b>Статистическое прогнозирование накопления <sup>137</sup>Cs в продукции растениеводства на радиоактивно загрязненных территориях</b><br><i>Спиридонов С.И., Иванов В.В., Титов И.Е.</i>   |
| РАДИАЦИОННАЯ<br>МЕДИЦИНА                        | 18 | <b>Социально-психофизиологическая оценка двух пациентов с местными лучевыми поражениями кистей рук</b><br><i>Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Нугис В.Ю., Кончаловский М.В., Щербатых О.В., Торубаров Ф.С., Калинина М.Ю., Касимова О.А.</i>   |
| РАДИАЦИОННАЯ<br>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ                   | 25 | <b>Радиационные риски рака предстательной железы среди ликвидаторов последствий на ЧАЭС (период наблюдения 1996–2018 гг.)</b><br><i>Горский А.И., Максютов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Иванов В.К., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i>  |
| ЯДЕРНАЯ<br>МЕДИЦИНА                             | 32 | <b>Проблемы сцинтиграфической диагностики воспалительного поражения сердца и способы их устранения</b><br><i>Ильюшенко Ю.Н., Анашбаев Ж.Ж., Попов Е.В., Сазонова С.И.</i>   |
|   | 38 | <b>Первый опыт клинического использования препарата <sup>99m</sup>Tc-DARPinG3 для радионуклидной диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu</b><br><i>Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Воробьева А.Г., Коновалова Е.В., Орлова А.М., Шульга А.А., Гарбуков Е.Ю., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Толмачев В.М.</i> |
| ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ                                 | 43 | <b>Гипертермия в консервативном и паллиативном лечении онкологических больных. Часть II</b><br><i>Курпешев О.К., Ван дер Зее Я.</i>   |
| ЛУЧЕВАЯ<br>ДИАГНОСТИКА                          | 59 | <b>Изучение функциональной связности головного мозга у пациентов с асимптомным каротидным стенозом</b><br><i>Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю., Лепёхина А.С., Труфанов Г.Е., Алексеева Т.М., Иванова Н.Е., Ефимова М.Ю., Воронин А.С., Маханова А.М., Михаличева А.А.</i>   |
|   | 64 | <b>Определение содержания химических элементов в здоровой ткани молочной железы человека методом нейтронно-активационного анализа</b><br><i>Зайчик В.Е., Давыдов Г.А.</i>   |
| РАДИАЦИОННАЯ<br>ФИЗИКА, ТЕХНИКА<br>И ДОЗИМЕТРИЯ | 69 | <b>Исследование влияния толщины слоя композиционных покрытий на основе сульфата бария на ослабление рентгеновского излучения</b><br><i>Бойправ О.В., Гринчик Н.Н., Гузов В.Д., Пеньялоса Овальес Д.И.</i>   |
| В ПОМОЩЬ<br>ПРАКТИЧЕСКОМУ<br>ВРАЧУ              | 73 | <b>Нетравматический разрыв форникса с экстравазацией контраста</b><br><i>Кызласов П.С., Колпациниди Ф.Г., Казанцев Д.В., Дога В.И., Башков А.Н., Паринов О.В.</i>   |
| РЕЦЕНЗИИ  | 76 | <b>К 125-летию отечественных радиационных медико-биологических научных дисциплин</b>  |
| ИНФОРМАЦИЯ                                      | 78 | <b>Справка к докладу доктора биологических наук, профессора Кравцова Вячеслава Юрьевича на тему: «Гомельская клетка»</b>  |

CONTENTS

|  |    |   |
|--|----|---|
| RADIATION BIOLOGY                            | 5  | <b>Combined use of surgical excision of radiation ulcers and transplantation syngeneic cells of the stromal-vascular fraction (svf) of adipose tissue in the treatment of severe local radiation lesions in the experiments</b><br><i>Deshevoi YuB, Lebedev VG, Nasonova TA, Dobrynina OA, Lyrshhikova AV, Astrelina TA, Moroz BB</i> |
| RADIATION SAFETY                             | 10 | <b>Statistical forecasting of <sup>137</sup>Cs accumulation in crop production on radioactively contaminated lands</b><br><i>Spiridonov SI, Ivanov VV</i>   |
| RADIATION MEDICINE                           | 18 | <b>Socio-psychophysiological assessment of two patients with local radiation injuries to the hands</b><br><i>Metlyaeva NA, Bushmanov AYu, Galstyan IA, Nugis VYu, Konchalovsky MV, Shcherbatykh OV, Torubarov FS, Kalinina MYu, Kasymova OA.</i>  |
| RADIATION EPIDEMIOLOGY                       | 25 | <b>Risk of prostate cancer among Chernobyl clean-up workers, 1996-2018</b><br><i>Gorski AI, Maksoutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, Ivanov VK, Ivano SA, Kaprin AD</i>   |
| NUCLEAR MEDICINE                             | 32 | <b>Problems of scintigraphic diagnosis of inflammatory heart disease and methods of their correction</b><br><i>Ilyushenkova IN, Anashbaev ZhZh, Popov EV, Sazonova SI</i>   |
|  | 38 | <b>The first experience of clinical use <sup>99m</sup>Tc-DARPinG3 for radionuclide diagnosis of breast cancer with HER2/neu overexpression</b><br><i>Bragina OD, Chernov VI, Deyev SM, Vorobyeva AG, Konovalova EV, Orlova AM, Shulga AA, Garbukhov EYu, Zelchan RV, Medvedeva AA, Tolmachev VM</i>                                   |
| RADIATION THERAPY                            | 43 | <b>Hyperthermia in conservative and palliative treatment of oncological patients. Part II. Whole body hyperthermia</b><br><i>Kurpeshev OK, Van der Zee J</i>  |
| RADIATION DIAGNOSTICS                        | 59 | <b>Study of the functional relationship of the brain in patients with asymptomatic carotid stenosis</b><br><i>Pospelova ML, Efimtsev AY, Lepekhina AS, Trufanov GE, Alekseeva TM, Ivanova NE, Efimova MY, Voronin AS, Makhanova AM, Mikhailicheva AA</i>  |
|  | 64 | <b>Measurement of some chemical elements in normal human breast tissue by neutron-activation analysis</b><br><i>Zaichick V, Davydov GA</i>  |
| RADIATION PHYSICS, ENGINEERING AND DOSIMETRY | 69 | <b>Study of the Influence of the Layer Thickness of Composite Coatings Based on Barium Sulphate on the Attenuation of X-Ray Radiation</b><br><i>Boiprav OV, Grinchik NN, Guzov VD, Penialosa Ovalies DI</i>   |
| TO HELP THE PRACTITIONER DOCTOR              | 73 | <b>Non-traumatic fornix rupture with contrast extravasation</b><br><i>Kyzlasov PS, Kolpacynidi FG, Kazantsev DV, Doga VI, Bashkov AN, Parinov OV</i>  |
| REVIEWS                                      | 76 | <b>To the 125th anniversary of the national radiation medical and biological scientific disciplines</b>   |
| INFORMATION                                  | 78 | <b>Reference to the report of Doctor of Biological Sciences, Professor Vyacheslav Kravtsov on the topic: «Gomel cage»</b>   |

Ю.Б. Дешевой, В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, О.А. Добрынина, А.В. Лырщикова, Т.А. Астрелина, Б.Б. Мороз

## СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ИССЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ЯЗВЫ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ СИНГЕННЫХ КЛЕТОК СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

Контактное лицо: Дешевой Юрий Борисович, e-mail: iury.deshevoi@yandex.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Изучение в эксперименте лечебной эффективности сочетанного применения хирургического иссечения лучевой язвы и трансплантации сингенных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при лечении тяжелых местных лучевых поражений.

**Материал и методы:** Опыты проведены на крысах самцах инбредной линии Wistar–Kyoto массой 230–250 г. Животных облучали на рентгеновской установке локально в подвздошно-поясничной области спины в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, сила тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al), при мощности дозы 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения – 8,2 см<sup>2</sup>. Радиационное воздействие позволяло получать тяжелые поражения кожи у крыс с длительно незаживающими язвами, причем без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани. Морфологическое исследование показало, что область некроза кожи (с максимумом в центре зоны облучения) формировалась к 21–23 суткам после облучения и характеризовалась наличием выраженных изменений во всех слоях кожи. Хирургическое иссечение лучевой язвы выполняли на 22-е сутки после воздействия радиации. Пораженная ткань удалялась на всю глубину кожи вплоть до фасции скелетных мышц. Иссечение кожи проводили, отступив 6–8 мм от внешней границы лучевой язвы. Трансплантацию клеток проводили двукратно через 5 и 12 суток после иссечения язвы. Клетки СВФ получали от интактных животных из подкожной жировой ткани, обработанной трипсином. Суспензию клеток СВФ жировой ткани в 1 мл стерильного раствора Хенкса вводили под кожу в 5 точек вокруг зоны иссечения, отступив 5–7 мм от края очага. Количество введенных клеток при одной трансплантации составляло  $2,5 \times 10^6$ .

**Результаты:** Площадь лучевых язв у крыс контрольной группы в период с 27-х по 105-е сутки после облучения медленно уменьшалась с  $2,8 \pm 0,2$  см<sup>2</sup> до  $1,2 \pm 0,2$  см<sup>2</sup>. Иссечение лучевых язв приводило к быстрому полному видимому заживлению раневого дефекта (уже к 70-м суткам после облучения) с образованием атрофических рубцов. Трансплантация сингенных клеток СВФ усиливала скорость заживления хирургической раны.

**Выводы:** Полученные результаты показывают, что хирургическое иссечение лучевых язв в сочетании с клеточной терапией может оказаться эффективным способом лечения тяжелых местных лучевых поражений.

**Ключевые слова:** лучевая язва, хирургическое иссечение, трансплантация, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, крысы

**Для цитирования:** Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырщикова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Сочетанное применение хирургического иссечения лучевой язвы и трансплантации сингенных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при лечении тяжелых местных радиационных поражений в эксперименте // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 5-9. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-2-5-9

## COMBINED USE OF SURGICAL EXCISION OF RADIATION ULCERS AND TRANSPLANTATION SYNGENEIC CELLS OF THE STROMAL-VASCULAR FRACTION OF ADIPOSE TISSUE IN THE TREATMENT OF SEVERE LOCAL RADIATION LESIONS IN THE EXPERIMENTS

Yu. B. Deshevoi, V. G. Lebedev, T.A. Nasonova, O.A. Dobrynina, A.V. Lyrshhikova, T.A. Astrelina, B.B. Moroz

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

Contact person: Yu.B. Deshevoi, e-mail: iury.deshevoi@yandex.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To study the therapeutic efficacy of the combined use of surgical excision of radiation ulcers and transplantation of syngeneic cells of the stromal-vascular fraction (SVF) of adipose tissue in the treatment of severe local radiation lesions.

**Material and methods:** Experiments were conducted on rats males of the inbred line Wista–Kyoto weighing 230–250 g. Animals were irradiated on an X-ray unit locally in the iliac-lumbar region of the back at a dose of 110 Gy (voltage on the tube 30 kV, current strength 6.1 mA, filter 0.1 mm Al), at a dose rate of 20,0 Gy/min. Irradiation field area 8.2 cm<sup>2</sup>. Radiation exposure made it possible to obtain severe skin lesions in rats with long-term non-healing ulcers, and without critical radiation exposure to the underlying tissues. Morphological study showed that the area of skin necrosis (with a maximum in the center of the irradiation zone) was formed by 21–23 days after irradiation and was characterized by the presence of pronounced changes in all layers of the skin. Surgical excision of radiation ulcers was performed on 22 days after exposure to radiation. The affected tissue was removed to the entire depth of the skin up to the fascia of skeletal muscles. Excision of the skin was carried out, retreating 6–8 mm from the outer border of the radiation ulcer. Cell transplantation was carried out twice 5 and 12 days after excision of the ulcer. SVF cells were obtained from intact animals from subcutaneous adipose tissue treated with trypsin. A suspension of SVF cells of adipose tissue in 1 ml of a sterile Solution of Henks was injected under the skin at 5 points around the excision zone, retreating 5–7 mm from the edge of the focus. The number of injected cells in one transplant was  $2,5 \times 10^6$ .

**Results:** The area of radiation ulcers in rats of the control group in the period from 27 to 105 days after irradiation slowly decreased from  $2,8 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup> to  $1,2 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup>. Excision of radiation ulcers led to rapid complete visible healing of the wound defect (already by 70 days after

irradiation) with the formation of atrophic scars. Transplantation of SVF syngeneic cells increased the rate of healing of the surgical wound. **Conclusion:** The results show that surgical excision of radiation ulcers in combination with cell therapy may be an effective way to treat severe local radiation lesions.

**Keywords:** radiation ulcers, surgical excision, transplantation, stromal-vascular fraction of adipose tissue, rats

**For citation:** Deshevoi YuB, Lebedev VG, Nasonova TA, Dobrynina OA, Lyrshhikova AV, Astrelina TA, Moroz BB. Combined use of surgical excision of radiation ulcers and transplantation syngeneic cells of the stromal-vascular fraction (SVF) of adipose tissue in the treatment of severe local radiation lesions in the experiments. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):5-9. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-5-9

## Введение

Местные лучевые поражения занимают одно из ведущих мест среди осложнений лучевой терапии онкологических заболеваний. Эта патология часто наблюдается и при аварийных ситуациях с различными источниками ионизирующих излучений. Консервативные методы лечения тяжелых радиационных поражений кожи и подлежащих тканей являются малоэффективными [1, 2]. В таких ситуациях необходимо хирургическое вмешательство, которое требует серьезной подготовки больного и разработки тактики оперативного вмешательства (иссечение, ауто- или аллогенная трансплантация кожи и др.). Однако и оно не всегда бывает достаточно эффективно [2, 3].

В настоящее время одним из перспективных методов лечения тяжелых лучевых ожогов является клеточная терапия. Клетки стромально-васкулярной фракции (СВФ), выделенные из подкожной жировой ткани, активно используются в регенераторной медицине для аутологичных трансплантаций. В её состав входят различные клеточные популяции: мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК), эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и их предшественники, перициты, фибробласты, клетки крови, включая В- и Т-лимфоциты. Эффект клеток СВФ жировой ткани, учитывая гетерогенность популяции, может реализоваться, прежде всего, за счет ММСК. Культивированные ММСК применяются в эксперименте и клинике для лечения различных заболеваний, в том числе для терапии лучевых ожогов [4–10]. Предполагается, что клетки СВФ будут даже более эффективными при трансплантациях по сравнению с культивированными ММСК, что может быть обусловлено возможностями кооперативного взаимодействия клеток, входящих в состав СВФ [4]. Клеточная терапия, по-видимому, может сочетаться с другими способами лечения, и в частности с хирургическими.

Целью данного исследования являлось изучение в эксперименте лечебной эффективности комбинированного способа лечения тяжелых местных лучевых поражений – сочетание хирургического метода и трансплантации сингенных свежeweделенных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани.

## Материал и методы

Эксперименты были выполнены на крысах самцах инбредной линии Wistar–Kyoto массой тела 270–290 г, полученных из питомника ФИБХ РАН (г. Пущино). Использование инбредных животных позволяет проводить трансплантации клеток в сингенной системе. Все процедуры с крысами проводили согласно с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации».

Предварительно фиксированных животных облучали на рентгеновской установке ЛНК-268 (РАП 100-10) локально в подвздошно-поясничной области спины в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, сила тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al), при мощности дозы 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения 8,2 см<sup>2</sup>. Дозиметриче-

ское исследование на тканезквивалентном фантоме показало, что в этих условиях доза рентгеновского излучения на глубине 2 мм была порядка 30 Гр, а на глубине 5–10 мм – не более 10 Гр. Такие характеристики локального радиационного воздействия позволяли получать у крыс тяжелые поражения с длительно незаживающими язвами кожи. При этом лучевая нагрузка на подлежащие ткани была не критичной [11]. Патоморфологическое исследование показало, что область некроза кожи (с максимумом в центре зоны облучения) формировалась к 21–23 сут после облучения и характеризовалась наличием выраженных деструктивных изменений во всех её слоях.

Хирургическое иссечение лучевой язвы выполняли на 22-е сут после воздействия радиации. Пораженная ткань удалялась на всю глубину кожи вплоть до фасции скелетных мышц. Иссечение кожи проводили, отступив 6–8 мм от внешней границы лучевой язвы.

Для получения клеток СВФ у интактных наркотизированных крыс из брюшной и паховой областей извлекали фрагменты подкожной жировой ткани. Выделенную жировую ткань измельчали ножницами и затем обрабатывали 0,075 % раствором коллагеназы 1А. После центрифугирования ткани, обработанной ферментом, получали очищенные клетки стромально-васкулярной фракции, которые сразу же использовали для трансплантации [12]. Морфологическое исследование выделенных клеток СВФ (окрашенных по методу Паппенгейма), показало наличие в их составе различных популяций стромальных клеток, а также ядродержащих клеток крови.

Трансплантации клеток СВФ проводили двум группам животных: первая группа (оперированные крысы) – клетки вводили двукратно через 5 и 12 сут после иссечения язвы (т.е. на 27-е и 34-е сут после облучения), вторая группа (без хирургического вмешательства) – двукратное введение на 27-е и 34-е сут после воздействия радиации. Всем крысам суспензию свежeweделенных клеток СВФ в 1 мл стерильного раствора Хенкса (без ионов Са и Mg) вводили под кожу в 5 точек вокруг зоны иссечения (или края лучевой язвы), отступив 6–8 мм от края очага. Количество введенных клеток СВФ при одной трансплантации отдельному животному составляло  $(2,5–3,0) \times 10^6$ . В экспериментах на грызунах для получения лечебного эффекта обычно вводят (при различных способах их применения) от  $(1,0–4,0) \times 10^6$  клеток СВФ [4, 8].

Во всех экспериментальных группах было по 8 крыс. Тяжесть течения лучевого поражения и эффективность хирургического вмешательства и клеточной терапии оценивали еженедельно по динамике клинической картины и скорости заживления лучевых язв. Площади лучевых язв вычисляли по их цифровым фотографиям с помощью компьютерной программы AutoCad 14. Полученный цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по t критерию Стьюдента при уровне значимости  $p = 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Клинические проявления местного лучевого поражения у контрольных животных развивались постепенно. К 7–10 сут после локального облучения выявлялись симптомы сухого дерматита, который далее переходил во влажный с экссудацией и отдельными микроязвениями эпидермиса. Затем эти явления нарастали и к 20–23-м сут наблюдалась формирование лучевой язвы (в центре зоны облучения) покрытой плотным струпом. В последующий период проходило медленное заживление язвы, проявляющееся снижением воспалительных явлений в ране, ее краевой эпителизацией, уменьшением размера язвы и заживлением с образованием атрофического рубца через 3–4 мес после облучения (рис. 1 и 2). Так, в контрольной группе животных площадь лучевых язв в период с 21-х до 112-х сут после облучения уменьшалась от  $4,6 \pm 0,5 \text{ см}^2$  до  $0,47 \pm 0,10 \text{ см}^2$  (рис. 1).

Введение клеток СВФ облученным неоперированным животным ускоряло процесс заживления лучевых язв: начиная с 70-х сут после воздействия радиации, площади лучевых язв у леченных животных были на 15–52 % меньше по сравнению с контролем (рис. 1).

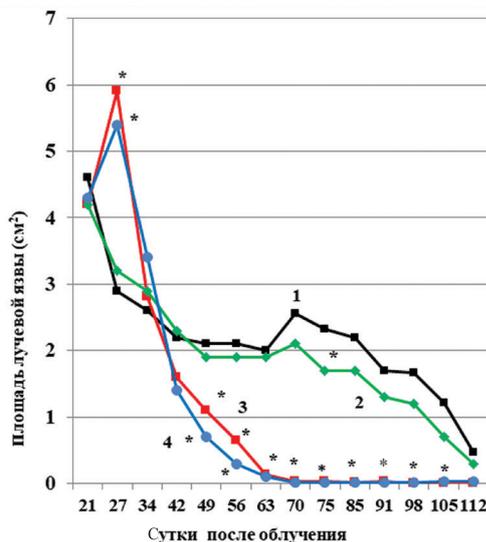


Рис. 1. Динамика заживления лучевых язв кожи у крыс в условиях их иссечения и трансплантации сингенных клеток СВФ; цифрами обозначены группы животных: 1 – облученный контроль; 2 – облучение + клетки СВФ; 3 – иссечение лучевой язвы; 4 – иссечение лучевой язвы + клетки СВФ; звездочка – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с облученным контролем

Fig. 1. Dynamics of healing of radiation skin ulcers in rats under conditions of their excision and transplantation of syngeneic cells of SVF; numbers indicate groups of animals: 1 – irradiated control; 2 – irradiation + SVF cells; 3 – excision of radiation ulcer; 4 – excision of radiation ulcer + SVF cells; asterisk – significant differences ( $p < 0,05$ ) compared to irradiated control

Иссечение лучевых язв приводило к быстрому заживлению раневого дефекта с образованием атрофических рубцов уже к 70-м сут после облучения. Статистически значимое уменьшение площади язв по сравнению с контролем наблюдалось уже через 49 сут после облучения ( $p < 0,05$ ) и сохранялось до 112 сут после воздействия радиации (рис. 1 и 2).

Трансплантация клеток СВФ улучшало течение раневого процесса после иссечения и несколько усиливало скорость заживления хирургической раны в период с 49–56 сут после облучения (рис. 1 и 2).

Таким образом, полученные данные показывают, что хирургическое иссечение лучевой язвы оказывается более эффективным по сравнению с одной

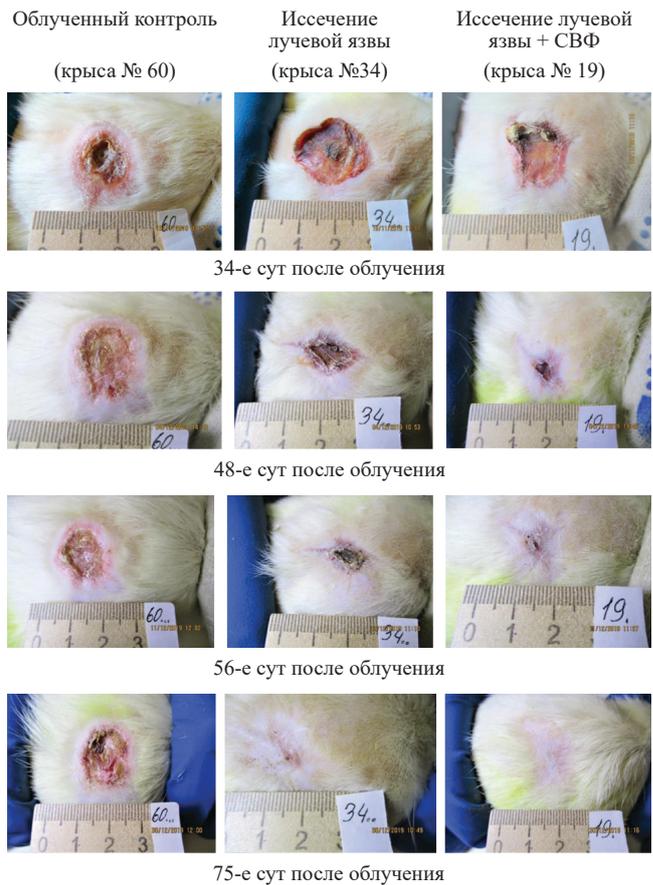


Рис. 2. Клиническая картина типичного течения лучевой язвы у различных групп животных (облученный контроль – крыса № 60; иссечение лучевой язвы – крыса № 34; иссечение лучевой язвы + трансплантация клеток СВФ – крыса № 19) после локального облучения в дозе 110 Гр

Fig. 2. Clinical picture of the typical course of radiation ulcer in various groups of animals (irradiated control – rat No. 60; excision of radiation ulcer – rat No. 34; excision of radiation ulcer + transplantation of SVF cells – rat No. 19) after local irradiation at a dose of 110 Gy

клеточной терапией, что ожидаемо. Считается, что при лечении местных лучевых поражений тяжелой и крайне тяжелой степени основным видом лечения является хирургический метод, который направлен на полное удаление некротизированных тканей и замещение дефекта кожными трансплантатами [2–3, 13–15]. Однако хирургическое вмешательство не всегда возможно из-за тяжести больного, анатомического расположения лучевой язвы в определенных областях тела (голова, шея, кисти рук и др.) с близким нахождением важных органов, сосудисто-нервных пучков и т.д. Поэтому клеточная терапия вполне применима в таких случаях. Более того, она актуальна и при ее сочетании с хирургическими методами лечения как способ стимуляции заживления раны, что мы видим в наших экспериментах. Кроме того, клеточная терапия может стимулировать и приживление кожного трансплантата. Уже имеются клинические данные об успешном сочетании применении хирургического подхода и трансплантации аутологических ММСК при лечении лучевых ожогов [15].

Трансплантация СВФ может оказывать выраженное терапевтическое действие, благодаря кооперативным взаимодействиям различных клеток предшественников (прежде всего ММСК) входящих в ее состав и тканевого микроокружения, в которое они попадают после пересадки. Наиболее вероятно, что действие клеток СВФ

обусловлено благоприятным влиянием на трофику пораженных тканей. Проявление этого эффекта может осуществляться через секрецию цитокинов и ростовых факторов, которые оказывают иммуномодулирующее действие, предотвращают клеточную гибель, способствуют неангиогенезу, ремоделированию фиброзной и соединительной тканей, что может ускорять процессы регенерации радиационных язв [4, 5]. Существуют данные об участии ММСК в обеспечении кожи клеточным материалом для восстановления ее структур после повреждения и для поддержания гомеостаза [9, 10]. Преимуществом использования клеток СВФ является то, что для получения необходимого для трансплантации количества стволовых клеток не требуется длительного культивирования, и клеточный продукт может быть подготовлен к применению уже через 1–1,5 ч после забора жировой ткани.

Представленные данные показывают, что трансплантация сингенных клеток стромально-васкулярной

фракции жировой ткани при тяжелых местных радиационных поражениях кожи у крыс способствует ускорению заживления лучевых язв и облегчению течения патологического процесса. Пересаженные клетки СВФ благоприятно влияют и на клиническое течение оперированной лучевой язвы. По-видимому, эффект трансплантации в этой ситуации (в этом конкретном эксперименте) просто не успевал более четко проявиться, из-за бурной спонтанной регенерации в самой оперированной ране. Возможно, что при более обширных операционных вмешательствах и замедленном темпе заживления сочетанное применение хирургических методов и точной терапии будет более эффективным.

### Выводы

Полученные результаты показывают, что хирургическое иссечение лучевых язв в сочетании с клеточной терапией может оказаться эффективным способом лечения тяжелых местных лучевых поражений.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Надежина Н.М., Галстян И.А. Лечение местных лучевых поражений / Под ред. Котенко К.В., Бушманова А.Ю. М.: ФМБЦ им. АИ Бурназяна ФМБА России. 2013. 99 с.
- Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Нугис В.Ю., Галстян И.А. Местные лучевые поражения кожи человека: возможности биологической индикации дозы (аналитический обзор) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2005. Т.50, № 1. С.37-47.
- Masaki Fujioka. Surgical Reconstruction of Radiation Injuries // *Advances in Wound Care*. 2014. V.3, No. 1. P. 25-37.
- Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., et al. Stromal Cells from the Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction and Cultured Expanded Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells: a Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and the International Society for Cellular Therapy (ISCT) // *Cytotherapy*. 2013. Vol. 15. P. 641-648.
- Bora P., Majumdar A. Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction in Regenerative Medicine: a Brief Review And Translation // *Stem Cell Research & Therapy*. 2017. No. 8. P. 145-148. DOI 10.1186/s13287-017-0598-y.
- Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А. и др. Опыт применения сингенных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) жировой ткани для лечения тяжелых радиационных поражений кожи в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т.60, № 1. С. 26-33.
- Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А. и др. Сравнительная эффективность сингенных культивированных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) и свежывыделенных клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани при лечении тяжелых местных лучевых поражений в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т.61, № 2. С.151-157.
- Benfar M., Javanmardi S., Sarrafzadeh-Rezaei F. Comparative Study on Functional Effects Allotransplantation of Bone Marrow Stromal Cells and Adipose Derived Stromal Vascular Fraction on Tendon Repair: a Biomechanical Study In Rabbits // *Cell. J.* 2014. V.16, No. 3. P. 263-270.
- Sheng-Ping Huang, Chun-Hsiang Huang, Jia-Fwu Shyu, et al. Promotion of Wound Healing Using Adipose-Derived Stem Cells in Radiation Ulcer of a Rat Model // *Journal of Biomedical Science*. 2013. V.20, No. 1. P.51-61.
- Wu Ya., Cheng L., Scott P.G., Tredget E.E. Mesenchymal Stem Cells Enhance Wound Healing Through Differentiation and Angiogenesis // *Stem Cells*. 2007. V.25, No. 10. P. 2648-2659.
- Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А. и др. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013. Т.57, № 4. С. 121-123.
- Bognest A.C., Shandadfar A., Brinchmann J.E., Collas P. Isolation of Stromal Stem Cells from Human Adipose Tissue // *Methods Mol. Biol.* 2006. No. 325. P. 35-46.
- Бояринцев В.В., Елдашов С.В., Гребенюк А.Н., Заргарова Н.И. Пересадка лоскута тканей на питающей ножке после сочетанного общего и местного радиационного облучения // *Медицина катастроф*. 2012. № 4. С. 56-58.
- Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В., Елдашов С.В. и др. Экспериментальная оценка влияния дермальных эквивалентов на эпителизацию раневой поверхности в условиях местного облучения крыс // *Медицина катастроф*. 2011. № 2. С. 56–58.
- Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., et al. New Approach to Radiation Burn Treatment by Dosimetry-Guided Surgery Combined with Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy // *Regen. Med.* 2007. No. 2. P. 785-794.

### REFERENCES

- Nadezhina N.M., Galstyan I.A. Treatment of Local Radiation Lesions. Ed. Kotenko R.V., Bushmanov A.Yu. Moscow, FMBTs im. AI Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2013. 99 p. (In Russ.).
- Bushmanov A.Yu., Nadezhina N.M., Nugis V.Yu., Galstyan I.A. Local Radiation Damage to Human Skin: the Possibility of a Biological Dose Indication (Analytical Review). *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2005;50;1:37-47 (In Russ.).
- Masaki Fujioka. Surgical Reconstruction of Radiation Injuries. *Advances in Wound Care*. 2014;3;1:25-37.
- Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., et al. Stromal Cells from the Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction and Cultured Expanded Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells: a Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15:641-648.
- Bora P., Majumdar A. Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction in Regenerative Medicine: a Brief Review and Translation. *Stem Cell Research & Therapy*. 2017;8:145. DOI 10.1186/s13287-017-0598-y.
- Deshevoy Yu.B., Nasonova T.A., Dobrynya O.A., Deev R.V., Lebedev V.G., Lyrschikova A.V., et al. Experience of Application of Syngeneic Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MMSK) Adipose Tissue for Treatment of Severe Radiation Skin Lesions at Various Intervals after Exposure in the Experiments. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. *Radioecology*. 2020;60;1:26-33 (In Russ.).

7. Deshevoy Yu.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., et al. Comparative Effectiveness of Singful Cultivated Mesenchymal Stem Cells (MMSC) and Freshly Isolated Cells of Stromal-Vascular Fraction (SVF) of Fat Tissue in the Treatment of Severe Local Radiation Lesions in the Experiment. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;2:151-157 (In Russ.).
8. Benfar M., Javanmardi S., Sarrafzadeh-Rezaei F. Comparative Study on Functional Effects Allotransplantation of Bone Marrow Stromal Cells and Adipose Derived Stromal Vascular Fraction on Tendon Repair: a Biomechanical Study in Rabbits. *Cell. J.* 2014;16;3:263-270.
9. Sheng-Ping Huang, Chun-Hsiang Huang, Jia-Fwu Shyu, Heng-Sheng Lee, Shyi-Gen Chen, James Yi-Hsin Chan, et al. Promotion of Wound Healing Using Adipose-Derived Stem Cells in Radiation Ulcer of a Rat Model. *Journal of Biomedical Science.* 2013;20;1:51-61.
10. Wu Ya, Cheng L., Scott P.G., Tredget E.E. Mesenchymal Stem Cells Enhance Wound Healing Through Differentiation and Angiogenesis. *Stem cells.* 2007;25;10:2648-2659.
11. Kotenko K.V., Moroz B.B., Nasonova T.A., et al. Experimental Model of Severe Local Radiation Injuries of the Skin after X-Rays. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya* = Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2013;57;4:121-123 (In Russ.).
12. Bognest A.C., Shandadfar A., Brinchmann J.E., Collas P. Isolation of Stromal Stem Cells from Human Adipose Tissue. *Methods Mol. Biol.* 2006;325:35-46.
13. Boyarintsev V.V., Yeldashov S.V., Grebenyuk A.N., Zargarova N.I. Transplantation of a Flap of Tissues on the Feeding Leg after Combined General and Local Radiation Exposure. *Meditsina Katastrof* = Disaster Medicine. 2012;4:56-58 (In Russ.).
14. Grebenyuk A.N., Boyarintsev V.V., Yeldashov S.V., et al. Experimental Assessment of the Influence of Dermal Equivalents on The Epithelialization of The Wound Surface Under Conditions of Local Irradiation of Rats. *Meditsina Katastrof* = Disaster Medicine. 2011;2:56-58 (In Russ.).
15. Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., Carsin H., Huet C., Clairand I., et al. New Approach to Radiation Burn Treatment by Dosimetry-Guided Surgery Combined with Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Regen. Med.* 2007;2:78-794.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.

С.И. Спиридонов, В.В. Иванов, И.Е. Титов

**СТАТИСТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАКОПЛЕНИЯ  $^{137}\text{Cs}$  В ПРОДУКЦИИ РАСТЕНИЕВОДСТВА НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ**

Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск

Контактное лицо: Сергей Иннокентьевич Спиридонов, e-mail: spiridonov.si@gmail.com

**РЕФЕРАТ**

**Цель:** Разработка статистических моделей для прогнозирования накопления  $^{137}\text{Cs}$  в продукции растениеводства, параметризация моделей и прогностические оценки для территорий Брянской области, загрязненных  $^{137}\text{Cs}$  в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

**Материал и методы:** Обосновано использование вероятностного подхода для корректных прогностических оценок безопасности агропродукции, получаемой на радиоактивно загрязненных сельскохозяйственных землях. Разработаны аналитические модели в рамках вероятностного подхода для прогнозирования рисков радиоактивного загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  растениеводческой продукции, оценки допустимых уровней загрязнения пахотных земель и времени их естественной реабилитации.

**Результаты:** На основе статистического анализа данных радиоэкологического обследования установлено, что плотность загрязнения почв  $^{137}\text{Cs}$  подчиняется логнормальному закону распределения с высоким уровнем значимости. Для хозяйств юго-западных районов Брянской области показано, что при соответствии средних значений содержания  $^{137}\text{Cs}$  в растениеводческой продукции установленному нормативу, риски его превышения могут достигать 30 %. Это обусловлено вариабельностью плотностей загрязнения почвы  $^{137}\text{Cs}$  и миграционных параметров. Представлены зависимости предельных плотностей загрязнения почв  $^{137}\text{Cs}$  от риска превышения нормативов содержания этого радионуклидов в продукции. Время естественной реабилитации пахотных сельскохозяйственных угодий при заданном риске для продукции 10 % может превышать 30 лет.

**Заключение:** Применение вероятностных методов для прогнозирования последствий загрязнения сельскохозяйственных земель  $^{137}\text{Cs}$  дает возможность скорректировать практические рекомендации, выработанные на основе детерминированного подхода. Результаты прогностических расчетов являются основой планирования и оценки возможности возвращения территорий, загрязненных  $^{137}\text{Cs}$ , в хозяйственное использование. Разработанные модели могут быть использованы при развитии систем поддержки принятия решений по реабилитации сельскохозяйственных земель, подвергшихся чернобыльским выпадениям.

**Ключевые слова:** радиоактивное загрязнение, сельхозугодия, продукция растениеводства, статистические модели, риск превышения норматива, логнормальное распределение, Брянская область, юго-западные районы

**Для цитирования:** Спиридонов С.И., Иванов В.В., Титов И.Е. Статистическое прогнозирование накопления  $^{137}\text{Cs}$  в продукции растениеводства на радиоактивно загрязненных территориях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 10-17. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-10-17

S.I. Spiridonov, V.V. Ivanov, I.E. Titov

**STATISTICAL FORECASTING OF  $^{137}\text{Cs}$  ACCUMULATION IN CROP PRODUCTION ON RADIOACTIVELY CONTAMINATED LANDS**

Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia

Contact person: S.I. Spiridonov, e-mail: spiridonov.si@gmail.com

**ABSTRACT**

**Purpose:** The development of statistical models for forecasting the accumulation of  $^{137}\text{Cs}$  in crop production, model parameterisation and prognostic estimates for the territories of the Bryansk region contaminated with  $^{137}\text{Cs}$  because of the Chernobyl accident.

**Material and methods:** The use of a probabilistic approach for correct predictive assessments of the safety of agricultural products from radioactively contaminated agricultural lands has been substantiated. Analytical models were developed in the framework of a probabilistic approach to predict the risks of radioactive contamination of crop products, to assess the permissible levels of contamination of arable lands and the time of their natural remediation.

**Results:** Based on a statistical analysis of radioecological survey data, it was established that the  $^{137}\text{Cs}$  contamination density of the soil follows a lognormal distribution law with a high level of significance. For farms in the south-western districts of the Bryansk region, it was shown that, if the average values of  $^{137}\text{Cs}$  content in crop production corresponded to the established standard, the risks of its excess could reach 30 %. This is due to the variability of  $^{137}\text{Cs}$  soil contamination densities and migration parameters. The dependences of limiting soil contamination densities of  $^{137}\text{Cs}$  on the risk of exceeding the standards (RES) of the content of this radionuclide in products were presented. The time of natural rehabilitation of arable agricultural land with a given risk for products of 10 % can exceed 30 years.

**Conclusion:** The application of probabilistic methods to predict the consequences of  $^{137}\text{Cs}$  contamination of agricultural lands makes it possible to correct practical recommendations developed on the basis of a deterministic approach. The results of prognostic calculations are the basis for planning and evaluating the possibility of returning territories contaminated by  $^{137}\text{Cs}$  to economic use. The developed methodology and models can be used in the development of decision support systems for the remediation of agricultural lands exposed to radioactive fallout.

**Keywords:** *radioactively contamination agricultural lands, crop production, statistical models, risk of exceeding the standard, lognormal distribution, the Bryansk region, south-western districts*

**For citation:** Spiridonov SI, Ivanov VV, Titov IE. Statistical forecasting of  $^{137}\text{Cs}$  accumulation in crop production on radioactively contaminated lands. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(2):10-17. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-10-17

## Введение

В результате аварии на Чернобыльской АЭС радиоактивному загрязнению подверглись обширные территории России, Белоруссии и Украины. Значительную площадь на этих территориях занимают земли сельскохозяйственного назначения. В России  $^{137}\text{Cs}$  было загрязнено более 2 млн га сельскохозяйственных угодий, в Белоруссии – 1,4 млн га, на Украине – 0,9 млн. га [1]. Перевод пострадавшего населения и территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению, к условиям нормальной жизнедеятельности возможен при одновременном соблюдении трех радиологических критериев. К ним относятся: установленные национальные пределы средних годовых эффективных доз облучения населения, предельные плотности загрязнения территории чернобыльскими радионуклидами (прежде всего  $^{137}\text{Cs}$ ) и их допустимое содержание в продукции [2]. В этих условиях важное значение приобретает проблема прогнозирования накопления  $^{137}\text{Cs}$  в сельскохозяйственной продукции. Результаты прогностических расчетов являются основой планирования и оценки возможности возвращения пострадавших территорий в хозяйственное использование.

К настоящему времени накоплен большой объем информации, характеризующей плотность загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  сельскохозяйственных угодий юго-западных районов Брянской области, подвергшихся чернобыльским выпадениям [2]. Выполнена комплексная паспортизация сельскохозяйственных предприятий, расположенных в этих районах [3]. Прогнозирование радиэкологической обстановки с использованием указанного информационного массива выполняется, как правило, на основе детерминированного подхода [1–4]. Прогнозируемыми показателями в этом случае являются средние (по хозяйствам и районам) значения плотностей загрязнения территорий  $^{137}\text{Cs}$  и его содержания в продукции, которые сопоставляются с нормативами [5].

Следует подчеркнуть, что плотности загрязнения сельскохозяйственных земель  $^{137}\text{Cs}$  и параметры миграции этого радионуклида обладают существенной вариативностью [6–9]. По этой причине расчет содержания  $^{137}\text{Cs}$  в продукции на основе детерминированного подхода может привести к недооценке уровня ее загрязнения. Так, расчеты на основе данных, представляющих средние плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  полей тестового хозяйства “Увелье” Красногорского района Брянской области, показали, что риск превышения норматива (РПН) содержания  $^{137}\text{Cs}$  в зерне составляет 26 % [10]. При этом значение средней по хозяйству концентрации этого радионуклида в зерне не превышает установленный норматив 60 Бк/кг [6].

Оценка РПН содержания  $^{137}\text{Cs}$  в сельскохозяйственной продукции с учетом вариативности параметров миграции (коэффициентов накопления [8, 9]) также продемонстрировала существенное различие результатов, полученных детерминированным и вероятностным методами. Показано, что значения предельных плотностей загрязнения почвы, рассчитанные на основе вероятностного подхода исходя из заданного риска загрязнения зерновой продукции 5 %, в 4–5 раз превышают значения рассматриваемого показателя, оцененного с использованием среднеарифметического и среднегометрического значений коэффициента накопления [11, 12].

Эффективность агрохимических реабилитационных мероприятий на сельскохозяйственных угодьях (кратность снижения накопления  $^{137}\text{Cs}$  в растениях) не превышает 1,5–3 раз [13]. Таким образом, адекватное прогнозирование поступления  $^{137}\text{Cs}$  в продукцию с учетом вариативности плотностей загрязнения сельскохозяйственных земель и миграционных параметров является необходимым условием выработки и обоснования реабилитационных мероприятий на территориях, подвергшихся радиоактивным выпадениям.

Целью работы является разработка статистических моделей для прогнозирования накопления  $^{137}\text{Cs}$  в продукции растениеводства, параметризация моделей и прогностические оценки для территорий Брянской области, загрязненных  $^{137}\text{Cs}$  в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

## Методический подход и расчетный инструментарий

Во введении к статье обоснована целесообразность вероятностного подхода для корректных прогностических оценок загрязнения продукции, получаемой на сельскохозяйственных землях, подвергшихся выпадениям  $^{137}\text{Cs}$ . В рамках обозначенного направления исследований можно сформулировать три взаимосвязанные задачи:

- прогнозирование (РПН) содержания  $^{137}\text{Cs}$  в растениеводческой продукции, получаемой на радиоактивно загрязненной территории (“прямая задача”);
- оценка предельных уровней загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  сельскохозяйственных земель с точки зрения соблюдения заданных (допустимых) РПН (“обратная задача”);
- оценка времени естественной реабилитации сельскохозяйственных угодий, по истечении которого достигаются допустимые РПН для агропродукции.

Решение этих задач возможно при наличии расчетного инструментария – статистических моделей, параметризованных для рассматриваемых радиоактивно загрязненных территорий. Важный этап разработки моделей – идентификация законов распределения двух опорных показателей – плотности загрязнения почв и параметров миграции радионуклидов в системе почва – растения.

Анализ данных мониторинга территорий, подвергшихся радиоактивным выпадениям в результате атмосферных выбросов при радиационных авариях, позволяет утверждать, что распределение радионуклидов, осевших на земную поверхность, имеет статистически универсальный характер и подчиняется логнормальному закону [14]. Так, распределения плотности загрязнения (кБк/м<sup>2</sup>) долгоживущими радионуклидами ( $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{239+240}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$ ) более чем 60 участков, подвергшихся чернобыльским выпадениям, лишь в одном случае не являются логнормальными [6]. Содержание радионуклидов в нерекультивированной почве (Бк/кг) для всех полученных данных с большим количеством выборок подчиняется, без исключения, логнормальной статистике [6].

Это подтверждается результатами исследований на “безградиентных” участках в 30-км зоне Чернобыльской АЭС, загрязненных топливной компонентой выпадений, и на участках за пределами 30-км зоны на смежных

территориях [7]. Установлено, что плотность загрязнения почвы  $^{137}\text{Cs}$  и его удельное содержание в растениях удовлетворительно описывается логнормальным законом распределения вероятностей.

Следует подчеркнуть, что указанная закономерность соблюдается вне зависимости от размера территории, загрязненной после аварии на Чернобыльской АЭС. Так, в работе [15] логнормальная статистика плотности загрязнения и удельной активности  $^{137}\text{Cs}$  в почве обоснована для участков различной площади – от нескольких кв.м до 5400 км<sup>2</sup>. Аналогичные результаты получены на основе статистической обработки данных, полученных после катастрофы на японской АЭС “Фукусима”. Параметры логнормального распределения плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  оценены как для небольших участков, так и для значительных по размерам территорий [16].

На основе анализа литературных данных [6, 7, 14–16] можно утверждать, что плотность загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  почв сельскохозяйственных угодий Брянской области является случайной величиной и подчиняется логнормальному закону распределения. Параметры распределения могут быть определены для различных по площади территорий в иерархической структуре элементарный участок – поле – хозяйство – район.

В первые годы после аварии на Чернобыльской АЭС предложен подход, согласно которому уровни загрязнения сельскохозяйственных угодий и параметры переноса радионуклидов рассматриваются как случайные величины [17]. При этом допускаются различные виды вероятностных распределений (равномерное, нормальное, логнормальное). Полновесная реализация подхода возможна при наличии достаточного для статистического анализа объема эмпирических данных, включая представительные выборки рассматриваемых показателей для каждого поля в составе хозяйств. Получение такого информационного массива для обширных сельскохозяйственных угодий юго-западных районов Брянской области, загрязненных в результате чернобыльских выпадений, представляется трудоемким и затратным.

В результате радиоэкологического обследования рассматриваемых территорий к настоящему времени накоплена информация по плотностям загрязнения почв  $^{137}\text{Cs}$  [18]. Минимальными структурными единицами являются элементарные участки площадью (на пахотных почвах) 5–25 га, для которых формировались объединенные пробы. Таким образом, для каждого участка представлено одно среднее значение плотности загрязнения. Статистическая обработка данных, полученных в ходе радиоэкологического обследования юго-западных районов Брянской области в 2009 г. [18], показала, что плотность загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  пахотных угодий  $A_s$  (кБк/м<sup>2</sup>) подчиняется логнормальному закону распределения  $\ln(\mu_s, \sigma_s)$  (рис. 1) с высоким уровнем значимости 0,01 (табл. 1).

Основной почвенной характеристикой, определяющей уровень накопления радионуклидов в сельскохозяйственных растениях, является механический состав почв [8, 9]. Плотность загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  для почв различного механического состава также подчиняется логнормальному закону с параметрами  $\mu_s$  и  $\sigma_s$  при уровне значимости 0,01, за исключением органических почв в силу малой выборки данных (табл. 1). Величина логарифма величины  $A_s$  описывается нормальным распределением с параметрами  $\mu_s$  и  $\sigma_s$ . На рис. 2 представлены частотные распределения  $\ln(A_s)$  для супесчаных и суглинистых почв, наиболее

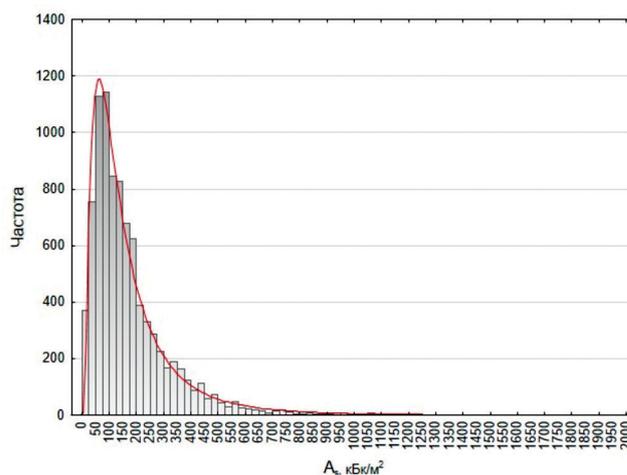


Рис. 1. Частотное распределение плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  пахотных почв юго-западных районов Брянской области

Fig. 1. Frequency distribution of the  $^{137}\text{Cs}$  contamination density of arable soils in the southwestern districts of the Bryansk region

Таблица 1

Статистические параметры логнормального распределения плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  почв юго-западных районов Брянской области

Table 1

Statistical parameters of the lognormal distribution of the  $^{137}\text{Cs}$  contamination density in soils in the southwestern districts of the Bryansk region

| Группа почв     | $\mu_s$ | $\sigma_s$ | Размер выборки | Уровень значимости       |
|-----------------|---------|------------|----------------|--------------------------|
| Песчаная        | 5,17    | 0,551      | 398            | 0,01                     |
| Супесчаная      | 4,97    | 0,658      | 5354           | 0,01                     |
| Суглинистая     | 4,80    | 0,736      | 3158           | 0,01                     |
| Органическая    | 5,29    | 0,339      | 9              | статистически не значимо |
| Все группы почв | 4,92    | 0,684      | 8919           | 0,01                     |

распространенных в юго-западных районах Брянской области.

Значения параметра  $\sigma_s$  (табл. 1) характеризуют дисперсию радиоактивного загрязнения пахотных почв на “макроуровне” и могут использоваться для статистического прогнозирования на уровне районов и хозяйств. Анализ литературных данных [16] для территорий, загрязненных  $^{137}\text{Cs}$  в результате аварии на АЭС “Фукусима”, показал, что средняя величина  $\sigma_s$  (0,589) сопоставима со значениями этого параметра для почв юго-западных районов Брянской области.

Следует подчеркнуть, что для небольших участков загрязненной территории значение  $\sigma_s$  может принимать меньшие значения. Так, средняя величина  $\sigma_s$  для участков с площадью от нескольких десятков кв. м до 34 км<sup>2</sup>, согласно данным [15], составляет 0,346. Эта величина близка к оценке 0,310 для безградиентных участков, загрязненных  $^{137}\text{Cs}$ , в ближней зоне Чернобыльской АЭС [7]. Значения  $\sigma_s$ , представленные в табл. 1, можно использовать для отдельных элементарных участков и полей в рамках консервативной оценки. Прогностические оценки с учетом дисперсии плотностей загрязнений почвы позволяют оценить РПН для продукции, в отличие от расчетов на основе детерминистического подхода с использованием средних значений  $A_s$ .

В условиях квазистационарной ситуации в долгосрочный период после радиоактивных выпадений в качестве миграционных параметров рассматриваются коэффициенты накопления долгоживущих радионуклидов в сельскохозяйственных растениях. Коэффициент

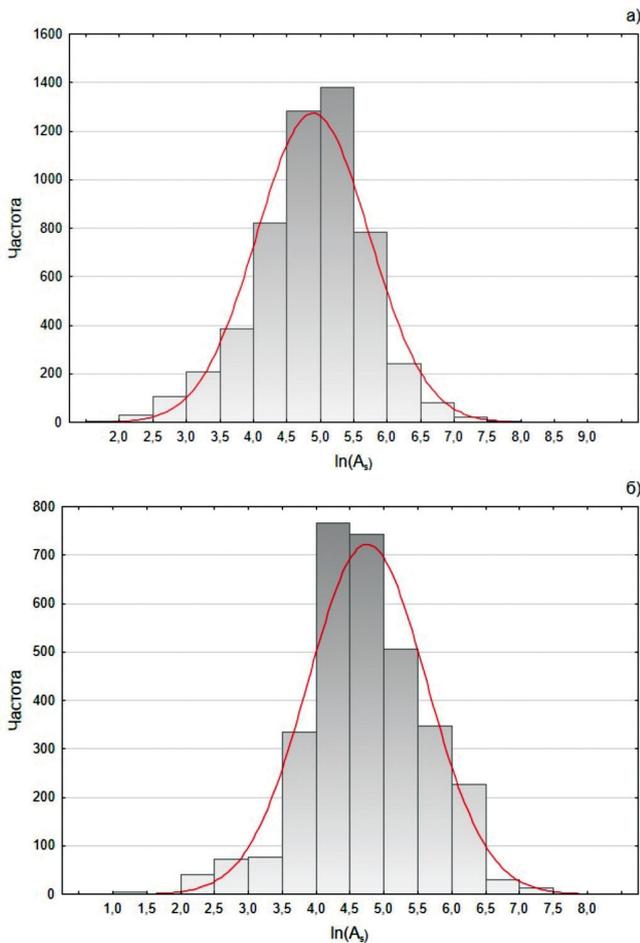


Рис. 2. Частотное распределение  $\ln(A_s)$  для супесчаных (а) и суглинистых (б) пахотных почв юго-западных районов Брянской области

Fig. 2. Frequency distribution  $\ln(A_s)$  for sandy loam (a) and loamy (b) arable soils in the southwestern districts of the Bryansk region

накопления  $^{137}\text{Cs}$   $K_H$ , так же как и плотность загрязнения  $A_s$ , следует полагать случайной величиной, аппроксимируемой логнормальным распределением  $\ln(\mu_k, \sigma_k)$  [7–9, 19]. В документах МАГАТЭ [8, 9], носящих рекомендательный характер, величины  $K_H$  для различных радионуклидов, растений и групп почв приводятся в виде набора характеристик, к которым относятся средние геометрические значения ( $GM$ ) и стандартные отклонения логнормальных распределений ( $GSD$ ). На основе этих данных для  $^{137}\text{Cs}$  рассчитаны  $\mu_k$  и  $\sigma_k$  – параметры нормального распределения логарифма величины  $K_H$ .

На основе вышеизложенных представлений разработаны статистические модели [20], использованные для радиоэкологической оценки кормовых угодий юго-западных районов Брянской области [21].

Показателем накопления  $^{137}\text{Cs}$  в растениеводческой продукции, полученной на загрязненной территории, является удельная активность  $C_p$ :

$$C_p = \lambda_0 K_n A_s \tag{1}$$

где  $A_s$  – плотность загрязнения территории  $^{137}\text{Cs}$ ,  $\text{кБк}/\text{м}^2$ ;  $K_n$  – коэффициент накопления  $^{137}\text{Cs}$ ;  $C_p$  – концентрация  $^{137}\text{Cs}$  в продукции,  $\text{Бк}/\text{кг}$ ,  $\lambda_0$  – параметр, зависящий от толщины корнеобитаемого слоя и плотности почвы,  $\text{м}^2/\text{кг}$ .

В силу принятых положений  $C_p$  является случайной величиной, принадлежащей логнормальному распре-

делению  $\ln(\mu_c, \sigma_c^2)$ . Его параметры определяются следующим образом:  $\mu_c = \mu_s + \mu_k$ , а  $\sigma_c^2 = \sigma_s^2 + \sigma_k^2$ . Используя эти параметры можно получить выражение для среднего значения загрязненности продукции в зависимости от времени:

$$\langle C_p(t) \rangle = \lambda_0 e^{\mu_c + 0,5 \sigma_c^2 - at} = \langle C_p(0) \rangle e^{-at} \tag{2}$$

Величины, рассчитанные с помощью уравнения (2), должны совпадать величинами, которые можно получить на основе упрощенного детерминированного подхода. Выражение (2) дает возможность сравнивать на этапе верификации показатели загрязнения продукции, вычисленные в рамках детерминированного и вероятностного подходов.

Статистической характеристикой загрязнения продукции растениеводства  $^{137}\text{Cs}$  является величина риска превышения норматива (РПН), которая равна доле продукции с содержанием  $^{137}\text{Cs}$ , превышающим установленный санитарно-гигиенический норматив  $A$  ( $\text{Бк}/\text{кг}$ ) [5]. Контроль величины РПН позволит обеспечить продовольственную безопасность продукции, производимой на загрязненных территориях. Фактическое значение РПН может быть оценено на основе обработки выборок эмпирических данных, характеризующих содержание  $^{137}\text{Cs}$  в растениях. Следует отметить, что такая процедура может оказаться слишком затратной, либо не всегда возможной. В этих условиях необходим расчетный инструмент для оценки и прогнозирования РПН на основе статистических характеристик радиоактивного загрязнения сельскохозяйственных угодий и миграционных параметров.

Для решения сформулированной выше “прямой задачи” – расчета вероятности того, что содержание  $^{137}\text{Cs}$  в растениеводческой продукции превышает норматив  $A$ , получено аналитическое выражение [20]:

$$R = \frac{1}{2} \{1 - \text{erf}[(\ln(\frac{A}{\lambda_0}) - \mu_c) / (\sigma_c \sqrt{2})]\} \tag{3}$$

Следует отметить, что при равенстве  $A$  медианному значению распределения  $C_p$ , то есть когда  $A = \lambda_0 e^{\mu_c}$ , величина РПН равна 0,5. Вследствие сохранения параметра  $\sigma_c$  логнормального распределения случайной величины  $C_p$  в процессе радиоактивного распада зависимость РПН для продукции растениеводства от времени имеет следующий вид:

$$R(t) = \frac{1}{2} \{1 - \text{erf}[(\ln(\frac{A}{\lambda_0}) - \mu_c + at) / (\sigma_c \sqrt{2})]\} \tag{4}$$

Обращая соотношение (3) относительно  $\mu_c$  и выделяя параметр  $\mu_s$ , получим выражение для вычисления предельно допустимой плотности загрязнения пахотных земель  $^{137}\text{Cs}$ , которая функционально связана с нормативом содержания этого радионуклида в продукции ( $A$ ) и риском превышения норматива ( $R$ ):

$$\mu_s = \ln(\frac{A}{\lambda_0}) - \mu_k - \sigma_c \sqrt{2} \text{erf}^{-1}(1 - 2R) \tag{5}$$

Выражение для расчета средней предельной плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  территории  $A_R$ , на которой можно производить продукцию растениеводства с РПН, не превышающим величины  $R$ , имеет следующий вид [20]:

$$A_R = e^{\ln(\frac{A}{\lambda_0}) - \mu_k + 0,5 \sigma_c^2 - \sigma_c \sqrt{2} \text{erf}^{-1}(1 - 2R)} \tag{6}$$

Выражение (6) представляет в аналитическом виде статистическое решение “обратной задачи” – опреде-

ления допустимых уровней загрязнения сельскохозяйственных земель с точки зрения получения нормативно пригодной продукции растениеводства.

На основе уравнения (4) получим выражение для оценки времени  $T_R$ , по истечении которого за счет радиоактивного распада загрязняющего радионуклида достигаются допустимые РПН для продукции растениеводства [20]:

$$T_R = \frac{1}{\alpha} \left[ \mu_c + \sigma_c \sqrt{2} \operatorname{erf}^{-1} (1 - 2R) - \ln \left( \frac{A}{\lambda_0} \right) \right]. \quad (7)$$

Выражение (7) является аналитической формой статистического решения третьей сформулированной выше задачи статистического прогнозирования, касающейся оценки времени естественной реабилитации пахотных земель.

Разработанные аналитические модели могут использоваться для расчетов на различных уровнях административно-территориальной организации “поле – хозяйство – район” при наличии соответствующих значений статистических параметров. Следует подчеркнуть, что для полей, на которых применялись защитные мероприятия, значения статистических характеристик коэффициента накопления могут существенно отличаться от рекомендованных МАГАТЭ [8, 9]. Модели пригодны для параметризации не только для  $^{137}\text{Cs}$ , но и для других радионуклидов, загрязняющих сельскохозяйственные земли в результате радиоактивных выбросов.

#### Расчетные оценки и обсуждение

Разработанные модели применены для оценки риска превышения норматива содержания  $^{137}\text{Cs}$  в продукции растениеводства, получаемой на радиоактивно загрязненных сельскохозяйственных землях юго-западных районов Брянской области (табл. 2). Статистические параметры, характеризующие плотность загрязнения почвы, оценены в рамках “макроподхода” с использованием данных радиоэкологического обследования на уровне районов, проведенного в 2009 г. [18]. Значение  $\mu_s$  рассчитано на 2019 г. по формуле:

$$\mu_s(t) = \mu_s(0) - \alpha t, \quad (8)$$

где для  $^{137}\text{Cs}$  величина  $\alpha = 0,023 \text{ лет}^{-1}$  (период полураспада  $T_{1/2} = 30,17 \text{ лет}$ ).

Следует подчеркнуть, что параметр  $\sigma_s$  характеризующий дисперсию радиоактивного загрязнения почв, не меняется с течением времени для определенной территории, в отличие от величины  $\mu_s$ , снижающейся в результате радиоактивного распада.

Значения риска превышения норматива для зерновой продукции варьируют в широком диапазоне, достигая максимальных значений для всех групп почв Новозыбковского района (21–32 %). Минимальные величины РПН характерны для Климовского района (4–9 %). Высокое значение РПН (37 %) наблюдается для загрязненного участка пашни с песчаными почвами в Гордеевском районе, однако площадь этого участка незначительна (1,5 % пахотных земель). Снижение РПН в последовательности песчаные – супесчаные – суглинистые почвы обусловлено снижением значений  $GM$  и  $AM$  миграционного параметра  $K_n$  в указанной последовательности [8, 9].

Анализ результатов табл. 2 показывает, что для супесчаных и суглинистых почв, характерных для пахотных земель юго-западных районов Брянской области, риск превышения норматива содержания  $^{137}\text{Cs}$  в зерно-

Таблица 2

Риск превышения норматива содержания  $^{137}\text{Cs}$  в зерновой продукции, получаемой на территории юго-западных районов Брянской области

Table 2

The risk of exceeding the  $^{137}\text{Cs}$  content standard in grain products produced in the south-western districts of the Bryansk region

| Район          | Группа почв | Доля группы почв в составе пашни, % | РПН, % |
|----------------|-------------|-------------------------------------|--------|
| Гордеевский    | Песчаная    | 1,5                                 | 37     |
|                | Супесчаная  | 76                                  | 18     |
|                | Суглинистая | 22,5                                | 20     |
| Злынковский    | Песчаная    | 1,7                                 | 23     |
|                | Супесчаная  | 84                                  | 25     |
|                | Суглинистая | 14,3                                | 11     |
| Клиновский     | Песчаная    | 1,5                                 | 18     |
|                | Супесчаная  | 57,6                                | 15     |
|                | Суглинистая | 40,9                                | 6      |
| Климовский     | Песчаная    | 10,4                                | 9      |
|                | Супесчаная  | 36,3                                | 8      |
|                | Суглинистая | 53,3                                | 4      |
| Красногорский  | Супесчаная  | 74                                  | 19     |
|                | Суглинистая | 26,0                                | 9      |
| Новозыбковский | Песчаная    | 8,7                                 | 32     |
|                | Супесчаная  | 45,6                                | 27     |
|                | Суглинистая | 45,7                                | 21     |

вой продукции в ряде случаев превышает 10 %. В Новозыбковском и Злынковском районах РПН для наиболее распространенных супесчаных почв превышает 20 %.

В то же время, среднее содержание  $^{137}\text{Cs}$  в зерновой продукции  $\langle C_p \rangle$ , рассчитанное по формуле (2) для различных групп почв юго-западных районов Брянской области, не превышает нормативное значение 60 Бк/кг [5]. Средневзвешенная с учетом вкладов отдельных групп почв на рассматриваемой территории величина  $\langle C_p \rangle$  для зерна составила 35 Бк/кг. Значение этого показателя, полученное в ходе проведенного в 2018 г. радиоэкологического обследования, равно 28 Бк/кг [22]. Возможная причина расхождения расчетного и эмпирического значения  $\langle C_p \rangle$  состоит в том, что полученные при обследовании выборки не вполне представляют генеральную совокупность данных.

Таким образом, при соответствии средних значений содержания  $^{137}\text{Cs}$  в зерновой продукции установленному нормативу [5] значения РПН могут превышать 10 и даже 20 %. Это связано с вариабельностью плотностей загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  пахотных угодий юго-западных районов Брянской области. Так, согласно данным последнего тура радиоэкологического обследования, минимальное значение этого показателя составляет 41, а максимальное – 1285 кБк/м<sup>2</sup> [21]. Для Злынковского района минимальная и максимальная величины плотности загрязнения пашни  $^{137}\text{Cs}$  равны 7 и 2638 кБк/м<sup>2</sup> соответственно. Вторая причина формирования значимых величин РПН – существенная вариабельность параметра миграции  $K_n$  [8, 9].

При планировании мероприятий на загрязненных сельскохозяйственных землях важны результаты оценки предельных уровней загрязнения почв, обеспечивающих соблюдение допустимых РПН для продукции (“обратная задача”). Такие расчеты выполнены на основе соотношения (6) с использованием данных [18]. В качестве примера на рис. 3–4 представлены зависимости предельных плотностей загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  почв Новозыбковского района ( $A_R$ ) от РПН для зерновых и зернобобовых культур. Величина  $A_R$  при заданном риске загрязнения про-

дукции растениеводства для суглинистых почв выше, чем для супесчаных почв. Это обусловлено различием в коэффициентах накопления  $^{137}\text{Cs}$  для рассматриваемых почвенных групп. Так, среднегеометрическое значение (GM)  $K_n$  для зернобобовых культур на супесчаных почвах равно 0,087, а на суглинистых – 0,02 [8, 9].

На основе уравнения (7) оценено время естественной реабилитации сельскохозяйственных угодий ( $T_R$ ), по истечении которого будут соблюдаться допустимые риски превышения норматива для зерновой продукции. Так, для суглинистых почв СПК “Новозыбковское”, занимающих 74 % пахотных угодий этого хозяйства, РПН в зерновой продукции достигнет 10 % по прошествии 36 лет, а величина РПН 20 % – через 7 лет с настоящего момента времени. Для пахотных угодий СПК “Ольховское” (доля суглинистых почв – 100 %) с РПН 19 % в зерне величина этого показателя снизится до 10 % через 22 года.

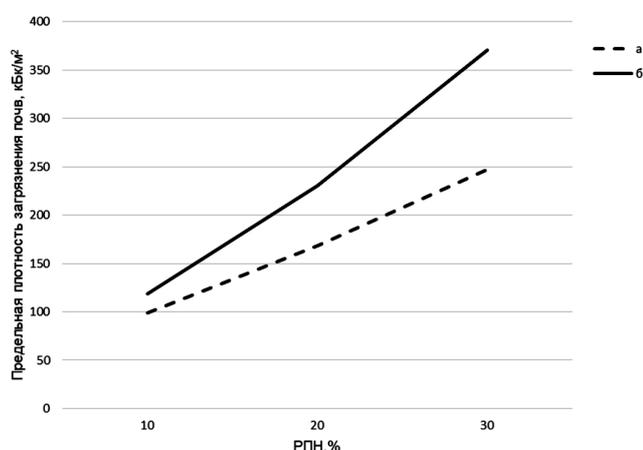


Рис. 3. Зависимость предельной плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  почв Новозыбковского района от РПН для зерновых культур (а – супесчаные почвы; б – суглинистые почвы)

Fig. 3. Dependence of the limiting  $^{137}\text{Cs}$  contamination density in soils of the Novozybkovsky district on the RES for grain crops (a – sandy loam soils; b – loamy soils)

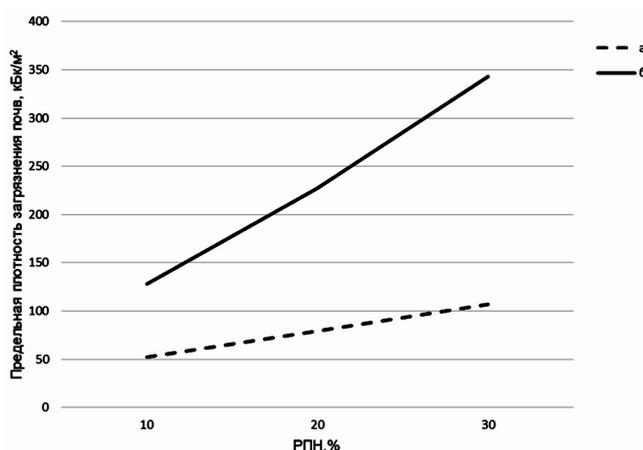


Рис. 4. Зависимость предельной плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  почв Новозыбковского района от РПН для зернобобовых культур (а – супесчаные почвы; б – суглинистые почвы)

Fig. 4 Dependence of the limiting  $^{137}\text{Cs}$  contamination density in soils of the Novozybkovsky district on the RES for leguminous crops (a – sandy loam soils; b – loamy soils)

### Заключение

Выполнен статистический анализ данных радиоэкологического обследования сельскохозяйственных земель юго-западных районов Брянской области, подвергшихся чернобыльским выпадениям. Установлено, что плотность загрязнения почв  $^{137}\text{Cs}$  подчиняется логнормальному закону распределения с уровнем значимости 0,01 для песчаных, супесчаных и суглинистых почв.

По результатам статистического анализа разработаны и параметризованы модели для прогнозирования рисков загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  продукции растениеводства, оценки предельных уровней загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  пахотных земель и времени их естественной реабилитации на основе заданных рисков для продукции. При наличии представительных эмпирических данных модели могут быть параметризованы для административно-хозяйственных образований различного уровня агрегации: поле – хозяйство – район.

Рассчитанные значения риска превышения норматива содержания  $^{137}\text{Cs}$  в зерновой продукции достигают максимальных значений для сельскохозяйственных угодий Новозыбковского района (21–32 %). Минимальные величины этого показателя зафиксированы для Климовского района (4–9 %). Следует подчеркнуть, что при соответствии средних значений содержания  $^{137}\text{Cs}$  в зерновой продукции нормативному показателю значения РПН могут превышать 20 %. Установлены зависимости предельных плотностей загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  почв юго-западных районов Брянской области от РПН для зерновых и зернобобовых культур. При всех значениях РПН предельные плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  для суглинистых почв существенно выше, чем для супесчаных почв. Оценено время естественной реабилитации сельскохозяйственных угодий, по истечении которого будут соблюдаться допустимые риски превышения норматива содержания  $^{137}\text{Cs}$  в растениеводческой продукции. Этот показатель варьирует в широком диапазоне, в зависимости от параметров распределений плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  пахотных земель и коэффициента накопления  $^{137}\text{Cs}$  в растениях для различных групп почв. При заданном риске для продукции 10 % время естественной реабилитации пахотных угодий может превышать 30 лет.

Применение вероятностных методов для прогнозирования последствий радиоактивного загрязнения сельскохозяйственных угодий дает возможность скорректировать практические рекомендации, выработанные на основе детерминистского подхода. Разработанные модели могут являться компонентами систем поддержки принятия решений по реабилитации сельскохозяйственных земель. Универсальность логнормального закона распределения загрязнения почв и миграционных параметров позволяет использовать свойство мультипликативности при статистическом прогнозировании накопления радионуклидов в продукции растениеводства и животноводства. Для адекватной оценки безопасности агропродукции целесообразно обоснование величины приемлемого (допустимого) риска ее загрязнения с учетом радиологических, экономических и социальных аспектов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Панов А.В., Санжарова Н.И., Шубина О.А., Гордиенко Е.В., Титов И.Е. Современное состояние и прогноз загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  сельскохозяйственных угодий Брянской, Калужской, орловской и Тульской областей, подвергшихся воздействию аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск. 2017. Т.26, № 3. С. 66-74.
- Радиоэкологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: биологические эффекты, миграция, реабилитация загрязненных территорий / Под ред. Санжаровой Н.И., Фесенко С.В. М.: РАН, 2018. 278 с.
- Шубина О.А., Титов И.Е., Кречетников В.В., Санжарова С.И. Итоги комплексной паспортизации сельскохозяйственных угодий Брянской области, загрязненных радионуклидами // Агрехимический вестник. 2017. № 3. С. 35-39.
- Кречетников В.В., Титов И.Е., Шубина О.А., Прудников П.В. Оценка текущей радиоэкологической обстановки на сельскохозяйственных угодьях Новозыбковского района Брянской области // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. 2017. № 4. С. 25-30.
- Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.3.2.1078-01. 2002. 269 с.
- Grubich A. Statistical and Structural Properties of Radionuclide Deposition // European Researcher. 2014. V.73, № 4-2.
- Хомутинин Ю.В., Кашпаров В.А., Жебровская Е.И. Оптимизация отбора и измерений проб при радиоэкологическом мониторинге: Монография. Киев: УкрНИИСХР. 2001. 160 с.
- Quantification of Radionuclide Transfer in Terrestrial and Freshwater Environments for Radiological Assessments. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2009. 625 p.
- Handbook of Parameter Values for Prediction of Radionuclide Transfer in Terrestrial and Freshwater Environments. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2010. 208 p.
- Иванов В.В., Спиридонов С.И., Куртмулаева В.Э. Компьютерная программа для оценки эффективности реабилитационных мероприятий на сельскохозяйственных угодьях, подвергшихся радиоактивному загрязнению // Агрехимический вестник. 2016. № 2. С. 23-26.
- Спиридонов С.И., Иванов В.В. Вероятностная оценка накопления радионуклидов в сельскохозяйственной продукции и допустимых уровней радиоактивного загрязнения почв // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53, № 1. С. 95-103.
- Спиридонов С.И., Иванов В.В. Статистическое прогнозирование последствий радиоактивного загрязнения пастбищных сельскохозяйственных угодий // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т.54, № 6. С. 621-631.
- Сельскохозяйственная радиоэкология / Под ред. Алексанчина Р.М., Корнеева Н.А. М.: Экология, 1991. 397 с.
- Daniels W.M., Higgins, N.A. Environmental Distribution and the Practical Utilisation of Detection Limited Environmental Measurement Data. NRPB-W13. 2002. ISBN 0 85951 484 6.
- Grubich A., Makarevich V.I., Zhukova O.M. Description of Spatial Patterns of Radionuclide Deposition by Lognormal Distribution and Hot Spots // Journal of Environmental Radioactivity. 2013. No. 126. P. 264-272.
- Mory A., Takahara S., Ishizaki A., Iijima M., Sanada Y., Munakata M. Assessment of Residual Doses to Population after Decontamination in Fukushima Prefecture // Journal of Environmental Radioactivity. 2017. No. 166. P. 74-82.
- Фесенко С.В., Черняева Л.Г., Санжарова Н.И., Алексахин Р.М. Вероятностный подход к прогнозированию радиоактивного загрязнения сельскохозяйственной продукции // Атомная энергия. 1993. Т.74, № 6. С. 507-512.
- Свидетельство о государственной регистрации № 2016620790 от 15.06.2016 "Единый реестр радиоактивно загрязненных сельскохозяйственных земель России и Беларуси". 2016.
- Yamamura K., Fujimura S., Ota T., Ishikawa T., Saito T., Arai Y., Shinano T. A Statistical Model for Estimating the Radioesium Transfer Factor from Soil to Brown Rice Using the Soil Exchangeable Potassium Content // Journal of Environmental Radioactivity. 2018. No. 195. P. 114-125.
- Иванов В.В., Спиридонов С.И. Статистическое прогнозирование накопления радионуклидов в растениях. Информационный ресурс <https://zenodo.org/record/2593433> (Дата обращения 14.03.2019).
- Спиридонов С.И., Иванов В.В., Титов И.Е., Нуштаева В.Э. Радиоэкологическая оценка кормовых сельскохозяйственных угодий Брянской области на основе комплекса статистических моделей // Радиация и риск. 2021. Т.30, № 2. С. 38-49.
- Панов А.В., Прудников П.В., Титов И.Е., Кречетников В.В., Ратников А.Н., Шубина О.А. Радиоэкологическая оценка сельскохозяйственных земель и продукции юго-западных районов Брянской области, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, № 1. С. 25-35.

## REFERENCES

- Panov A.V., Sanzharova N.I., Shubina O.A., Gordienko E.B., Titov I.E. Contamination of agricultural lands in Bryansk, Kaluga, Orel and Tula regions with  $^{137}\text{Cs}$  as a result of the Chernobyl accident: current status and prognosis. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2017;26;3:66-74. (In Russian).
- Ed. Sanzharova N.I., Fesenko S.V. Radioekologicheskiye Posledstviya Avarii na Chernobylskoy AES: Biologicheskiye Effekty, Migratsiya, Reabilitatsiya Zagryaznennykh Territoriy = Radioecological Consequences of the Chernobyl Accident: Biological Effects, Migration, Rehabilitation of Contaminated Areas. Moscow, RAN Publ., 2018. 278 p. (In Russian).
- Shubina O.A., Titov I.YE., Krechetnikov V.V., Sanzharova S.I. Results of Complex Passportization of Agricultural Lands of South-Western Districts of the Bryansk Region Polluted by Radionuclides. *Agrokhimicheskij vestnik = Agrochemical Herald*. 2017;3:35-39 (In Russian).
- Krechetnikov V.V., Titov I.E., Shubina O.A., Prudnikov P.V. Assessment of current radioecological situation of agricultural lands in the Novozybkov district of the Bryansk region. *Vestnik Bryanskoj Gosudarstvennoj Selskokhozyaystvennoj Akademii = Bulletin of the Bryansk Agricultural Academy*. 2017;62;4:25-30 (In Russian).
- Sanitary and Epidemiological Regulations and Norms. SanPiN 2.3.2.1078-01. 2002. 269 p. (In Russian).
- Grubich A. Statistical and Structural Properties of Radionuclide Deposition. *European Researcher*. 2014;73;4-2.
- Khomutinin Yu.V., Kashparov V.A., Zhebrowskaya Ye.I. *Optimizatsiya Otbora i Izmereniy Prob Pri Radioekologicheskoy Monitoringe: Monografiya = Optimization of Sampling and Measurements During Radioecological Monitoring*. Monograph. Kiyev, UkrNIISKHR, 2001. 160 p. (In Russian).
- Quantification of Radionuclide Transfer in Terrestrial and Freshwater Environments for Radiological Assessments. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2009. 625 p.
- Handbook of Parameter Values for Prediction of Radionuclide Transfer in Terrestrial and Freshwater Environments. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2010. 208 p.
- Ivanov V.V., Spiridonov S.I., Kurtmulayeva V.E. Computer Code for Efficiency Assessment of Rehabilitation Actions on Radioactively Contaminated Agricultural Lands. *Agrokhimicheskij Vestnik = Agrochemical Herald*. 2016;2:23-26 (In Russian).
- Spiridonov C.I., Ivanov V.V. Probabilistic Assessment of Radionuclide Accumulation in Agricultural Products and Permissible Levels of Radioactive Contamination of Soils. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*. 2013;53;1:95-103 (In Russian).
- Spiridonov C.I., Ivanov V.V. Statistical Prediction of Consequences of Radioactive Contamination of Pasture Agricultural

- Lands. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2014;54;6:621-631 (In Russian).
13. Ed. Aleksakhin R.M., Korneev N.A. *Selskokhozyaystvennaya radioekologiya* = Agricultural Radioecology. Moscow, Ekologiya Publ., 1991. 397 p. (In Russian).
  14. Daniels W.M., Higgins, N.A. Environmental Distribution and the Practical Utilisation of Detection Limited Environmental Measurement Data. NRPB-W13. 2002. ISBN 0 85951 484 6.
  15. Grubich A., Makarevich V.I., Zhukova O.M. Description of Spatial Patterns of Radionuclide Deposition by Lognormal Distribution and Hot Spots. *Journal of Environmental Radioactivity*. 2013;126:264-272.
  16. Mory A., Takahara S., Ishizaki A., Iijima M., Sanada Y., Munakata M. Assessment of Residual Doses to Population after Decontamination in Fukushima Prefecture. 2017;166:74-82.
  17. Fesenko S.F., Chernyaeva L.G., Sanzharova N.I., Aleksakhin R.M. Probabilistic Approach to the Prediction of Radioactive Contamination of Agricultural Production. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. 1993;74;6:472-477 (In Russian).
  18. Certificate of State Registration № 2016620790 from 15.06.2016 «Unified Register of Radioactively Contaminated Agricultural Lands of Russia and Belarus». 2016. (In Russian).
  19. Yamamura K., Fujimura S., Ota T., Ishikawa T., Saito T., Arai Y., Shinano T. A Statistical Model for Estimating the Radiocesium Transfer Factor from Soil to Brown Rice Using the Soil Exchangeable Potassium Content. *Journal of Environmental Radioactivity*. 2018;195:114-125.
  20. Ivanov V.V., Spiridonov S.I., Statistical Prediction of Radionuclide Accumulation in Plant. URL: <https://zenodo.org/record/2593433> (Accessed 14 March, 2019) (In Russian).
  21. Spiridonov S.I., Ivanov V.V., Titov I.E., Nushtaeva V.E. Radioecological Assessment of Forage Agricultural Land in the Southwestern Areas of the Bryansk Region Based on a Set of Statistical Models. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2021;30;2:38-49 (In Russian).
  22. Panov A.V., Prudnikov P.V., Titov I.E., Krechetnikov V.V., Ratinikov A.N., Shubina O.A. Radioecological Assessment of the Agricultural Lands and Products in South-West Districts of the Bryansk Region Contaminated by Radionuclides as the Result of the Chernobyl NPP Accident. *Radiatsionnaya Gygiena* = Radiation Hygiene. 2019;12;1:25-35 (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:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.



## SOCIO-PSYCHOPHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF TWO PATIENTS WITH LOCAL RADIATION INJURIES

N.A. Metlyaeva, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, V.Yu. Nugis,  
M.V. Konchalovsky, O.V. Shcherbatykh, F.S. Torubarov, M.Yu. Kalinina, O.A. Kasymova

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

Contact person: N.A. Metlyaeva, e-mail: nmetlyaeva@fmbcfmba.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** A socio-psychophysiological assessment of the adaptation of two patients with local radiation injuries (LRI) of the hands of severe and moderate severity and acute radiation sickness (ARS) of the 1st degree, according to the characteristics of their individual mental adaptation and the stages of the course of local radiation injuries (30 years of observation).

**Material and methods:** Psychophysiological examination was carried out on two patients, former border guards, who were injured on October 5, 1982 as a result of accidental contact with a source of gamma radiation (cesium – 137) while on duty while serving on the Iranian-Azerbaijani border in the ranks of the USSR army. They suffered grade I ARS with extremely uneven gamma irradiation in the form of local radiation injuries of the hands of varying severity. The assessment of the average dose to the whole body by the frequency of dicentric in the cultures of peripheral blood lymphocytes in patient No. 1 and patient No. 2 is the same and amounts to 0.26 Gy. One of them, patient No. 1, had a local radiation injury of the left and right hand of the III degree of severity. In 1984 – 1985, he underwent amputation of the nail phalanges of the 1st and 2nd fingers of the left hand; in 2003, skin grafting was performed for late radiation ulcer of the 3rd fingers of the left hand. Patient No. 2 had grade III-IV LRI in both hands with severe and extremely severe sequelae of local radiation damage to both hands. Amputation stumps 1 – 5 fingers of the right and left hand. Rough cicatricial – atrophic changes in the skin of the left hand with a violation of its function. Condition after multiple surgical interventions, including autotransplantation of full-thickness flaps on vascular pedicles. Psychophysiological research was carried out in dynamics in 2001, 2003, 2008, 2009, 2011, 2013 using the automated software and methodological complex “Expert”, designed to study personal properties of a person, cognitive and intellectual characteristics of a person according to the MMPI method, the Cattell’s 16-Personality Factor Questionnaire (16PF), Raven’s Progressive Matrices test, sensorimotor reaction (SSR, CSR) and reaction to a moving object (RMO).

**Results:** According to MMPI data, both victims have a hyperthymic type of psychophysiological adaptation with varying degrees of severity. Patient No. 2 is a chronically hyperthymic personality with a significant increase in the profile on scale 9 and with a gradual increase in dynamics, which reflects the persistence of hyperthymic personality characteristics and causes an overstrain of mental adaptation, with an increase in the dynamics of the tendency to explain their difficulties and problems with somatic ill-being (IHs). Characterological features were determined by high emotionality (factor A – 9.8 stan), sufficiently high intelligence (factor B – 7.3 stan), sufficient integration and sthenism of behavior, high dominance and freedom of behavior (factor F – 8.5 stan), due to a propensity for increased self-esteem, a high propensity to take risks (H – 9.3 stan), down-to-earth interests (factor M). Very high extroverted behavior (factor F2 – 9.9 stan). High rates of the Raven test and sensorimotor reactions. Thus, the personality profile of patient No. 2 has the form of a pronounced chronic hyperthymic personality, which determines the overstrain of mental adaptation, with manifestations of psychosomatic hypochondria.

Patient No. 1, according to the data of psychophysiological examination, revealed a hyperthymic personality type with a moderate increase in the dynamics of the profile on the ninth scale. The personality trait is also indicated by a high, growing in dynamics, indicator on the K scale, which determines behavior depending on social approval and concern for one’s social status. On the first three scales (1, 2, 3) there is a type of conversion V – this is a combination of unpleasant physical sensations with vegetative anxiety and with a predominance of demonstrative tendencies aimed at overcoming difficulties caused by the state of health (scales 1 and 3). The appearance in dynamics (2013) of a peak on scales 1 and 4 determines the insufficient ability to internalize the social norm, i.e. insufficient ability to perceive this norm as part of their own attitudes (combination of profile peaks on scales 4 and 9). The presence of profile peaks on the 7th scale and on the scales of the neurotic triad reflect the tendency towards various options for the implementation of asocial attitudes in a socially acceptable way, the desire to look in a favorable light (scale L). A sufficiently high intelligence and demonstrative behavior determine good adaptation to the environment with self-confidence, high social adaptability, and resilience in overcoming difficulties.

**Conclusion:** Psychophysiological assessment of personality and current mental state determined individual personality traits in two patients with hyperthymic type of psychophysiological adaptation of varying severity, who underwent ARS, severe and extremely severe local radiation injuries 30 years after the radiation incident, respectively.

A significant increase in the profile on the 9th scale in patient No. 2 was constantly detected, reflecting the persistence of the described personality traits characteristic of chronically hyperthymic individuals. A high level of hyperthymic activity causes him to overstrain his psychophysiological adaptation, with manifestations of psychosomatic hypochondria

A moderate increase in the profile on scale 9 and scale 3 characterized patient No. 1 as an optimistic, energetic and capable of high activity person, concerned about his social status (high values on the K scale). The appearance in the dynamics (2013) of a peak on the 1 (concern with the state of health) and 4 on the scale (emotional tension in direct behavior) determine the insufficient ability to internalize the social norm, i.e. insufficient ability to perceive this norm as part of one’s own attitudes (combination of profile peaks on scales 4 and 9). The presence of profile peaks on the 7th scale and the scales of the neurotic triad reflect the tendency for the implementation of asocial attitudes in a socially acceptable way.

**Keywords:** local radiation injuries, acute radiation sickness, criminal incident, military service, socio-psychophysiological assessment

**For citation:** Metlyaeva NA, Bushmanov AYu, Galstyan IA, Nugis VYu, Konchalovsky MV, Shcherbatykh OV, Torubarov FS, Kalinina MYu, Kasymova OA. Socio-psychophysiological assessment of two patients with local radiation injuries to the hands. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):18-24. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-18-24



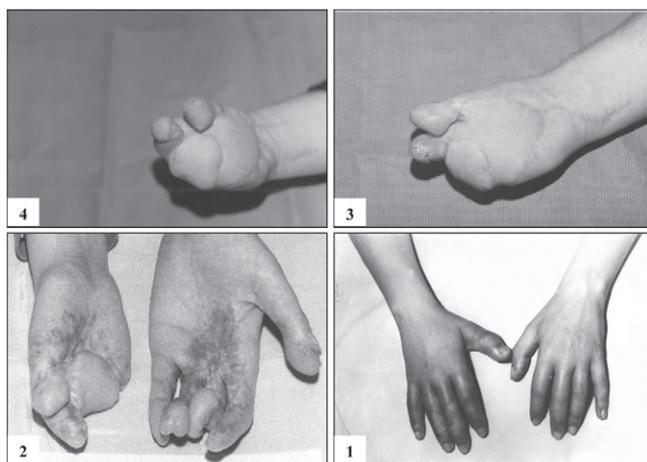


Рис. 2. Последствия местных лучевых поражений (МЛП) у пациента № 2  
Fig. 2. Consequences of local radiation injuries (LRI) in patient No. 2

80 Т-баллами указывает на неустойчивую психическую адаптацию, выше 80 Т-баллов – на перенапряжение.

**Результаты**

По данным ММИЛ, оба пострадавших имеют гипертимный тип психофизиологической адаптации с различной степенью выраженности (табл. 1, рис. 3).

Так, пациент № 2 является хронически гипертимной личностью со значительным повышением профиля на 9 шкале и с постепенным нарастанием его в динамике, что отражает стойкость гипертимных особенностей личности и вызывает перенапряжение психической адаптации (рис. 4), с увеличением в динамике склонности объяснять свои трудности и проблемы соматическим неблагополучием (1–Hs). Личностный профиль поднят, что является интегральным признаком неблагополучия и стремления обратить внимание на свои трудности и проблемы, с доминированием ипохондрических тенденций, конверсионной истерии (3–Hs) и асоциальной психопатии (4–Pd), с чертами аффективной возбудимости (6–Pa), раздражительности, несдержанности и пренебрежением к социальным нормам (0). Выявляется сглаженность мужских черт (5–Mf) и неустойчивость показателей уровня профиля по шкале К с тенденцией к улучшению сниженной социальной адаптации.

По тесту Кеттелла характерологические особенности определялись высокой (табл. 2, рис. 5) эмоциональностью (фактор А–9,8 стен), достаточно высоким интеллектом (фактор В–7,3 стен), достаточной интегрированностью и стеничностью поведения, высокой доминантностью и свободой поведения (фактор F–8,5 стен), обусловленные склонностью к повышенной самооценке, высокой склонностью к риску (H–9,3 стен), достаточно высокий фактор N и такие социально значимые факторы как N, Q3, C, G при выраженной практичности и приземленности интересов (фактор M). Очень высокая экстравертированность поведения (фактор F2–9,9 стен), (рис.6).

Высокие показатели теста Равена указывают на хорошее образно-логическое мышление. При выполнении простой сенсомоторной реакции отмечается хорошая средняя скорость реакции (378,2 мс), хорошая мода (287 мс), хорошая высокая скорость реакции по гистограмме. Сложная сенсомоторная реакция выполнена на хорошей скорости (678,93 мс), в пределах нормы, сделана 1 ошибка. Реакция на движущийся объект хорошая (1002,38 мс), реальные функциональные резервы обеспечили хорошую точность (11,5 %). Таким образом, профиль личности пациента № 2 имеет вид выраженной

Таблица 1  
Усредненные показатели методики многостороннего исследования личности ММИЛ у 2 пациентов с МЛП тяжелой и средней степени

Table 1  
Averaged indicators of the methodology for the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) in 2 patients with severe and moderate LRI

| Название     | Пациент № 2 | Пациент № 1 |
|--------------|-------------|-------------|
| Год рождения | 1962        | 1961        |
| L            | 54,0        | 49,6        |
| F            | 55,5        | 36,8        |
| K            | 50,6        | 59,9        |
| 1Hs          | 62,4        | 64,5        |
| 2D           | 43,0        | 53,6        |
| 3Hy          | 56,3        | 59,4        |
| 4Pd          | 52,9        | 51,3        |
| 5Mf          | 59,8        | 48,3        |
| 6Pa          | 57,5        | 41,0        |
| 7Pt          | 48,2        | 50,1        |
| 8Sc          | 55,6        | 49,0        |
| 9Ma          | 74,3        | 60,0        |
| 0            | 31,2        | 38,2        |

**Примечание:** Шкалы достоверности: L – ложь, F– надежность, K – коррекция. Основные шкалы ММИП: 1Hs – ипохондрия, 2D – депрессия, 3Hy – истерия, 4Pd – психопатия, 5Mf – мужественность – женственность, 6Pa – паранойя, 7Pt – психастения, 8Sc – шизофрения, 9Ma – мания, 0 – интроверсия – экстраверсия.

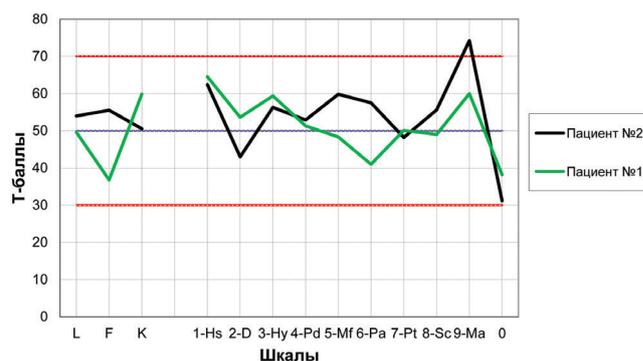


Рис. 3. Усредненные показатели методики многостороннего исследования личности ММИЛ у 2 пациентов с МЛП тяжелой и средней степени

Fig. 3. Averaged indicators of the MMPI in 2 patients with severe and moderate LRI

хронической гипертимной личности с определяющими проявлениями психосоматической ипохондрии.

У пациента № 1, по данным психофизиологического обследования (2003, 2011, 2013), выявляется гипертимный тип личности с умеренным повышением в динамике профиля на девятой шкале (табл. 1, рис. 3). На особенность личности указывает и высокий, растущий в динамике, показатель по шкале К, определяющий поведение в зависимости от социального одобрения и озабоченности своим социальным статусом. На первых трех шкалах (1, 2, 3) имеется вид конверсионной V – это сочетание неприятных физических ощущений с вегетативной тревогой и с преобладанием демонстративных тенденций, направленных на преодоление трудностей, обусловленных состоянием здоровья (шкала 1 и 3). Появление в динамике (2013) пика на 1 и 4 шкале определяет недостаточную способность к интериоризации социальной нормы, т.е. недостаточной способностью воспринимать эту норму как часть собственных установок (сочетание пиков профиля на 4 и 9 шкале). Наличие пиков профи-

ля на 7 шкале и шкалах невротической триады отражают тенденцию к различным вариантам реализации асоциальных установок социально приемлемым путем (рис. 7).

Желание выглядеть в благоприятном свете (шкала L), заинтересованность в создании благоприятного образа своей личности, в социальном положении, в стремлении не привлекать внимания окружающих к своим трудностям и проблемам, сочетается с беспокойством и неуверенностью в адекватном восприятии окружающими.

По данным теста Кеттелла (табл. 2, рис. 5) при снижении интегративности и стеничности поведения (фак-

Таблица 2

Усредненные показатели теста Кеттелла у 2 пациентов с МЛП тяжелой и средней степени

Table 2

Average indicators of the Cattell's 16-Personality Factor Questionnaire (16PF) in 2 patients with severe and moderate LRI

| Название     | Пациент № 2 | Пациент № 1 |
|--------------|-------------|-------------|
| Год рождения | 1962        | 1961        |
| A            | 9,8         | 6           |
| B            | 7,3         | 7,3         |
| C            | 6           | 5           |
| E            | 6,5         | 4,3         |
| F            | 8,5         | 5,3         |
| G            | 5           | 5           |
| H            | 9,3         | 5,3         |
| I            | 6,8         | 5           |
| L            | 4,5         | 6           |
| M            | 4,3         | 5           |
| N            | 6           | 7,7         |
| O            | 5,5         | 5,7         |
| Q1           | 5,3         | 4,7         |
| Q2           | 4,8         | 5,7         |
| Q3           | 7           | 8,7         |
| Q4           | 4,5         | 6           |
| F1           | 3,7         | 5,3         |
| F2           | 9,9         | 5,1         |
| F3           | 4,3         | 5,8         |
| F4           | 4           | 4,6         |

**Примечание:** Шкалы методики: А – эмоциональность, В – интеллект, С – интеграция поведения, Е – доминирование, F – свобода поведения, G – сила или слабость Супер-Эго, Н – склонность к риску, I – реализм – воображение, L – ригидность – гибкость, М – практичность, N – воспитание, O – недовольство ситуацией и положением, Q1 – консерватизм – радикализм, Q2 – самодостаточность, Q3 – сознательный самоконтроль, Q4 – фрустрационное напряжение, F1 – тревога, эмоциональное напряжение, F2 – интроверсия – экстраверсия, F3 – порог фрустрации, F4 – уровень внутренней независимости.

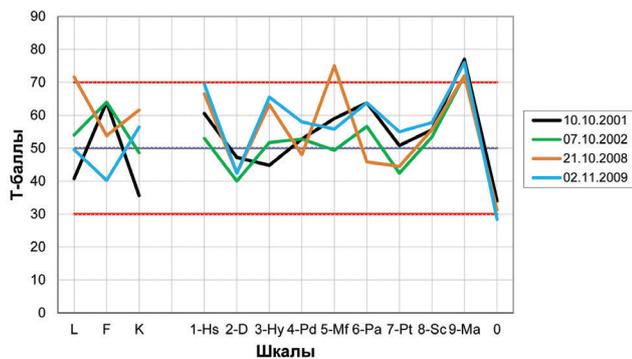


Рис. 4. Показатели методики многостороннего исследования личности ММИЛ у пациента № 2 в динамике

Fig. 4. Indicators of the methodology for the MMPI in patient No. 2 in dynamics

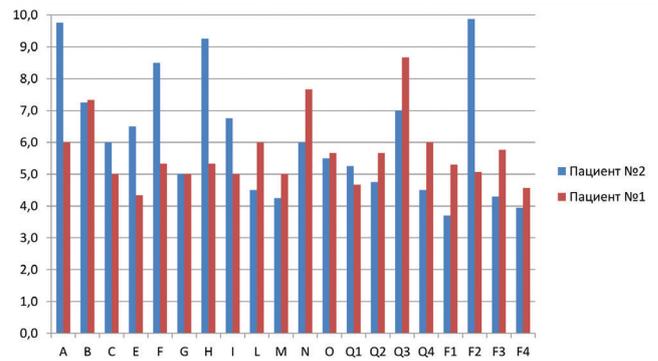


Рис. 5. Усредненные показатели теста Кеттелла у 2 пациентов с МЛП тяжелой и средней степени

Fig. 5. Average indicators of the 16PF in 2 patients with severe and moderate LRI

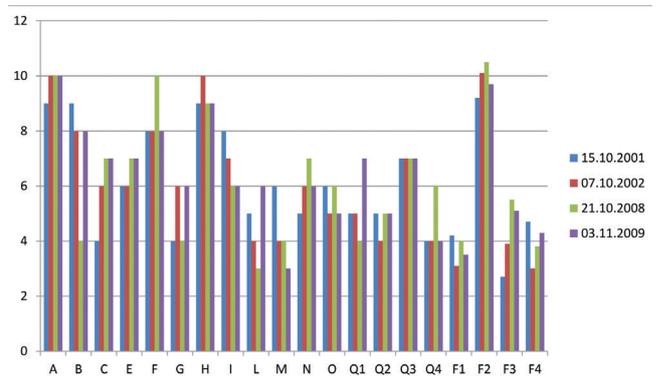


Рис. 6. Показатели теста Кеттелла у пациента № 2 в динамике

Fig. 6. Indicators of the of the 16PF in patient No. 2 in dynamics

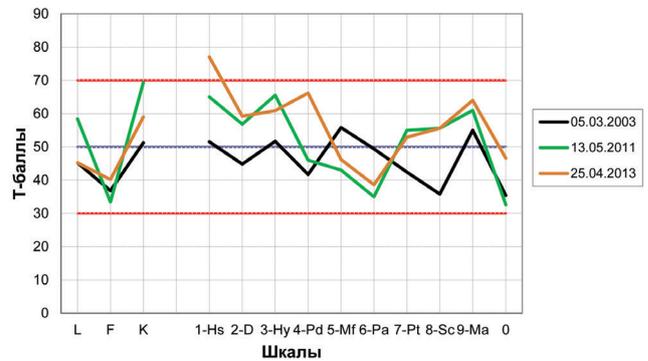


Рис. 7. Показатели методики многостороннего исследования личности ММИЛ у пациента № 1 в динамике

Fig. 7. Indicators of the methodology for the MMPI in patient No. 1 in dynamics

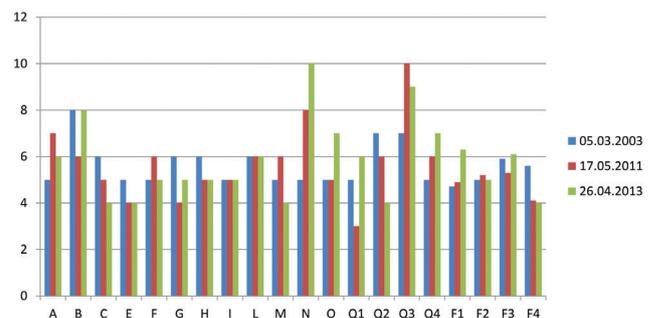


Рис. 8. Показатели теста Кеттелла у пациента № 1 в динамике

Fig. 8. Indicators of the of the 16PF in patient No. 1 in dynamics

тор С–6 и 4 стена) и эмоциональности (фактор А–7 и 6 стен), в динамике сохраняется исходно высокий интеллект (фактор В–8 и 8 стен) и образно – логическое мышление (тест Равена), повышаются воспитанные форм поведения (фактор N–8 и 10), но растет уровень фрустрационной напряженности (фактор Q4–6 и 7) и тревоги (фактор F1–4,7 и 6,4).

Работать в группе не любит, любит работать один (фактор Q2–8 и 6 стен), самостоятельный, самостоятельный, организован, строит поведение с учетом требований окружения (фактор Q3–10 и 9 стен), возможность для контактов достаточная (F2–5 и 5 стен), проявилась предприимчивость и решительность и желание направить свое поведение на слишком явное и очевидное соответственно вторичному фактору (F3–5 и 6,2).

Достаточно высокий интеллект и демонстративность поведения обуславливают хорошую адаптацию к окружению с уверенностью в себе, высокую социальную приспособляемость, стойкость в преодолении трудностей (рис. 8).

### Обсуждение

Продолжительность периодов психической адаптации в виде первичной адаптации, стабильной и адаптационного утомления может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей личности и от влияния среды, предъявляющей повышенные требования к адаптационным механизмам.

Ряд авторов [1–3] рассматривая закономерности психической и психофизиологической адаптации человека подтвердили ранее сформулированные представления о стадийности психической адаптации и выделили три периода: первичной, стабильной адаптации и адаптационного утомления. Установлено, что периоды повышенного риска изменений наблюдаются впервые 3 года пребывания в необычных условиях и в период после 10 лет, минимальные – в периоде 4–10 лет [2]. Удельный вес нарушений психической адаптации различается по срокам пребывания в новых условиях. Такая закономерность отмечается при изучении контингентов лиц, характеризовавшихся возникновением или декомпенсацией невротических или психопатических состояний, а также психосоматической и соматической патологии.

Первый период первичной адаптации был непосредственно связан с изменениями условий, в которых жили и работали пострадавшие. Напряженность адаптационных механизмов и развитие психического стресса в этот период можно объяснить тем, что в связи с инцидентом в воинской части произошло устранение привычного знакомого окружения (Азербайджанская ССР, г. Баку). С одной стороны это изменяет структурированность ситуации, а с другой – снижает эффективность адаптивного поведения, базирующегося на приобретенных в иных

условиях навыках (лечение в клинике ГНЦ Института биофизики – КБ № 6, учеба или работа, жилье, возврат на место жительства в г. Москве, продолжительное наблюдение и лечение). Отношение к работе сложилось по-разному. Так, пациент № 2 получил юридическое образование, инвалид II группы, работает тамадой на свадьбах. Пациент № 1 с 1985 по 1988 год – инвалид 3 группы (заболевание во время службы в армии). Образование среднетехническое. Окончил железнодорожный техникум. С 1988 г. работает электромехаником, автомехаником. Работа связана с вредностью для МЛП рук (масла, бензин, керосин). При последнем обследовании в клинике (2013 года) рекомендовано пройти МСЭК по месту жительства. Собирается заняться предпринимательством.

Первые 10 лет первичной и стабильной адаптации, после перенесенной ОЛБ ушли на лечение, на заботу о маленьких детях, на решение жилищного вопроса для себя и родителей, трудоустройство). У пациентов в этот период наблюдения, часто рецидивировали лучевые язвы и проводились повторные пластические операции (рис. 1, 2). Последовал период адаптационного утомления.

### Заключение

Психофизиологическая оценка личности и актуального психического состояния определила индивидуальные особенности личности у двух пациентов с гипертимным типом психофизиологической адаптации различной степени выраженности, перенесших ОЛБ, местные лучевые поражения тяжелой и крайне тяжелой степени через 30 лет после радиационного инцидента, соответственно.

Значимое повышение профиля на 9 шкале у пациента № 2 выявлялось постоянно, отражая стойкость описанных особенностей личности, характерных для хронически гипертимных личностей. Высокий уровень гипертимной активности вызывает у него перенапряжение психофизиологической адаптации.

Умеренное повышение профиля на 9 шкале и шкале 3 характеризовало пациента № 1 как оптимистичного, энергичного и способного к высокой активности человека, озабоченного своим социальным статусом (высокие показатели по шкале К). Появление в динамике (2013 году) пика на 1 (озабоченность состоянием здоровья) и 4 шкале (эмоциональная напряженность в непосредственном поведении) определяют недостаточную способность к интериоризации социальной нормы, т.е. недостаточную способность воспринимать эту норму как часть собственных установок (сочетание пиков профиля на 4 и 9 шкале). Наличие пиков профиля на 7 шкале и шкалах невротической триады отражают тенденцию реализации асоциальных установок социально приемлемым путем.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения. М.: Издательство «БЕРЕЗИН ФЕЛИКС БОРИСОВИЧ», 2011. 320 с.
2. Соколова Е.Д., Калачев В.Ф., Долныкова А.А. Клинические аспекты нарушений психической адаптации. Психическая адаптация человека в условиях Севера. Владивосток, 1980. С. 77–96.
3. Короленко Ц.П. Психофизиология человека в экстремальных условиях. Л., 1978. 150 с.
4. Изучение последствий ядерных взрывов / Под ред. Бурназяна А.И., Гуськовой А.К. Пер. с англ. М.: Медицина, 1964. 480 с.
5. Суворова Л.А., Галстян И.А., Надежина Н.М., Нугис В.Ю. Онкогематологические заболевания у перенесших острую лучевую болезнь // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008. Т.53, № 5. С. 26–34.
6. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Rep. 12, Part 1 Cancer: 1950–1990 // Radiat. Res. 1996. V.146, No. 1. P. 1–27.

7. Preston D.L., Mabuchi K., Kusumi S., et al. Leukemia Incidence in the Atomic Bomb Survivor Life Span Study, 1950-87. In: Proceed. of Intern. Conference on Radiation Effects and Protection, March 18-20, 1992. Japan Atomic Energy Research. Inst., 1992. P. 103-7.
8. Ichimaru M., Ishimaru T. Review of Thirty Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors. II. Biological effects. D. Leukemia and related disorders // J. Radiat. Res. 1975. No. 16. P. 89-96. DOI: 10.1269/jrr.16.supplement\_89.
9. Roland Wolffl, Rainer Grentzel-Beyme, Inge Schmitz-Feuerhake. High Prevalence of Chronic Lymphocytic Leukemia and B-cell Lymphomas in Nuclear Workers after the Incorporation of Alpha Emitters: Case Report and Review of the Literature: RAD Conference Proceedings. 2018. No. 3. P. 143-148. 2018 ISSN 2466-4626 (online). DOI: 10.21175/RadProc.2018.31www.rad-proceedings.org.

## REFERENCES

1. Berezin F.B., Miroshnikov M.P., Sokolova E.D. *Metodika Mnogostoronnego Issledovaniya Lichnosti. Struktura, Osnovy Interpretatsii, Nekotoryye Oblasti Primeneniya* = Method of Multilateral Study of Personality. Structure, Basis of Interpretation, Some Areas of Application. Moscow Publ., 2011. 320 p. (In Russian).
2. Sokolova E.D., Kalachev V.F., Dolnykova A.A. *Klinicheskiye aspekty narusheniy psikhicheskoy adaptatsii. Psikhicheskaya adaptatsiya cheloveka v usloviyakh Severa* = Clinical Aspects of Mental Adaptation Disorders. Mental Adaptation of a Person in the Conditions of the North. Vladivostok Publ., 1980. P. 77-96 (In Russian).
3. Korolenko C.P. *Psikhoфизиология Cheloveka v Ekstremalnykh Usloviyakh* = Psychophysiology of a Person in Extreme Conditions. Leningrad Publ., 1978. 150 p. (In Russian).
4. Ed. Burnazyan A.I., Guskova A.K. *Izucheniye Posledstviy Yadernykh Vzryvov* = Studying Consequences of Nuclear Explosions. Moscow, Meditsina Publ., 1964; 480 p. (In Russian).
5. Suvorova L.A., Galstyan I.A., Nadezhina N.M., Nugis V.Yu. Oncohematological Diseases in Patients with Acute Radiation Sickness. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety 2008;(5):26-34. Russian.
6. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Rep. 12, Part 1 Cancer: 1950-1990. Radiat. Res. 1996;146;1:1-27.
7. Preston D.L., Mabuchi K., Kusumi S., et al. Leukemia Incidence in the Atomic Bomb Survivor Life Span Study, 1950-87. In: Proceed. of Intern. Conference on Radiation Effects and Protection, March 18-20, 1992. Japan Atomic Energy Research. Inst., 1992. P. 103-107.
8. Ichimaru M., Ishimaru T. Review of Thirty Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors. II. Biological effects. D. Leukemia and related disorders. J. Radiat. Res. 1975;16:89-96. DOI: 10.1269/jrr.16.supplement\_89.
9. Roland Wolffl, Rainer Grentzel-Beyme, Inge Schmitz-Feuerhake. High Prevalence of Chronic Lymphocytic Leukemia and B-cell Lymphomas in Nuclear Workers after the Incorporation of Alpha Emitters. Case Report and Review of the Literature. RAD Conference Proceedings. 2018;3:143-148. 2018 ISSN 2466-4626 (online). DOI: 10.21175/RadProc.2018.31www.rad-proceedings.org.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Поступила:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.

А.И. Горский<sup>1</sup>, М.А. Максюттов<sup>1</sup>, К.А. Туманов<sup>1</sup>, Е.В. Кочергина<sup>1</sup>, В.К. Иванов<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>2</sup>

## РАДИАЦИОННЫЕ РИСКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ НА ЧАЭС (ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ 1996–2018 гг.)

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, Обнинск

<sup>2</sup> НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва

Контактное лицо: А.И. Горский, e-mail: gorski@nrer.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Анализ заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) и среднее время дожития после постановки диагноза заболевания среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

**Материал и методы:** В анализе использованы медико-дозиметрические данные наблюдений, накопленные в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР) за период с 1996 по 2018 гг. Численность когорты наблюдения – 69698 человек. За период наблюдения диагностировано 742 случая заболеваний с документированной дозой облучения, из них 628 случаев имели установленную стадию заболевания. Для оценки радиационного риска заболеваний использован метод максимального правдоподобия в рамках пуассоновской модели. Среднее время дожития рассчитано из соотношения между распространенностью (prevalence) заболеваний и частотой вновь выявленных заболеваний в стационарной популяции (частота заболеваний равна частоте смерти от всех причин).

**Результаты:** Избыточный относительный радиационный риск индукции РПЖ на 1 Гр равен 0,74 (95 % доверительный интервал (ДИ): –0,31; 2,15) и статистически незначим. Стандартизованное отношение заболеваемости среди ликвидаторов и мужского населения РФ в пределах доверительных пределов 95 % не отличается от единицы. Среднее время дожития после выявленного диагноза заболеваний за период с 1996 по 2018 гг. равно 3,5±1,3 года. Сделана оценка зависимости времени дожития от стадии заболевания. Для стадий 1–3 время дожития соответственно равно 3,3±2,9, 3,6±2,3, 4,3±2,7. Время дожития минимально при четвертой стадии заболевания и равно 1,5±0,8 года. Средняя летальность заболевания, отношение числа умерших от РПЖ к числу заболевших, равна 36,8 %, по стадиям 1–4 соответственно равна 20, 16, 37, 74 %. Среднее время дожития в двух дозовых группах до 150 мГр и больше 150 мГр соответственно равно 3,4±1,4 и 3,7±1,7. Нулевая гипотеза о равенстве времен дожития не отклоняется ( $p=0,20$ ).

**Заключение:** Рост заболеваемости РПЖ становится социальной проблемой не только в РФ, но и за рубежом. В данной работе проведен комплексный радиационно-эпидемиологический анализ заболеваемости РПЖ среди ликвидаторов, которые представляют репрезентативную выборку для мужского населения РФ. Связь заболеваемости с дозой облучения за период наблюдения с 1996 по 2018 гг. статистически не значима, хотя значение избыточного относительного риска на единицу дозы положительно. Нельзя исключить, что отсутствие статистической значимости обусловлено ограниченным периодом наблюдения. С другой стороны, наблюдаемое равенство стандартизованного отношения заболеваемости единице, как и близость характеристик двух дозовых групп до 150 мГр и свыше, говорит об отсутствии значительного эффекта облучения. Полученные результаты данного анализа подтверждают необходимость продолжения исследований в рамках данной проблемы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, заболеваемость, ликвидаторы, Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, радиационный риск, среднее время дожития после диагноза, стадия заболевания

**Для цитирования:** Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Иванов В.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Радиационные риски рака предстательной железы среди ликвидаторов последствий на ЧАЭС (период наблюдения 1996–2018 гг.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 25-31. DOI: DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-25-31

DOI: DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-25-31

A.I. Gorski<sup>1</sup>, M.A. Maksioutov<sup>1</sup>, K.A. Tumanov<sup>1</sup>, E.V. Kochergina<sup>1</sup>, V.K. Ivanov<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>2</sup>

## RISK OF PROSTATE CANCER AMONG CHERNOBYL CLEAN-UP WORKERS, 1996-2018

<sup>1</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Contact person: A.I. Gorski, e-mail: gorski@nrer.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** The paper deals with the occurrence of prostate cancer and mean survival time following a diagnosis of the disease among Chernobyl clean-up workers.

**Material and methods:** Clinical and dosimetry data accumulated at the National Radiation and Epidemiological Registry (NRER) during the period from 1996 over 2018 were used for the study. The study cohort consisted of 69,698 men. During the follow-up 742 prostate cancer cases were detected, all patients had radiation dose records, the disease stage was established in 628 patients. To assess radiation risk maximum likelihood approach was used. Mean survival time was evaluated with the use of the relationship between a disease prevalence and newly detected disease cases intensity in a stationary population (diseases intensity is equal to intensity of mortality from all causes).

**Results:** Excess relative risk of prostate cancer induction per 1 Gy was 0.74 (95 % CI: -0.31; 2.15) and it was statistically insignificant. Standardized incidence ratios between clean-up workers and male population of Russia within 95 % confidence limits do not differ from 1.0. Mean survival time after the disease diagnosis within the period from 1996 over 2018 was 3.5±1.3 years. The relationship between a survival time and a disease stage was estimated. Survival time for cases with 1–3 stages 3.3±2.9, 3.6±2.3, 4.3±2.7 years respectively. The less survival time for cases with stage 4 was 1.5±0.8 years. Mean mortality rate, i.e. the ratio of the number of clean-up workers died from prostate cancer to the total number of clean-up workers with diagnosed prostate cancer was 36.8 %, for stages 1–4 it was 20, 16, 37, 74 % respectively. Mean survival time in the groups with doses less than and higher than 150 mGy was 3.4±1.4 and 3.7±1.7, respectively. Presented data confirm the null hypothesis that there is no difference in survival times ( $p=0.20$ ).

**Conclusion:** Increase in prostate cancer incidence becomes the social problem not only in Russia but in other countries as well. The paper presents results of comprehensive radiation epidemiological analysis of prostate cancer incidence in cleanup workers, who constitute the representative sample of the Russian male population. The dose – prostate cancer incidence relationship for the follow-up period from 1996 over 2018 is not statistically significant, although the value of excess relative risk per dose unit is positive. It is not unthinkable that the absence of statistical significance is caused due to limited length of the follow-up period. But at the same time, the fact that observed the standardized incidence ratio is 1.0 and characteristics of two groups with doses  $\geq 150$  mGy are similar, speaks of the lack of a significant radiation effect. The obtained results of the analysis confirm our view of the necessity to continue the study.

**Key words:** prostate cancer, morbidity, Chernobyl clean-up workers (liquidators), National Radiation and Epidemiological Registry, radiation risk, average survival time after diagnosis, tumor stage

**For citation:** Gorski AI, Maksoutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, Ivanov VK, Ivano SA, Kaprin AD. Risk of prostate cancer among Chernobyl clean-up workers, 1996-2018. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):25-31. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-25-31

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. В мире заболеваемость и смертность от этой патологии возрастает. Причины возникновения РПЖ до конца не изучены. К основным, наиболее изученным факторам риска заболевания РПЖ, относятся возраст, расовая принадлежность и наличие наследственных заболеваний (семейный рак). Кроме того, на частоту заболеваний РПЖ может влиять гормональный статус организма, диета, половое поведение, факторы внешней среды и генетические особенности.

Заболеваемость РПЖ в последние годы становится социально значимой проблемой как для отечественной, так и зарубежной медицины. Согласно последним данным [1, 2], в структуре онкологической заболеваемости мужского населения в РФ РПЖ вышел на второе место – 14,5 % после рака легкого – 17,4 %.

В данной работе проведен комплексный анализ заболеваемости РПЖ среди ликвидаторов: оценка радиационных рисков заболеваемости и времени дожития после постановки диагноза данного заболевания для различных стадий заболевания. В анализе использована информация, накопленная в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР) [3] за период с 1996 по 2018 гг.

## Материал и методы

### Описание когорты наблюдения

При формировании когорты наблюдения использованы следующие фильтры:

- пол – мужчины;
- возраст при облучении – 18–70 лет;
- достигнутый возраст – 18–80 лет;
- интервал документированных доз внешнего облучения – 1–700 мГр, средняя доза в когорте – 123,2 мГр;
- год въезда в зону облучения – 1986–1987 гг.;
- год регистрации в НРЭР – до 1991 г.;
- период наблюдения – 1996–2018 гг. Время начала периода наблюдения определено динамикой заболеваемости РПЖ в рассматриваемой когорте.

Численность когорты – 69 698 человек; число случаев РПЖ – 742; число случаев с известной стадией заболевания – 628.

В когорте наблюдения доля РПЖ от всех солидных раков составляет 10 %.

Все случаи РПЖ, выявленные в исследуемой когорте, были распределены по основному прогностическому признаку – стадии опухолевого процесса на момент установления диагноза. Как известно, по степени распространения новообразований в России утверждено деление злокачественных опухолей на четыре стадии [4]. При клинической классификации все основные параметры злокачественного новообразования (размер первичной опухоли, прорастание в окружающие органы, наличие регионарных и отдаленных метастазов) рассматривают в совокупности. Выделяют четыре стадии заболевания:

I стадия – опухоль локализована, занимает ограниченный участок, не прорастает стенку органа, метастазы отсутствуют.

II стадия – опухоль умеренных размеров, не распространяется за пределы органа (ограничена одним или двумя слоями стенки органа), возможны одиночные метастазы в регионарные лимфатические узлы.

III стадия – опухоль больших размеров, с распадом, прорастает всю стенку органа или опухоль меньших размеров с множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы.

IV стадия – прорастание опухоли в окружающие органы, в том числе не удаляемые (аорта, полая вена и т.д.), или любая опухоль с отдаленными метастазами.

Также существует стадия 0 – преинвазивная карцинома – начальная стадия рака, при которой в патологически измененном участке ткани имеются изолированные раковые клетки или их скопления.

Клиническая классификация позволяет оценить основные параметры опухоли и сравнить опухоли разных органов. Независимо от локализации опухоли, понятно, что чем выше стадия, тем хуже прогноз.

Основные результаты описательного описания когорты приведены на рис. 1, 2. На рис. 1 приведена динамика во времени случаев РПЖ и грубого показателя заболеваемости (отношение числа случаев к количеству человеко-лет наблюдения за весь период наблюдения). Из рисунка следует, что первые случаи заболеваний выявлены в 1994 г. Показатель заболеваемости заметно увеличивается во времени.

На рис. 2 приведено распределение случаев заболеваний и показателя заболеваемости в зависимости от возраста на момент установки диагноза. Показатель максимален для возраста свыше 70 лет и составляет, примерно, 400 случаев на 100 тыс. человек.

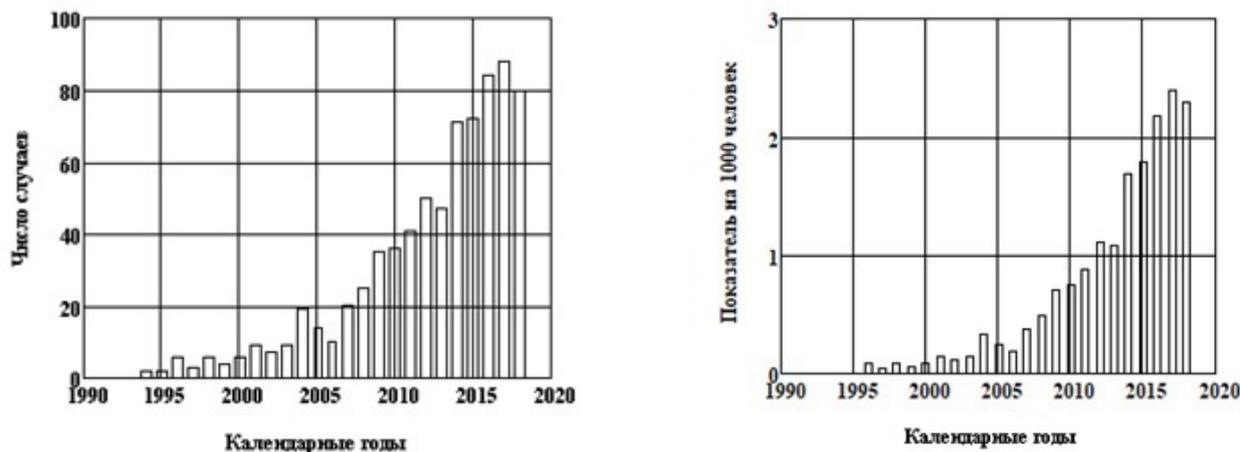


Рис. 1. Динамика случаев и показателя заболеваемости РПЖ  
 Fig.1. Dynamics of prostate cancer cases of PCa and incidence rate

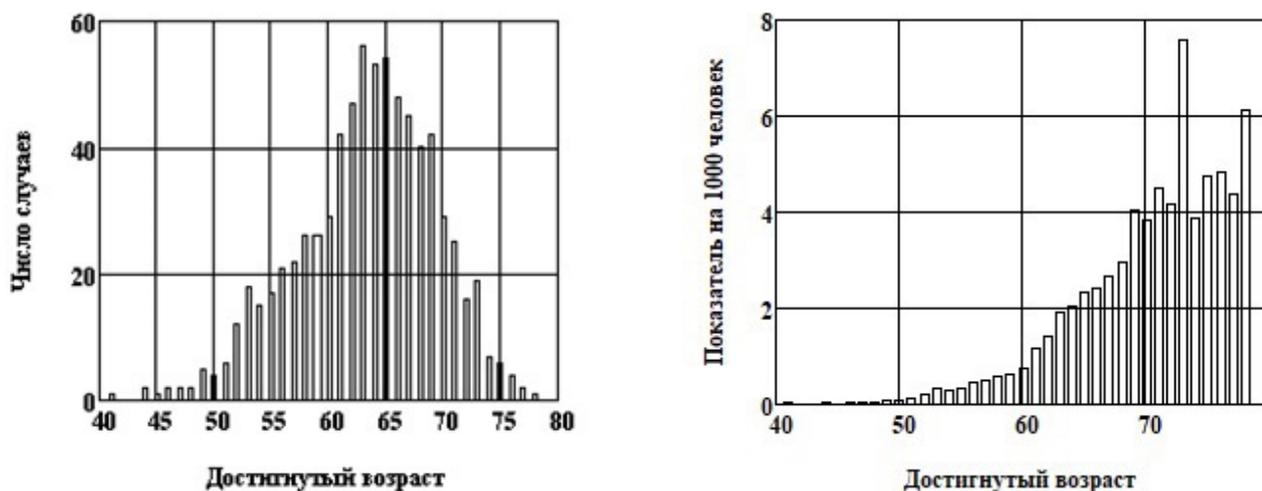


Рис. 2. Распределение случаев и показателя заболеваемости РПЖ по возрасту на момент установки диагноза  
 Fig.2. Distribution of cases and incidence rate of PCa by age at diagnosis

Такая динамика случаев заболеваний объясняется тем, что РПЖ является вяло текущим заболеванием, и когорта ликвидаторов на момент облучения (1986–1987 гг.) была сравнительно молода (средний возраст 34 года), а РПЖ редко встречается у мужчин в возрасте меньше 40–45 лет.

**Статистический метод анализа**

Для оценки радиационного риска РПЖ использован метод максимального правдоподобия. Процесс онкологической заболеваемости рассматривался как нестационарный пуассоновский процесс.

Наблюдаемая онкологическая заболеваемость в рассматриваемой когорте формируется двумя основными процессами: спонтанной заболеваемостью, которая свойственна необлученной популяции, и радиационно-индуцированными раками. Эти процессы представим линейной моделью относительного риска.

В рамках принятой модели выражение для интенсивности заболеваемости в возрасте  $g_i+k$ , в момент времени  $k$ , представим в виде [5] или в отечественной публикации [6]:

$$\lambda_{g_i+k} = \lambda_{g_i+k}^0 \cdot (1 + S(f + k - a_i - T) \cdot \beta \cdot d_i), \quad (1)$$

где  $g_i$  – возраст при облучении  $i$ -го члена когорты;  $\lambda_{g_i+k}^0$  – частота спонтанных заболеваний в возрасте  $g_i+k$ ;  $S(x)$  – логистическая функция, равная нулю при  $x \leq T$ , и равная 1 при  $x \geq T+1$ ;  $f$  – начало периода наблюдения за когортой;  $a_i$  – год въезда в зону облучения;  $d_i$  – доза облучения для  $i$ -го члена когорты;  $\beta$  – представляет собой избыточный относительный риск на единицу дозы (угловой коэффициент зависимости доза–эффект);  $T$  – латентный период в годах ( $T \geq 0$ );  $x_i = f + k - a_i - T$ .

Первое слагаемое в (1) после раскрытия скобок в модели представляет спонтанную заболеваемость, второе – радиогенные раки. Если текущее время, прошедшее с момента начала облучения  $x_i > T$ , превысит латентный период, то радиационный компонент выражения (1) отличен от нуля и равен 0 в противном случае.

В общем виде искомыми параметрами модели (1) являются коэффициенты  $\beta$  и  $T$ . Логарифм функции правдоподобия примет вид [5, 6]:

$$F(\beta, T) = \sum_{j=1}^m \ln(\lambda_{g_j+t_j}^0) + \sum_{j=1}^m \ln(1 + S(x_j) \cdot \beta \cdot d_j) - m, \quad (2)$$

где  $m$  – число случаев заболеваний.

Дифференцируя (2) по параметрам  $\beta$  и  $T$ , получим систему уравнений, из численного решения которой определим искомые параметры и доверительные пределы [5, 6].

Согласно рис. 1, первая информация о заболеваниях РПЖ в когорте появилась после 1993 г., то есть период времени после облучения составил более 7 лет, поэтому за начало периода наблюдения выбран 1996 г., который соответствовал принятому в мировой практике латентному периоду для солидных раков 10 лет.

Одним из важных показателей в стратегии развития практического здравоохранения при профилактике социально значимых заболеваний, которым становится РПЖ, является средняя продолжительность жизни после установления диагноза онкологического заболевания. Для оценки средней продолжительности жизни в рассматриваемой когорте ликвидаторов использован подход [7], корректный в стационарных популяциях.

Для стационарной популяции частота (показатель заболеваемости) вновь выявленных хронических заболеваний равна частоте (показателю) смертности больных от всех причин, то есть численность больных стабильна во времени.

Распространенность в стационарной популяции  $Pr$  будет равна:

$$Pr \approx \frac{P}{N} \approx I \cdot D, \quad (3)$$

где  $P$  – число больных;  $N$  – численность популяции;  $I$  – частота (incidence) впервые выявленных заболеваний в стационарной популяции;  $D$  – равно среднему времени дожития после установления диагноза заболевания.

Распространенность в когорте ликвидаторов рассчитывалась как разность кумулятивного числа заболеваний (РПЖ) и кумулятивного числа случаев смерти среди заболевших (РПЖ) от всех причин, деленная на численность когорты в момент времени  $t$ :

$$Pr(t) = \frac{\int_{t_0}^t nm(\tau) \cdot d\tau - \int_{t_0}^t nd(\tau) \cdot d\tau}{n(t)}, \quad (4)$$

где  $nm(\tau)$  – число заболеваний РПЖ;  $nd(\tau)$  – число смертей от всех причин среди больных РПЖ в момент времени  $\tau$ ;  $t_0$  – время начала наблюдения;  $n(t)$  – численность популяции в момент времени  $t$ .

Доза облучения ликвидаторов может быть дополнительным канцерогенным фактором, влияющим, например, на сокращение времени жизни после выявления рака на различных стадиях, поэтому рассмотрена зависимость времени дожития у больных РПЖ ликвидаторов от дозы облучения. Все ликвидаторы были разделены на две дозовые группы: группа 1 – до 150 мГр включительно, группа 2 – с дозой свыше 150 мГр.

Возрастные распределения в дозовых группах не отличаются. Для проверки нулевой гипотезы использован критерий хи-квадрат. Для проверки значимости отличия двух средних времен дожития в дозовых группах использован  $t$ -критерий [8].

Для сравнения динамики заболеваемости в когорте ликвидаторов и мужского населения РФ использовано стандартизованное отношение заболеваемости (standardized incidence ratio) SIR. Доверительные пределы для SIR рассчитаны согласно [9].

Для расчета ожидаемого числа случаев заболеваний использована аппроксимация национальной статистики РФ по онкологической заболеваемости [1, 2] по времени и возрасту двумерными сплайнами, представленная на рис. 3.

Из рис. 3 следует, что показатель заболеваемости в интервале возраста 65–80 лет увеличивается во времени. Максимум показателя наблюдается в интервале возраста 67–78 лет в 2017–2018 гг.

**Результаты**

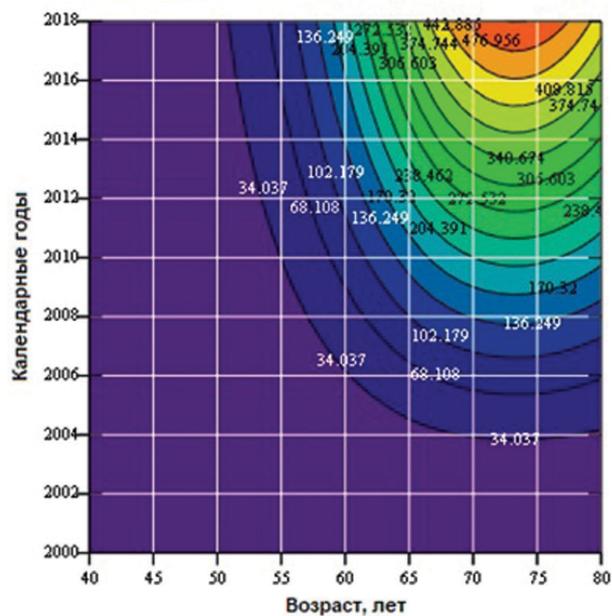


Рис. 3. Карта изолиний показателя заболеваемости РПЖ в РФ (на 100 000 человек) по времени и возрасту  
Fig. 3. Map of isolines of the incidence rate of PCa in the Russian Federation (per 100,000 men) by time and age

В результате проведенного анализа была получена оценка избыточного относительного риска на 1 Гр равная 0,74 (95 %-ный ДИ: –0,31; 2,15). Относительный риск заболевания среди облученных ликвидаторов vs условно необлученных (дозовая группа до 150 мГр) согласно модели (1) равен  $1+0,74 \cdot 0,13=1,1$ , то есть заболеваемость РПЖ среди облученных ликвидаторов на 10 % больше, чем среди условно необлученных (первая дозовая группа). При этом необходимо учитывать, что так как нижняя доверительная граница оценки избыточного относительного риска ниже нулевого значения, значит полученная оценка не является статистически значимой.

На рис. 4 приведено значение стандартизованного отношения заболеваемости SIR в зависимости от календарного времени. После 2010 г. значение SIR в пределах доверительных пределов 95 % (контурные линии) совпадает с единицей, это означает, что заболеваемость ликвидаторов совпадает с стандартизованной по возрасту заболеваемостью РПЖ для мужского населения РФ.

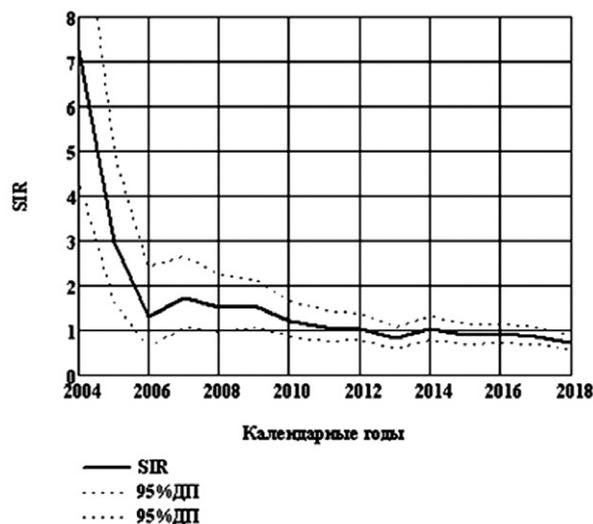


Рис. 4. Динамика SIR по календарным годам  
Fig. 4. SIR dynamics by calendar years

Как было указано в разделе «Статистический метод анализа», использованная методика оценки среднего времени дожития корректна при стабильности отношения частоты заболеваний к частоте смерти от всех причин. На рис. 5 приведена динамика этого отношения во времени, откуда следует, что это отношение в основном стабильно во времени.

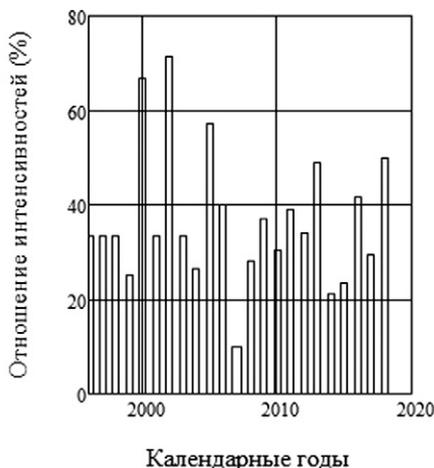


Рис. 5. Отношение частоты смертей от РПЖ к частоте заболеваний РПЖ  
Fig.5. Ratio of PCa death intensity to PCa disease intensity

Динамика среднего времени дожития представлена на рис. 6. Как видно из рисунка, время дожития растет во времени. Среднее время дожития за период с 1996 по 2018 гг. равно  $3,5 \pm 1,2$  года, средний возраст на момент выявления заболевания – 63,4 года.



Рис. 6. Динамика времени дожития  
Fig.6. Dynamics of survival time

Выживаемость и среднее время дожития зависят от стадии онкологического заболевания. В когорте у 628 человек была установлена стадия заболевания РПЖ. На рис. 7 приведена годовая динамика кумулятивной заболеваемости для разных стадий заболевания, нормированная на полное число случаев в каждом году. Из рисунка следует, что доля заболеваний третьей и четвертой стадией уменьшается во времени после 2010 г., доля второй стадии увеличивается, а первой остается приблизительно постоянной.

Распределение заболеваний РПЖ и среднее время дожития по стадиям заболеваний представлено в табл. 1.

В первых двух строках таблицы приведены значения грубого показателя заболеваемости и смертности, которые определены как отношение числа случаев за период наблюдения к

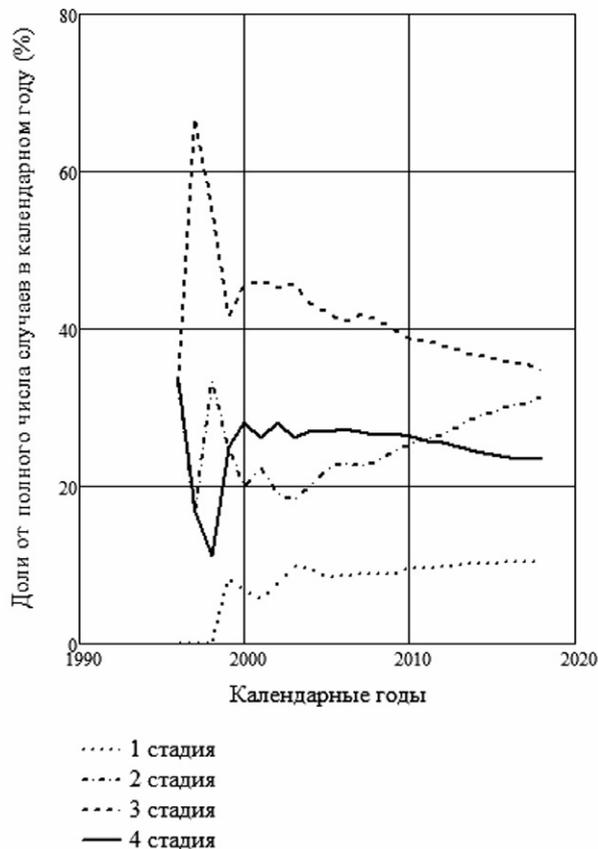


Рис. 7. Доли от полного числа случаев в календарном году  
Fig.7. Parts of the total number of cases in the calendar year

числу человеко-лет наблюдения. Максимальное число случаев заболеваний (доля) имеют 2-ю и 3-ю стадию. Время дожития при стадиях 1–3 в пределах погрешности эквивалентны. В последней строке приведены значения летальности заболевания, которая определена как отношение числа случаев смерти от РПЖ к числу заболеваний.

Таблица 1  
Эпидемиологические характеристики случаев заболеваний при различных стадиях  
Table 1  
Epidemiological characteristics of disease cases at different stages

| Показатель                                     | Стадия заболевания  |                     |                      |                     |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|  | 1                   | 2                   | 3                    | 4                   |
| Грубый показатель смертности                   | $4,1 \cdot 10^{-6}$ | $1,5 \cdot 10^{-5}$ | $3,4 \cdot 10^{-5}$  | $7,0 \cdot 10^{-5}$ |
| Грубый показатель заболеваемости               | $5,8 \cdot 10^{-5}$ | $2,0 \cdot 10^{-4}$ | $1,47 \cdot 10^{-4}$ | $1,0 \cdot 10^{-4}$ |
| Доля, %  | 11,3                | 39,6                | 28,5                 | 20,5                |
| Среднее время дожития, годы                    | $3,3 \pm 2,9$       | $3,5 \pm 2,3$       | $4,3 \pm 2,7$        | $1,5 \pm 0,8$       |
| Средний возраст при установлении диагноза, лет | 63,4                | 63,9                | 62,9                 | 62,3                |
| Средняя доза у случаев заболеваний, мГр        | 121,0               | 130,4               | 130,4                | 128,6               |
| Летальность, %                                 | 14,8                | 8,2                 | 35,6                 | 67,2                |

На рис. 8 приведена динамика летальности при различных стадиях. Для стадий 1, 4 летальность постоянна во времени, для стадий 2, 3 в последние годы наблюдается рост летальности. Пунктирной линией показаны кривые, сглаженные методом скользящего среднего с окном усреднения 5 лет.

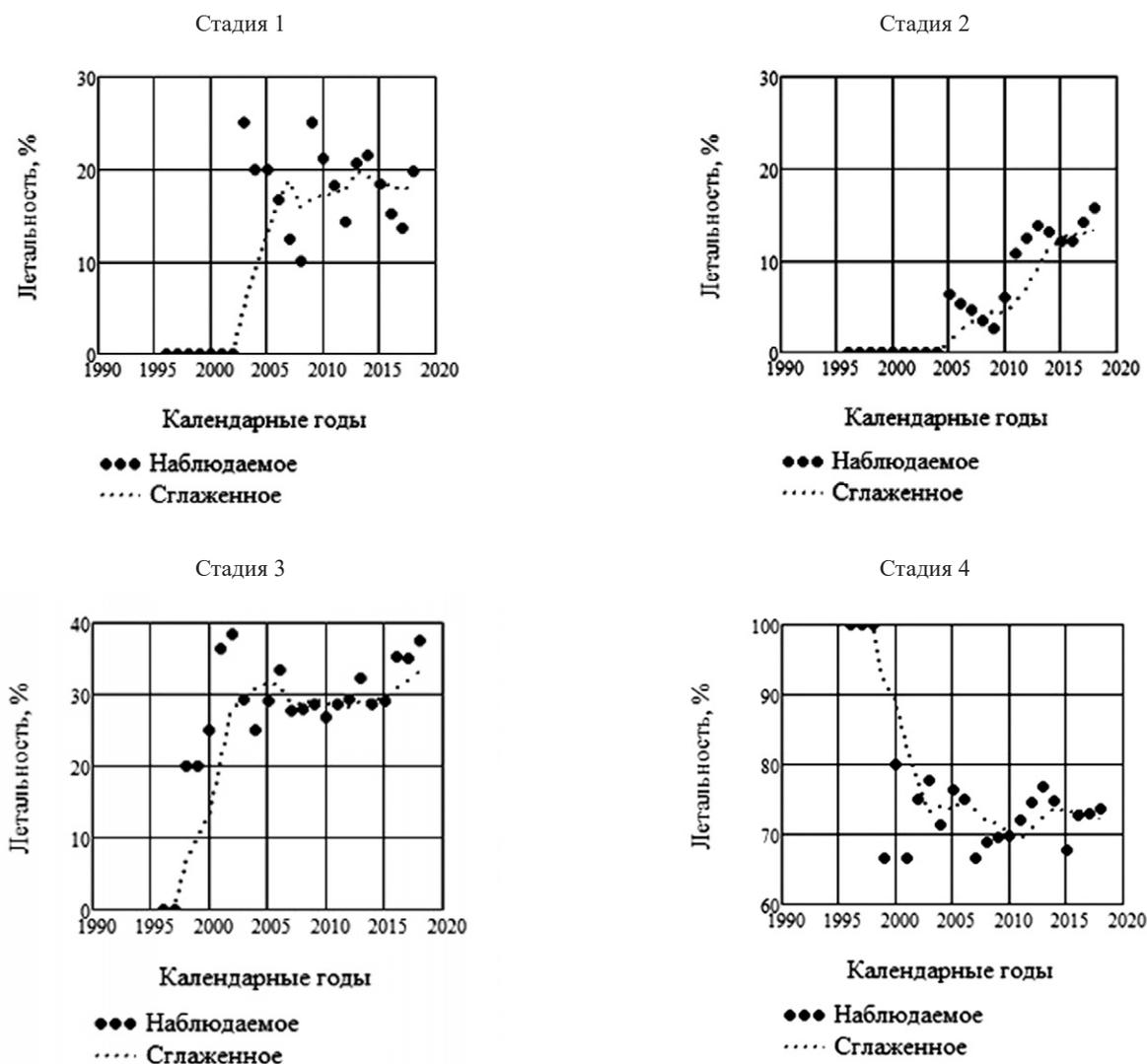


Рис. 8. Динамика летальности при различных стадиях заболевания РПЖ  
 Fig. 8. Lethality dynamics in different stages of PCa disease

Как было отмечено, радиационный фактор может влиять на заболеваемость и смертность от РПЖ. В табл. 2 представлены основные характеристики дозовых групп за период наблюдения.

Как следует из табл. 2, показатели заболеваемости и смертности близки в обеих дозовых группах. Нулевая гипотеза о равенстве средних времен дожития в группах не отвергается ( $p = 0,20$ ).

Таблица 2  
 Основные характеристики дозовых групп  
 Table 2  
 Main characteristics of dose groups

| Показатель                                  | Дозовая группа, мГр |                     |
|---|---------------------|---------------------|
|   | ≤ 150               | > 150               |
| Численность групп                           | 42983               | 26715               |
| Средняя доза, мГр                           | 68,7                | 213,5               |
| Средний возраст заболевших, лет             | 63,2                | 63,5                |
| Грубый показатель смертности от всех причин | $1,4 \cdot 10^{-4}$ | $1,5 \cdot 10^{-4}$ |
| Грубый показатель заболеваемости            | $5,9 \cdot 10^{-4}$ | $6,4 \cdot 10^{-4}$ |
| Среднее время дожития, годы                 | $3,4 \pm 1,4$       | $3,7 \pm 1,7$       |
| Летальность заболевания, %                  | 40,0                | 32,1                |
| Время дожития в 2018 г., лет                | 6,2                 | 5,7                 |

**Обсуждение**

Рост заболеваемости раком предстательной железы становится социальной проблемой не только в РФ, но и за рубежом. В данной работе проведен комплексный радиационно-эпидемиологический анализ заболеваемости раком предстательной железы среди ликвидаторов, которые представляют репрезентативную выборку для мужского населения РФ.

Следует отметить некоторое отличие данного исследования от обычного радиационно-эпидемиологического анализа заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, проводимых в рамках НРЭР, так как в отличие от большинства локализаций солидных раков первые случаи заболеваний РПЖ диагностированы спустя лишь 8–10 лет после облучения.

В настоящей работе получены оценки: радиационного риска индукции РПЖ, времени дожития после установленного диагноза заболевания, динамики летальности заболевания. Исследована зависимость этих показателей от стадии заболевания.

Связь заболеваемости с дозой облучения за период наблюдения с 1996 по 2018 г. статистически не значима, хотя значение избыточного относительного риска на единицу дозы положительно. Нельзя исключить, что отсутствие статистической значимости обусловлено ограниченным периодом наблюдения. С другой стороны, наблюдаемое равенство стандартизованного отношения заболеваемости единице, как и близость характеристик двух дозовых групп до 150 мГр и свыше, говорит об отсутствии значительного эффекта облучения.

Одной из основных характеристик, отражающих эффективность диагностики и лечения, является средняя продолжительность жизни после установления диагноза. Средняя продолжительность жизни в когорте увеличивается во времени, что можно объяснить улучшением ранней диагностики и методов лечения заболевания. Нельзя исключить и влияние естественного отбора, который проявляется в замкнутых популяциях. Следует отметить, что максимальная продолжительность жизни после диагноза наблюдается для третьей стадии заболевания (4,3±2,7), данный эффект может быть связан с использованной системой классификации заболеваний. С другой стороны, подобный эффект не наблюдался в исследовании [10], где использована та же система классификации и рассматривались все солидные раки и продолжительность жизни уменьшалась с увеличением стадии заболевания.

Летальность заболевания, определенная как отношение смертности к заболеваемости, также является важной характеристикой качества диагностики и методов лечения. Средняя летальность в когорте за период наблюдения равна 36,8 %. Минимальная летальность отмечена для второй стадии (8,2 %) и максимальная – для четвертой стадии (67,2 %).

## Выводы

1. Статистически значимая связь заболеваемости РПЖ с дозой облучения ликвидаторов за период с 1996 по 2018 гг. не установлена. Избыточный относительный риск на дозу 1 Гр равен 0,74 (95 %-ный ДИ: –0,31; 2,15).
2. Среднее время дожития после установления диагноза за период наблюдения равно 3,5±1,3 года и возрастает во времени. В период с 2013 по 2018 гг. время дожития примерно равно 5 лет. Увеличение времени дожития может быть связано с улучшением качества диагностики и лечения. Нельзя исключить и влияние естественного отбора в замкнутых популяциях.
3. Заболеваемость в когорте ликвидаторов в пределах 95 %-ых доверительных пределов совпадает с стандартизированной по возрасту заболеваемостью мужского населения России, стандартизованное отношение заболеваемости РПЖ равно единице.
4. Средняя летальность заболевания, определенная как доля умерших от заболевших РПЖ, за период наблюдения равна 36,8 %. Летальность по стадиям заболевания 1–4 соответственно равна 14,8; 8,2; 35,6 и 67,2 %.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР // Онкоурология. 2019. Т.15, № 2. С. 15–24.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с.
3. Иванов В.К., Максюттов М.А., Туманов К.А. и др. 35-летний опыт функционирования НРЭР как государственной информационной системы мониторинга радиологических последствий чернобыльской катастрофы // Радиация и риск. 2021. Т.30, № 1. С. 7–39.
4. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Собина Л.Х. и др.; пер. с англ. Щеголева А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. М.: Логосфера, 2011. 304 с.
5. Ivanov V.K., Gorskiy A.I., Kashcheev V.V., et al. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers // Radiat. Environ. Biophys. 2009. V.48, № 3. P. 247–252.
6. Горский А.И., Кашчев В.В., Туманов К.А. Латентный период индукции радиогенных солидных раков в когорте ликвидаторов // Радиация и риск. 2008. Т.17, № 2. С. 30–38.
7. Rothman K.J., Greenland S., Lash T.L. Modern Epidemiology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 758 p.
8. Справочник по прикладной статистике / Под ред. Ллойда Э., Ледермана У.; пер. Тюрина Ю.Н. М.: Финансы и статистика, 1989. 508 с.
9. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. V.2. IARC Scientific Publication No 82. Lyon: IARC, 1987.
10. Gorskiy A.I., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., et al. Impact of the Radiation Factor on Mean Survival Time for Chernobyl Clean-up Workers with Solid Cancer // Biology Bulletin. 2019. V.46, No. 11. P. 1530–1537.

## REFERENCES

1. Aksel YE.M., Matveyev V.B. Statistics of Malignant Tumors of Urinary and Male Urogenital Organs in Russia and the Countries of the Former USSR. *Onkourologiya* = Cancer Urology. 2019;15;2:15–24. (In Russian).
2. Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2018 Godu (Zabolevayemost i Smertnost)* = Malignant Tumors in Russia in 2018 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2019. 250 p. (In Russian).
3. Ivanov V.K., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., et al. 35-Year Experience in the Functioning of the National Radiation and Epidemiological Registry as a State Information System for Monitoring the Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i risk* = Radiation and Risk. 2021;30;1:7–39. (In Russian).
4. Ed. Sobin L.Kh., et al. TNM. *Klassifikatsiya Zlokachestvennykh Opukholey* = TNM. Classification of Malignant Tumors. Moscow, Logosfera Publ., 2011. 304 p. (In Russian).
5. Ivanov V.K., Gorskiy A.I., Kashcheev V.V., et al. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers. *Radiat. Environ. Biophys.* 2009;48;3:247–252.
6. Gorskiy A.I., Kashcheev V.V., Tumanov K.A. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers. *Radiatsiya i risk* = Radiation and Risk. 2008;17;2:30–38. (In Russian).
7. Rothman K.J., Greenland S., Lash T.L. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 758 p.
8. Ed. Lloyd E., Lederman U. *Handbook of Applied Statistics*. Moscow, Finances and Statistics Publ., 1989. 508 p. (In Russian).
9. Breslow N.E., Day N.E. *Statistical Methods in Cancer Research*. V.2. IARC Scientific Publication No 82. Lyon, IARC, 1987.
10. Gorskiy A.I., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., et al. Impact of the Radiation Factor on Mean Survival Time for Chernobyl Clean-up Workers with Solid Cancer. *Biology Bulletin*. 2019;46;11:1530–1537.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.

Ю.Н. Ильюшенкова, Ж.Ж. Анашбаев, Е.В. Попов, С.И. Сазонова

## ПРОБЛЕМЫ СЦИНТИГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Научно-исследовательский институт кардиологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

Контактное лицо: Юлия Николаевна Ильюшенкова, e-mail: biofizik85@mail.ru

### РЕФЕРАТ

Представленный обзор литературы посвящён вопросам топической диагностики воспалительных заболеваний миокарда, проблемам, возникающим на этапах сбора первичных данных, обработки и интерпретации результатов, а также способам их решения. В работе охарактеризованы основные принципы индикации очаговых патологических включений радиофармпрепаратов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и актуальные подходы, используемые в мировой практике для устранения двигательных и дыхательных артефактов, влияющих на диагностическую эффективность молекулярной визуализации. Поиск литературы был выполнен с помощью электронных библиографических баз данных, таких как, PubMed, E-library, Medline, GoogleScholar.

**Ключевые слова:** воспаление, сцинтиграфия, коррекция движения, коррекция дыхания, ОФЭКТ/КТ, миокардит

**Для цитирования:** Ильюшенкова Ю.Н., Анашбаев Ж.Ж., Попов Е.В., Сазонова С.И. Проблемы сцинтиграфической диагностики воспалительного поражения сердца и способы их устранения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 32-37. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-32-37

## PROBLEMS OF SCINTIGRAPHIC DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY HEART DISEASE AND METHODS OF THEIR CORRECTION

I.N. Ilyushenkova, Zh.Zh. Anashbaev, E.V. Popov, S.I. Sazonova

Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: I.N. Ilyushenkova, e-mail: biofizik85@mail.ru

### ABSTRACT

The present review is devoted to the issues of topical diagnostics of inflammatory myocardial diseases, problems that arise at the stages of primary data collection, processing and interpretation of results, as well as ways to solve them. The paper describes the basic principles of indication of focal pathological inclusions of radiopharmaceuticals by single-photon emission computed tomography and current approaches used in world practice to eliminate motor and respiratory artifacts that affect the diagnostic effectiveness of molecular imaging. Literature search was performed using electronic bibliographic databases, such as PubMed, E-library, Medline, GoogleScholar.

**Keywords:** inflammation, scintigraphy, motion correction, respiratory correction, SPECT/CT, myocarditis.

**For citation:** Ilyushenkova IN, Anashbaev ZhZh, Popov EV, Sazonova SI. Problems of scintigraphic diagnosis of inflammatory heart disease and methods of their correction. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):32-37. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-32-37

Воспалительные заболевания сердца до сих пор остаются одной из наиболее трудно решаемых клинических проблем в современной кардиологии в силу неспецифической и весьма вариабельной симптоматики, что требует интеграции клинических данных, лучевых методов визуализации и гистологической оценки эндомиокарда [1, 2]. Использование методов радионуклидной индикации воспаления позволяет неинвазивно и с высокой специфичностью выявить очаг воспаления, оценить активность заболевания, а также осуществлять контроль эффективности лечения [3]. Вместе с тем, используя их в качестве моноисследования, достоверно определить расположение воспалительных очагов в органах средостения крайне затруднительно. В фантомных исследованиях было показано, что радиоактивность крови в полостях левого и правого желудочков «перекрывает» локальные включения радиофармпрепарата

(РФП) в миокард средней и слабой интенсивности. Кроме того, используемые в молекулярной визуализации РФП, тропные к воспалению и повреждению способны фиксироваться в костных структурах средостения, создавая проекционные артефакты в исследуемой зоне. В связи с этим практически невозможно провести топическую диагностику очаговых включений РФП в сердце и сосудистых структурах без дополнительного совмещения сцинтиграмм с изображениями анатомических контуров сердца [4].

Впервые локализация очаговых патологических накоплений радиоиндикаторов стала возможной благодаря использованию двуизотопного метода. В 1989 г. Kitahara K. et al использовали  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфат и  $^{201}\text{Tl}$ -хлорид с целью диагностики острого миокардита [5]. Первый РФП использовался для визуализации воспаления, а второй – для оценки повреждения миокарда. Наложение

полученных изображений друг на друга позволило четко определить пространственное расположение и протяженность включения  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде левого желудочка, что соответствовало, по мнению автора, воспалительному процессу. Позднее Ando H. et al применили двуизотопный метод у пациентов с острым инфарктом миокарда. Однако изображения не совмещались, а анализировались отдельно. Автор отметил существенное снижение качества изображений  $^{201}\text{Tl}$  после введения  $^{99m}\text{Tc}$ , что может привести к неправильному анализу визуальных данных и ошибкам в определении размеров инфаркта и жизнеспособности миокарда. Причиной этому являются схожие энергетические характеристики гамма-излучения радионуклидов  $^{99m}\text{Tc}$  и  $^{201}\text{Tl}$  [6]. Поэтому для корректной регистрации необходимо выдерживать интервал между введениями РФП не менее суток.

Однако это не единственный недостаток использования двуизотопного метода. Известно, что  $^{201}\text{Tl}$  является долгоживущим нуклидом, что существенно повышает лучевую нагрузку на пациента. Кроме того, он является циклотронным гамма-излучателем, дорогостоящим и доступным только для крупных медицинских центров. По этой причине Фадеев Н.П. разработал методику совмещения функциональных и анатомических изображений, где  $^{201}\text{Tl}$ -хлорид был заменен на  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил<sup>1</sup>. Такой подход оказался более оправданным не только из экономических соображений, но и технических. Однако, согласно методике, запись скинтиграфических изображений должна проводиться при неизменном положении пациента под детектором Гамма-камеры через 10 мин после введения  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила и могла использоваться только для определения анатомических контуров миокарда с целью определения расположения очага воспаления, что не позволяло получить дополнительную информацию о состоянии микроциркуляторного русла. Дело в том, что оптимальное время для проведения перфузионной скинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом составляет 1–2 часа [7]. Для точного совмещения изображений по трем плоскостям было необходимо, чтобы запись изображений проводилась на одном и том же уровне сканирования. В этом случае время нахождения пациента под гамма-камерой значительно увеличилось и составило бы около 2-х ч.

Данная методика была усовершенствована Сазоновой С.И. с соавт<sup>2</sup> [8], которая предложила использовать двухдневный протокол исследования с использованием радиоактивных меток для совмещения изображений, что позволило проводить 2 полноценных скинтиграфических исследования без увеличения диагностического времени. Также появилась возможность оценки перфузии миокарда на фоне стресс-теста или в состоянии функционального покоя. Дополнительно перфузионную скинтиграфию возможно регистрировать в ЭКГ-синхронизированном режиме и оценить сократительную способность миокарда. Новый подход позволил сократить время обследования пациента и снизить себестоимость исследования, получить более полную информацию о состоянии миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также повысить диагностическую эффективность выявления очаговых поражений миокарда [9].

Несмотря на доказанную эффективность [9], представленные комплексные методы радионуклидной

<sup>1</sup> Способ топической диагностики воспалительных заболеваний сердца. Пат. 2136218 Рос Федерация. №98112348/14 / Фадеев Н.П.; заявл. 08.07.98; опубл. 10.09.99.

<sup>2</sup> Способ диагностики миокардита. Пат. 2508051 Рос Федерация. № 2013107807/14 / Сазонова С.И.; заявл. 21.02.13; опубл. 27.02.14, Бюл. № 6. 8 с.

диагностики миокардита являются многоэтапными, включают применение двух РФП и не позволяют точно оценить анатомическую принадлежность выявленных очагов накопления индикатора, находящихся вне контуров ЛЖ. В частности за пределами сканирования остаются правый желудочек (ПЖ), предсердия, клапанные структуры и крупные сосуды средостения. Перечисленных недостатков можно избежать путем применения гибридных систем, сочетающих в себе 2 модальности.

С момента внедрения в клиническую практику первого гибридного ОФЭКТ/КТ-сканера [10] скинтиграфическая диагностика, основанная на функциональной интерпретации изображений, повысила свой диагностический потенциал за счет возможности дополнительной оценки структурно-анатомических изменений в исследуемой области. Также добавление КТ повысило диагностическую точность, специфичность и положительную прогностическую ценность исследований ядерной медицины. К сожалению, на сегодняшний день гибридные ОФЭКТ-системы ограничены интеграцией только рентгеновской трубки, чего нельзя сказать про позитронно-эмиссионную визуализацию, для которой существуют системы, совместимые с компьютерной томографией и магнитно-резонансной томографией. Это связано с техническими трудностями разработки МРТ-совместимого оборудования и необходимостью создания компактного модуля гамма-детекции для ОФЭКТ [11]. Кроме того, запись ОФЭКТ- и КТ-изображений возможна только в последовательном режиме опять же, из-за конструктивных особенностей системы [12].

В настоящее время ОФЭКТ/КТ-системы активно используются для диагностики заболеваний различных органов и систем [13, 14], в том числе у больных кардиологического и кардиохирургического профиля [15–17]. Показана эффективность данного метода совмещения изображений для визуализации очагов патологического накопления РФП большого размера, соответствующих активному воспалительному процессу в сердечно-сосудистых структурах [15, 18, 19]. Так, по данным Erba P. et al, чувствительность ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО-лейкоцитами в диагностике инфекционного эндокардита и инфицирования кардиостимуляторов достигает 94 % [14, 15]. Аналогичный показатель эффективности в диагностике миокардита составляет 90 % [19].

В то же время существует ряд ограничений, влияющих на точность топической диагностики очагов воспалительного генеза преимущественно мелких размеров, характерных для миокардитов. В первую очередь это невозможность полностью устранить пространственное рассогласование изображений ОФЭКТ и КТ, которые возникают ввиду следующих факторов:

1. Изменение анатомических параметров сердца и крупных сосудов ввиду их сократительной активности.
2. Дыхательные движения грудной клетки.
3. Движения пациента.

Причины накопления большого количества двигательных артефактов во время сбора первичных скинтиграфических данных связаны с длительностью записи (до 10 мин) [20]. На результирующее ОФЭКТ-изображение влияет не только частота движения, но и характер (неравномерная глубина и продолжительность вдоха и выдоха, нерегулярная ЧСС). Известно, что каждый сердечный цикл приводит к смещению миокарда на 12–13 мм [21, 22]. Кроме того, линейное движение диафрагмы во время дыхания создает условия для дополнительного движения сердца [23, 24]. В фантомных исследованиях Okuda K. et al было показано, что дыхательное смеще-

ние сердца может достигать 27 мм в кранио-куадальном направлении и до 12 мм в дорсо-вентральном [25]. Это приводит к так называемому эффекту размытия (*blurring artifact*) на скintiграфических изображениях миокарда, что особенно критично для последующего определения локализации зон очагового накопления РФП малых размеров [26]. Поэтому коррекция движения имеет ключевое значение для уменьшения диагностических ошибок и увеличения клинической пользы ОФЭКТ. На практике устранение двигательных артефактов – чрезвычайно трудная задача, что требует использования дополнительных методов коррекции и постобработки исходных данных [27–29].

Livieratos L. предлагает несколько методологических подходов для минимизации несоответствия ОФЭКТ- и КТ-сканов. Коррекция движения пациента (в том числе дыхательных) предусматривает использование средств позиционирования и иммобилизации; использование физиологических ориентиров при совмещении изображений; использование респираторного стробирования (гейтинга) и программного обеспечения для коррекции движения сердца и тела пациента [12].

Артефакты, обусловленные движением сердца, являются одними из определяющих факторов в ошибочной интерпретации изображений не только перфузионной скintiграфии миокарда, но и любого другого радионуклидного исследования сердца. Это обусловлено тем, что итоговый анализ проводится на суммационных скintiграммах, сформированных по данным всего сердечного цикла, в течение которого непрерывно изменяется геометрия ЛЖ [21, 30, 31]. Устранение таких артефактов стало возможным благодаря внедрению в практику синхронизации записи скintiграфических изображений с зубцом R сердечного цикла посредством ЭКГ-стробирования (*strobing* – метод выделения определенных интервалов на временной оси, шкале частот и т.д. для увеличения вероятности обнаружения полезных сигналов на фоне помех). Предполагалось, что выделение конечно-диастолических кадров для последующего анализа позволит нивелировать размытость контуров изображений миокарда и улучшить результаты количественной оценки перфузии миокарда, уменьшая вероятность ошибок при интерпретации перфузионных скintiграмм [21]. Однако данный подход привел к ухудшению качества изображения ввиду снижения статистики счета импульсов [32]. Решением данной проблемы стала разработка метода «замороженного сердца», который включает избирательный анализ конечно-диастолических фаз и удаление из массива данных конечно-систолических кадров [21]. Метод дает возможность устранить артефакты, связанные с движением сердца, не снижая качества изображения. Необходимо отметить, что значимым условием для качественного ЭКГ-стробирования является регулярный сердечный ритм. Запись ОФЭКТ с ЭКГ-синхронизацией у пациентов с различными видами нарушениями ритма сердца нежелательна ввиду увеличения времени сбора информации с последующим некорректным определением границ ЛЖ.

В то же время остается нерешенной проблема движения грудной клетки, обусловленная дыханием, решением которой является метод респираторного стробирования (РС) [33]. Существует два способа реализации этого метода: по времени и по амплитуде. Метод, основанный на временном анализе, разделяет каждый дыхательный цикл между двумя точками глубочайшего вдоха. При этом глубина дыхания не принимается во внимание, а максимальные фазы вдоха из двух раз-

личных циклов будут сложены вместе, если они попадают в одну и ту же временную фазу, даже если они не соответствуют друг другу относительно положения основания легкого. При использовании амплитудного метода дыхательный цикл разделяют в зависимости от величины дыхательного сигнала. В этом случае происходит суммирование данных из различных дыхательных фаз, которые соответствуют амплитуде дыхательного сигнала. Таким образом, максимальные фазы вдоха из разных циклов будут суммироваться только в том случае, если они достигнут одинаковой величины во время дыхания [33, 34]. На сегодняшний день доказано, что использование амплитудных гейтинговых схем приводит к получению изображений, содержащих наименьшее движение внутри каждого дыхательного цикла [35–37], а значит, уменьшается влияние артефактов и повышается качество исследования. Параметры РС определяются путем мониторинга дыхательного движения пациентов с помощью использования сигнальных маркеров внешнего дыхания. Первые прототипы, разработанные с 1980-х по 2000-е гг., основывались на применении дыхательного флюометра [38], электроимпедансной плетизмографии [39], пояса с датчиками перемещающей диафрагмы [40]. Современные синхронизирующие девайсы практически не отличаются от прототипов, но являются более усовершенствованными с позиции применяемых алгоритмов обработки сигналов.

Разумеется, одновременное использование ЭКГ- и респираторного стробирования выгодно с точки зрения максимального устранения двигательных артефактов. В 2009 г. Kavalski G. et al был предложен метод двойного стробирования «*motion-frozen heart*», основанный на анализе скintiграфических изображений миокарда в фазу диастолы, которые получены с использованием респираторного стробирования, то есть в одну и ту же фазу дыхания. Таким образом производилась полная компенсация движения сердца [31, 41]. В 2014 году Chan C. et al усовершенствовали двойную дыхательную и кардиальную стробирующую систему для кардиосканера высокого разрешения с целью улучшения качества изображения и обнаружения дефектов перфузии. Дыхательное движение контролировалось с помощью компрессионной сенсорной подушки, соединенной с двойным респираторно-сердечным гейтинг-блоком, который посылает сердечные триггеры только во время фазы окончания выдоха на сердечный триггер, входящий в сканеры ОФЭКТ (EXG-SPECT). Такой подход значительно улучшил визуализацию миокарда и мелких структур (на 24 %), а также уменьшил эффект размытия [42].

При выполнении ОФЭКТ/КТ существует еще одно ограничение, которое негативно влияет на точность определения локализации очаговых включений РФП малых размеров в миокард ЛЖ, – это отсутствие контрастности между стенками сердца и его полостями на рентгеновских изображениях. В связи с этим, о границе полость/миокард можно судить только приблизительно и при визуальной оценке повышается вероятность ложных результатов, поскольку радиоактивный пул крови может располагаться непосредственно близко к миокарду. Этот недостаток легко устранить, используя ангиографические протоколы. Однако применение контрастных препаратов должно быть обосновано в каждом случае, а вся полученная диагностическая информация использована в интересах пациента [19].

Изложенное выше справедливо для диагностики воспалительного процесса в ЛЖ. Вопрос визуализации воспаления в миокарде других камер сердца все еще

остаётся открытым. Индикация очаговых накоплений РФП в ПЖ методом ОФЭКТ затруднительна, что связано с анатомическими особенностями его расположения (свободная стенка ПЖ прилежит к передним отрезкам ребер и грудине) и толщиной его передней стенки (не более 3 мм). Используемые для индикации воспаления и повреждения РФП, ввиду своего химического состава, накапливаются в костных структурах средостения, создавая препятствия для адекватной оценки поглощения РФП миокардом ПЖ [19].

В последние годы изучается возможность молекулярной визуализации воспаления в стенке левого предсердия. Существует мнение, что индикация воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий помогла бы разработать индивидуальные стратегии для противовоспалительной терапии и профилактики ФП [45, 46]. В то же время, опубликованные клинические исследования были выполнены при помощи позитронно-эмиссионной томографии, которая отличается более высокой разрешающей способностью, чем ОФЭКТ. Возможно, использование гамма-камер нового поколения, оснащенных детекторами CZT, которые обладают высокой чувствительностью (в 3-5 раз выше по сравнению с кристаллами NaI(Tl)) и пространственной разрешающей способностью (в 1,7–2,5 раза) [46], поможет решить проблему сцинтиграфической визуализации воспаления в миокарде левого предсердия.

Топическая диагностика воспалительных поражений миокарда и сосудистых структур средостения является методически трудной задачей. Разработанные и внедренные в практику способы совмещения изображений дают возможность повысить точность исследова-

ния при соблюдении ряда условий. Прежде всего, это отсутствие пространственно-временной несогласованности. Методы совмещения двух сцинтиграфических изображений лишены этого недостатка, поскольку сбор и обработка данных происходит в одинаковых условиях и не нуждаются в дополнительных методах коррекции. Основным минусом таких подходов является область визуализации, которая ограничена контурами ЛЖ. Увеличение общего времени исследования, необходимость введения РФП дважды нельзя отнести к негативным свойствам методов, поскольку использование перфузионных РФП позволяет получить информацию и о сократительной способности ЛЖ и о состоянии его микроциркуляторного русла. Основное преимущество мультимодального подхода заключается в регистрации функциональных и структурно-анатомических изображений в одном сеансе сканирования, что облегчает интерпретацию данных, повышает эффективность молекулярной визуализации и уменьшает время диагностического исследования. Недостаток заключается в том, что в ОФЭКТ/КТ-системах запись изображений проводится последовательно, что является основной причиной пространственно-временной несогласованности между разными модальностями. В связи с этим имеет место необходимость использования дополнительных устройств коррекции и мониторинга, что приводит к усложнению протоколов исследования и алгоритмов реконструкции изображений, увеличению лучевой нагрузки. В перспективе, разработка компактных гамма-детекторов, способных к синхронной работе с рентгеновской трубкой, поможет значительно снизить выраженность двигательных и дыхательных артефактов без применения сложных систем стабилизации.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Puntmann V.O., Zeiger A.M., Nagel E. T1 and T2 Mapping in Myocarditis: Seeing Beyond the Horizon of Lake Louise Criteria and Histopathology // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018. V.16, No. 5. P. 319-330. DOI: 10.1080/14779072.2018.1455499.
- Lishmanov Yu.B., Sazonova S.I., Chernov V.I., et al. The Scintigraphic Diagnosis of Inflammatory Heart Disease // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2004. Т.49, № 2. С. 59-66.
- Kircher M., Lapa C. Novel Noninvasive Nuclear Medicine Imaging Techniques for Cardiac Inflammation // *Curr. Heart Fail. Rep.* 2017. V.10. No. 2. P. 1-6. DOI: 10.1007/s12410-017-9400-x.
- Сазонова С.И., Лишманов Ю.Б., Проскокова И.Ю. Сцинтиграфическая визуализация воспалительных очагов в сердце // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011. Т.56, № 5. С. 31-36.
- Kitahara K., Suzuki S., Takayama Y., et al. New Color Imaging of <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate and <sup>201</sup>Tl-Chloride Dual Isotope Single Photon Emission Computed Tomography in Acute Myocarditis // *Kaku Igaku.* 1989. V.26, No. 6. P. 773-779.
- Ando H., Fukuyama T., Mitsuoka W., et al. Influence of Downscatter in Simultaneously Acquired Thallium-201/Technetium-99m-PYP SPECT // *J. Nucl. Med.* 1996. V.37, No. 5. P. 781-785.
- Wu M.C., Tsai C.T., Lin H.C., et al. Thallium-201 is Comparable to Technetium-99m-Sestamibi for Estimating Cardiac Function in Patients with Abnormal Myocardial Perfusion Imaging // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2015. V.31, No. 11. P. 562-567. DOI: 10.1016/j.kjms.2015.09.002. PubMed PMID: 26678935.
- Сазонова С.И., Ильющенкова Ю.Н., Лишманов Ю.Б. Методика радионуклидного исследования воспалительных процессов в сердце // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2015. Т.30, № 4. С. 32-35.
- Sazonova S.I., Ilyushenkova Yu.N., Lishmanov Yu.B., et al. Assessment of Radiological Techniques Application Possibility for Non-Invasive Diagnostics of Latent Inflammatory Processes in Myocardium in Patients with Atrial Fibrillation // *Ann. Nucl. Med.* 2016. V.30, No. 10. P. 738-748. DOI: 10.1007/s12149-016-1120-9.
- Hasegawa B.H., Stebler B., Rutt B.K., et al. A Prototype High-Purity Germanium Detector System with Fast Photon-Counting Circuitry for Medical Imaging // *Med. Phys.* 1991. V.18, No. 5. P. 900-909. DOI: 10.1118/1.596606.
- Hutton B.F., Occhipinti M., Kuehne A., et al. Development of Clinical Simultaneous SPECT/MRI // *Br. J. Radiol.* 2018. V.91, No. 1081. P. 20160690. DOI: 10.1259/bjr.20160690.
- Livieratos L. Technical Pitfalls and Limitations of SPECT/CT // *Semin. Nucl. Med.* 2015. V.45, No. 6. P. 530-540. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.06.002.
- Israel O., Pellet O., Biassoni L., et al. Two Decades of SPECT/CT - the Coming of Age of a Technology: An Updated Review of Literature Evidence // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. V.46, No. 10. P. 1990-2012. DOI: 10.1007/s00259-019-04404-6.
- Erba P.A., Glaudemans A.W., Veltman N.C., et al. Image Acquisition and Interpretation Criteria for <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-Labelled White Blood Cell Scintigraphy: Results of a Multicentre Study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. V.41, No. 4. P. 615-623. DOI: 10.1007/s00259-013-2631-4.
- Erba P.A., Leo G., Sollini M., et al. Radiolabelled Leucocyte Scintigraphy Versus Conventional Radiological Imaging for the Management of Late, Low-Grade Vascular Prosthesis Infections // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. V.41, No. 2. P. 357-368. DOI: 10.1007/s00259-013-2582-9.
- Erba P.A., Lancellotti P., Vilacosta I., et al. Recommendations on Nuclear and Multimodality Imaging in IE and CIED Infections // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. V.45, No. 10. P. 1795-1815. DOI: 10.1007/s00259-018-4025-0.
- Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., и др. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла // *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016. Т.97, № 5. С. 289-295. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295.
- Gomes A., Glaudemans A.W.J.M., Touw D.J., et al. Diagnostic Value of Imaging in Infective Endocarditis: a Systematic Review // *Lancet Infect Dis.* 2017. V.17, No. 1. P. e1-e14. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30141-4.
- Ilyushenkova J., Sazonova S., Zavadovsky K., et al. Diagnostic Efficacy of Cardiac Scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate for Latent Myocardial Inflammation in Patients with Atrial Fibrillation // *Cardiol. Res. Pract.* 2020. No. 2020. P. 5983751. DOI: 10.1155/2020/5983751.

20. Polycarpou I., Chrysanthou-Baustert I., Demetriadou O., et al. Impact of Respiratory Motion Correction on SPECT Myocardial Perfusion Imaging Using a Mechanically Moving Phantom Assembly with Variable Cardiac Defects // J. Nucl. Cardiol. 2017. V.24, No. 4. P. 1216-1225. DOI: 10.1007/s12350-015-0323-0.
21. Slomka P.J., Nishina H., Berman D.S., et al. «Motion-Frozen» Display and Quantification of Myocardial Perfusion // J. Nucl. Med. 2004. V.45, No. 7. P. 1128-1134.
22. O'Dell W.G., Moore C.C., Hunter W.C., et al. Three-Dimensional Myocardial Deformations: Calculation with Displacement Field Fitting to Tagged MR Images // Radiology. 1995. V.195, No. 3. P. 829-835. DOI: 10.1148/radiology.195.3.7754016.
23. Livieratos L., Rajappan K., Stegger L., et al. Respiratory Gating of Cardiac PET Data in List-Mode Acquisition // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006. V.33, No. 5. P. 584-588. DOI: 10.1007/s00259-005-0031-0.
24. Wang Y., Riederer S.J., Ehman R.L. Respiratory Motion of the Heart: Kinematics and the Implications for the Spatial Resolution in Coronary Imaging // Magn. Reson. Med. 1995. V.33, No. 5. P. 713-719. DOI: 10.1002/mrm.1910330517.
25. Okuda K., Sakimoto S., Fujii S., et al. Influence of the Pixel Sizes of Reference Computed Tomography on Single-Photon Emission Computed Tomography Image Reconstruction Using Conjugate-Gradient Algorithm // Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi. 2017. V.73, No. 10. P. 1039-1044. DOI: 10.6009/jjrt.2017 JSRT 73.10.1039.
26. Zhang D., Ghaly M., Mok G.S.P. Interpolated CT for Attenuation Correction on Respiratory Gating Cardiac SPECT /CT — A Simulation Study // Med. Phys. 2019. V.46, No. 6. P. 2621-2628. DOI: 10.1002/mp.13513.
27. Depuey E.G., Mahmarian J.J., Miller T.D., et al. Patient-Centered Imaging // J. Nucl. Cardiol. 2012. V.19, No. 2. P. 185-215. DOI: 10.1007/s12350-012-9523-z.
28. Slomka P.J., Berman D.S., Germano G. New Imaging Protocols for New Single Photon Emission CT Technologies // Curr. Heart. Fail. Rep. 2010. V.3, No. 3. P. 162-170. DOI: 10.1007/s12410-010-9021-0.
29. Rubeaux M., Doris M.K., Alessio A., Slomka P.J. Enhancing Cardiac PET by Motion Correction Techniques // Curr. Cardiol. Rep. 2017. V.19, No. 2. P. 14. DOI: 10.1007/s11886-017-0825-2.
30. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., и др. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017. Т.7, № 2. С. 56-64. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64.
31. Kovalski G., Keidar Z., Frenkel A., et al. Dual «Motion-Frozen Heart» Combining Respiration and Contraction Compensation in Clinical Myocardial Perfusion SPECT Imaging // J. Nucl. Cardiol. 2009. V.16, No. 3. P. 396-404. DOI: 10.1007/s12350-008-9034-0.
32. Taillefer R., DePuey E.G., Udelson J.E., et al. Comparison between the End-Diastolic Images and the Summed Images of Gated 99mTc-Sestamibi SPECT Perfusion Study in Detection of Coronary Artery Disease in Women // J. Nucl. Cardiol. 1999. V.6, No. 2. P. 169-176. DOI: 10.1016/s1071-3581(99)90077-6.
33. Bitarafan A., Rajabi H., Gruy B., et al. Respiratory Motion Detection and Correction in ECG-Gated SPECT: A New Approach // Korean J. Radiol. 2008. V.9, No. 6. P. 490-497. DOI: 10.3348/kjr.2008.9.6.490.
34. Schäfers K.P., Stegger L. Combined Imaging of Molecular Function and Morphology with PET/CT and SPECT/CT: Image Fusion and Motion Correction // Basic Res. Cardiol. 2008. V.103, No. 2. P. 191-199. DOI: 10.1007/s00395-008-0717-0.
35. Dawood M., Lang N., Jiang X., Schäfers K.P. Lung Motion Correction on Respiratory Gated 3-D PET/CT Images // IEEE Trans. Med. Imaging. 2006. V.25, No. 4. P. 476-485. DOI: 10.1109/TMI.2006.870892.
36. Zhang D., Pretorius P.H., Ghaly M., et al. Evaluation of Different Respiratory Gating Schemes for Cardiac SPECT // J. Nucl. Cardiol. 2020. V.27, No. 2. P. 634-647. DOI: 10.1007/s12350-018-1392-7.
37. Zhang D., Sun J., Pretorius P.H., et al. Clinical Evaluation of three Respiratory Gating Schemes for Different Respiratory Patterns on Cardiac SPECT // Med. Phys. 2020. V.47, No. 9. P. 4223-4232. DOI: 10.1002/mp.14354.
38. Kim B.H., Ishida Y., Tsuneoka Y., et al. Effects of Spontaneous Respiration on Right and Left Ventricular Function: Evaluation by Respiratory and ECG Gated Radionuclide Ventriculography // J. Nucl. Cardiol. 1987. V.28, No. 2. P. 173-177.
39. Cho K., Kumiata S., Okada S., Kumazaki T. Development of Respiratory Gated Myocardial SPECT System // J. Nucl. Cardiol. 1999. V.6, No. 1. Pt 1. P. 20-28. DOI: 10.1016/s1071-3581(99)90061-2.
40. Tada, Hosono M., Fujioka T., et al. Monitoring of Respiratory Movement of the Diaphragm for Gated Radiotherapy // Radiat. Med. 2005. V.23, No. 1. P. 10-13.
41. Kovalski G., Israel O., Keidar Z., et al. Correction of Heart Motion Due to Respiration in Clinical Myocardial Perfusion SPECT Scans Using Respiratory Gating // J. Nucl. Cardiol. 2007. V.48, No. 4. P. 630-636. DOI: 10.2967/jnumed.106.037390.
42. Chan C., Harris M., Le M., et al. End-Expiration Respiratory Gating for a High-Resolution Stationary Cardiac SPECT System // Phys. Med. Biol. 2014. V.59, No. 20. P. 6267-6287. DOI: 10.1088/0031-9155/59/20/6267.
43. Lange P.S., Avramovic N., Frommeyer G., et al. Routine 18F-FDG PET/CT Does not Detect Inflammation in the Left Atrium in Patients with Atrial Fibrillation // Int. J. Cardiovasc Imaging. 2017. V.33, No. 8. P. 1271-1276. DOI: 10.1007/s10554-017-1094-2.
44. Kiuchi K., Fukuzawa K., Mori S., et al. Feasibility of Imaging Inflammation in the Left Atrium Post AF Ablation Using PET Technology // JACC Clin. Electrophysiol. 2017. V.3, No. 12. P. 1466-1467. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.02.004.
45. Watanabe E., Miyagawa M., Uetani T., et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography Detection of Increased 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake in the Cardiac Atria of Patients with Atrial Fibrillation // Int. J. Cardiol. 2019. No. 283. P. 171-177. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.106.
46. Harrison S.D., Harrison M.A., Duvall W.L. Stress Myocardial Perfusion Imaging in the Emergency Department—New Techniques for Speed and Diagnostic Accuracy // Curr. Cardiol. Rep. 2012. V.8, No. 2. P. 116-122. DOI: 10.2174/157340312801784916.

## REFERENCES

1. Puntmann V.O., Zeiher A.M., Nagel E. T1 and T2 Mapping in Myocarditis: Seeing Beyond the Horizon of Lake Louise Criteria and Histopathology. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018;16;5:319-330. DOI: 10.1080/14779072.2018.1455499.
2. Lishmanov Yu.B., Sazonova S.I., Chernov V.I., et al. The Scintigraphic Diagnosis of Inflammatory Heart Disease. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2004;49;2:59-66 (In Russian).
3. Kircher M., Lapa C. Novel Noninvasive Nuclear Medicine Imaging Techniques for Cardiac Inflammation. Curr. Heart Fail. Rep. 2017;10;2:1-6. DOI: 10.1007/s12410-017-9400-x.
4. Sazonova S.I., Lishmanov Yu.B., Proskokova I.Yu. Scintigraphic Imaging of Inflammatory Focuses in the Heart. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2011;56;5:31-36 (In Russian).
5. Kitahara K., Suzuki S., Takayama Y., et al. New Color Imaging of 99mTc-Pyrophosphate and 201Tl-Chloride Dual Isotope Single Photon Emission Computed Tomography in Acute Myocarditis. Kaku Igaku. 1989;26;6:773-779.
6. Ando H., Fukuyama T., Mitsuoka W., et al. Influence of Downscatter in Simultaneously Acquired Thallium-201/Technetium-99m-PYP SPECT. J. Nucl. Med. 1996;37;5:781-785.
7. Wu M.C., Tsai C.T., Lin H.C., et al. Thallium-201 is Comparable to Technetium-99m-Sestamibi for Estimating Cardiac Function in Patients with Abnormal Myocardial Perfusion Imaging. Kaohsiung J. Med. Sci. 2015;31;11:562-567. DOI: 10.1016/j.kjms.2015.09.002. PubMed PMID: 26678935.
8. Sazonova S.I., Ilyushenkova Yu.N., Lishmanov Yu.B. The Technique of Radionuclide Studies of Inflammatory Processes in the Heart. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal* = The Siberian Medical Journal. 2015;30;4:32-35 (In Russian).
9. Sazonova S.I., Ilyushenkova Yu.N., Lishmanov Yu.B., et al. Assessment of Radiological Techniques Application Possibility for Non-Invasive Diagnostics of Latent Inflammatory Processes in Myocardium in Patients with Atrial Fibrillation. Ann. Nucl. Med. 2016;30;10:738-748. DOI: 10.1007/s12149-016-1120-9.
10. Hasegawa B.H., Stebler B., Rutt B.K., et al. A Prototype High-Purity Germanium Detector System with Fast Photon-Counting Circuitry for Medical Imaging. Med. Phys. 1991;18;5:900-909. DOI: 10.1118/1.596606.
11. Hutton B.F., Occhipinti M., Kuehne A., et al. Development of Clinical Simultaneous SPECT/MRI. Br. J. Radiol. 2018;91;1081:20160690. DOI: 10.1259/bjr.20160690.
12. Livieratos L. Technical Pitfalls and Limitations of SPECT/CT. Semin. Nucl. Med. 2015;45;6:530-540. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.06.002.
13. Israel O., Pellet O., Biassoni L., et al. Two Decades of SPECT/CT - the Coming of Age of a Technology: An Updated Review of Literature Evidence. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019;46;10:1990-2012. DOI: 10.1007/s00259-019-04404-6.
14. Erba P.A., Glaudemans A.W., Veltman N.C., et al. Image Acquisition and Interpretation Criteria for 99mTc-HMPAO-Labelled White Blood Cell Scintigraphy: Results of a Multicentre Study. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014;41;4:615-623. DOI: 10.1007/s00259-013-2631-4.

15. Erba P.A., Leo G., Sollini M., et al. Radiolabelled Leucocyte Scintigraphy Versus Conventional Radiological Imaging for the Management of Late, Low-Grade Vascular Prosthesis Infections. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;41:2:357-368. DOI: 10.1007/s00259-013-2582-9.
16. Erba P.A., Lancellotti P., Vilacosta I., et al. Recommendations on Nuclear and Multimodality Imaging in IE and CIED Infections. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018;45:10:1795-1815. DOI: 10.1007/s00259-018-4025-0.
17. Mochula A.V., Zavadovskiy K.V., Andreyev S.L., et al. Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography as a Method of Identification of Multivessel Coronary Artery Disease. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2016;97:5:289-295. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295 (In Russian).
18. Gomes A., Glaudemans A.W.J.M., Touw D.J., et al. Diagnostic Value of Imaging in Infective Endocarditis: a Systematic Review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1:e1-e14. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30141-4.
19. Ilyushenkova J., Sazonova S., Zavadovsky K., et al. Diagnostic Efficacy of Cardiac Scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate for Latent Myocardial Inflammation in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiol. Res. Pract.* 2020;2020:5983751. DOI: 10.1155/2020/5983751.
20. Polycarpou I., Chrysanthou-Baustert I., Demetriadou O., et al. Impact of Respiratory Motion Correction on SPECT Myocardial Perfusion Imaging Using a Mechanically Moving Phantom Assembly with Variable Cardiac Defects. *J. Nucl. Cardiol.* 2017;24:4:1216-1225. DOI: 10.1007/s12350-015-0323-0.
21. Slomka P.J., Nishina H., Berman D.S., et al. «Motion-Frozen» Display and Quantification of Myocardial Perfusion. *J. Nucl. Med.* 2004;45:7:1128-1134.
22. O'Dell W.G., Moore C.C., Hunter W.C., et al. Three-Dimensional Myocardial Deformations: Calculation with Displacement Field Fitting to Tagged MR Images. *Radiology.* 1995;195:3:829-835. DOI: 10.1148/radiology.195.3.7754016.
23. Livieratos L., Rajappan K., Stegger L., et al. Respiratory Gating of Cardiac PET Data in List-Mode Acquisition. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006;33:5:584-588. DOI: 10.1007/s00259-005-0031-0.
24. Wang Y., Riederer S.J., Ehman R.L. Respiratory Motion of the Heart: Kinematics and the Implications for the Spatial Resolution in Coronary Imaging. *Magn. Reson. Med.* 1995;33:5:713-719. DOI: 10.1002/mrm.1910330517.
25. Okuda K., Sakimoto S., Fujii S., et al. Influence of the Pixel Sizes of Reference Computed Tomography on Single-Photon Emission Computed Tomography Image Reconstruction Using Conjugate-Gradient Algorithm. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi.* 2017;73:10:1039-1044. DOI: 10.6009/jjrt.2017 JSRT 73.10.1039 (In Japan).
26. Zhang D., Ghaly M., Mok G.S.P. Interpolated CT for Attenuation Correction on Respiratory Gating Cardiac SPECT /CT — A Simulation Study. *Med. Phys.* 2019;46:6:2621-2628. DOI: 10.1002/mp.13513.
27. Depuey E.G., Mahmarian J.J., Miller T.D., et al. Patient-Centered Imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2012;19:2:185-215. DOI: 10.1007/s12350-012-9523-z.
28. Slomka P.J., Berman D.S., Germano G. New Imaging Protocols for New Single Photon Emission CT Technologies. *Curr. Heart. Fail. Rep.* 2010;3:3:162-170. DOI: 10.1007/s12410-010-9021-0.
29. Rubeaux M., Doris M.K., Alessio A., Slomka P.J. Enhancing Cardiac PET by Motion Correction Techniques. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017;19:2:14. DOI: 10.1007/s11886-017-0825-2.
30. Zavadovskiy K.V., Mishkina A.I., Mochula A.V., et al. The Method for Correction of Motion Artefacts to Improve Myocardial Perfusion Imaging. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology.* 2017;7:2:56-64. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64 (In Russian).
31. Kovalski G., Keidar Z., Frenkel A., et al. Dual “Motion-Frozen Heart” Combining Respiration and Contraction Compensation in Clinical Myocardial Perfusion SPECT Imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2009;16:3:396-404. DOI: 10.1007/s12350-008-9034-0.
32. Taillefer R., DePuey E.G., Udelson J.E., et al. Comparison between the End-Diastolic Images and the Summed Images of Gated <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi SPECT Perfusion Study in Detection of Coronary Artery Disease in Women. *J. Nucl. Cardiol.* 1999;6:2:169-176. DOI: 10.1016/s1071-3581(99)90077-6.
33. Bitarafan A., Rajabi H., Gruy B., et al. Respiratory Motion Detection and Correction in ECG-Gated SPECT: A New Approach. *Korean J. Radiol.* 2008;9:6:490-497. DOI: 10.3348/kjr.2008.9.6.490.
34. Schäfers K.P., Stegger L. Combined Imaging of Molecular Function and Morphology with PET/CT and SPECT/CT: Image Fusion and Motion Correction. *Basic Res. Cardiol.* 2008;103:2:191-199. DOI: 10.1007/s00395-008-0717-0.
35. Dawood M., Lang N., Jiang X., Schäfers K.P. Lung Motion Correction on Respiratory Gated 3-D PET/CT Images. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2006;25:4:476-485. DOI: 10.1109/TMI.2006.870892.
36. Zhang D., Pretorius P.H., Ghaly M., et al. Evaluation of Different Respiratory Gating Schemes for Cardiac SPECT. *J. Nucl. Cardiol.* 2020;27:2:634-647. DOI: 10.1007/s12350-018-1392-7.
37. Zhang D., Sun J., Pretorius P.H., et al. Clinical Evaluation of three Respiratory Gating Schemes for Different Respiratory Patterns on Cardiac SPECT. *Med. Phys.* 2020;47:9:4223-4232. DOI: 10.1002/mp.14354.
38. Kim B.H., Ishida Y., Tsuneoka Y., et al. Effects of Spontaneous Respiration on Right and Left Ventricular Function: Evaluation by Respiratory and ECG Gated Radionuclide Ventriculography. *J. Nucl. Cardiol.* 1987;28:2:173-177.
39. Cho K., Kumiata S., Okada S., Kumazaki T. Development of Respiratory Gated Myocardial SPECT System. *J. Nucl. Cardiol.* 1999;6:1; Pt 1:20-28. DOI: 10.1016/s1071-3581(99)90061-2.
40. Tada, Hosono M., Fujioka T., et al. Monitoring of Respiratory Movement of the Diaphragm for Gated Radiotherapy. *Radiat. Med.* 2005;23:1:10-13.
41. Kovalski G., Israel O., Keidar Z., et al. Correction of Heart Motion Due to Respiration in Clinical Myocardial Perfusion SPECT Scans Using Respiratory Gating. *J. Nucl. Cardiol.* 2007;48:4:630-636. DOI: 10.2967/jnumed.106.037390.
42. Chan C., Harris M., Le M., et al. End-Expiration Respiratory Gating for a High-Resolution Stationary Cardiac SPECT System. *Phys. Med. Biol.* 2014;59:20:6267-6287. DOI: 10.1088/0031-9155/59/20/6267.
43. Lange P.S., Avramovic N., Frommeyer G., et al. Routine <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Does not Detect Inflammation in the Left Atrium in Patients with Atrial Fibrillation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2017;33:8:1271-1276. DOI: 10.1007/s10554-017-1094-2.
44. Kiuchi K., Fukuzawa K., Mori S., et al. Feasibility of Imaging Inflammation in the Left Atrium Post AF Ablation Using PET Technology. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017;3:12:1466-1467. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.02.004.
45. Watanabe E., Miyagawa M., Uetani T., et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography Detection of Increased <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Uptake in the Cardiac Atria of Patients with Atrial Fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2019;283:171-177. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.106.
46. Harrison S.D., Harrison M.A., Duvall W.L. Stress Myocardial Perfusion Imaging in the Emergency Department—New Techniques for Speed and Diagnostic Accuracy. *Curr. Cardiol. Rep.* 2012;8:2:116-122. DOI: 10.2174/157340312801784916.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 30.11.2021. **Принята к публикации:** 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. **Accepted for publication:** 30.03.2022.

О.Д. Брагина<sup>1,2</sup>, В.И. Чернов<sup>1,2</sup>, С.М. Деев<sup>2,3</sup>, А.Г. Воробьева<sup>2,4</sup>, Е.В. Коновалова<sup>3</sup>, А.М. Орлова<sup>2,4</sup>,  
А.А. Шульга<sup>2,3</sup>, Е.Ю. Гарбуков<sup>1</sup>, Р.В. Зельчан<sup>1,2</sup>, А.А. Медведева<sup>1</sup>, В.М. Толмачев<sup>2,4</sup>

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2/neu

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр РАН, Томск

<sup>2</sup>Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», Национальный исследовательский  
Томский политехнический университет, Томск

<sup>3</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>4</sup>Уппсальский университет, Уппсала, Швеция

Контактное лицо: Ольга Дмитриевна Брагина, e-mail: bragina\_od@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Изучение возможности клинического использования радиофармацевтического препарата <sup>99m</sup>Tc – DARPinG3 для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

**Материал и методы:** Клиническое исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277338 и одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии томского НИМЦ. В исследование были включены 9 больных раком молочной железы (T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0-1</sub>) до проведения системного лечения: 5 – с гиперэкспрессией HER2/neu; 4 – с отрицательной экспрессией рецептора. Во всех случаях проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала опухоли. Дозировка протина DARPinG3 составила 1000 мкг; мечение осуществлялось по трикарбонильной методике. Сцинтиграфия в режиме WholeBody и однофотонная эмиссионная компьютерная томография выполнялись на гамма-камере E.CAM 180 фирмы Siemens (Германия) через 2, 4, 6 и 24 ч после введения. РФП.

**Результаты:** Первые клинические исследования препарата <sup>99m</sup>Tc – DARPinG3 в дозировке 1000 мкг продемонстрировали безопасность и отсутствие токсического воздействия вещества на больных раком молочной железы. Отмечалась быстрая элиминация меченного протеина из кровотока. Удельная эффективная доза (0,011±0,001 мЗв/МБк) была сопоставима с показателями, полученными при исследовании меченных различными изотопами других представителей альтернативных каркасных белков. Наибольшее накопление препарата <sup>99m</sup>Tc – DARPinG3 отмечалось у больных с HER2-позитивными опухолями молочной железы через 2 и 4 ч после введения (*p*<0,05, Mann–Whitney test).

**Заключение:** Препарат <sup>99m</sup>Tc-DARPinG3 безопасен для клинического использования у человека и его можно рассматривать в качестве нового дополнительного метода диагностики HER2-позитивных опухолей молочной железы.

**Ключевые слова:** радионуклидная диагностика, альтернативные каркасные белки, DARPinG3, рак молочной железы, HER2/neu

**Для цитирования:** Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Воробьева А.Г., Коновалова Е.В., Орлова А.М., Шульга А.А., Гарбуков Е.Ю., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Толмачев В.М. Первый опыт клинического использования препарата <sup>99m</sup>Tc-DARPinG3 для радионуклидной диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 38-42. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-38-42

## THE FIRST EXPERIENCE OF CLINICAL USE <sup>99m</sup>Tc-DARPinG3 FOR RADIONUCLIDE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER WITH HER2/neu OVEREXPRESSION

O.D. Bragina<sup>1,2</sup>, V.I. Chernov<sup>1,2</sup>, S.M. Deyev<sup>2,4</sup>, A.G. Vorobyeva<sup>4</sup>, E.V. Konovalova<sup>3</sup>, A.M. Orlova<sup>2,4</sup>, A.A. Shulga<sup>4</sup>,  
E.Yu. Garbukhov<sup>1</sup>, R.V. Zelchan<sup>1,2</sup>, A.A. Medvedeva<sup>1</sup>, V.M. Tolmachev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tomsk National Research Medical Center of Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Uppsala University, Uppsala, Sweden

Contact person: O.D. Bragina, e-mail: bragina\_od@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To study the possibility of clinical use of the radiopharmaceutical <sup>99m</sup>Tc – DARPinG3 for the diagnosis of breast cancer with HER2 / neu overexpression in humans.

**Material and methods:** The clinical study was registered with ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277338 and approved by the Bioethical Committee of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center. The study included 9 breast cancer patients (T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0-1</sub>) before systemic treatment: 5 – with HER2/neu overexpression; 4 – with negative expression. In all cases, a morphological and immunohistochemical study of the tumor biopsy material was carried out. The dosage of the DARPinG3 protein was 1000 µg; labeling was carried out according to the tricarbonyl technique. WholeBody scintigraphy and single-photon emission computed tomography were performed on an E.CAM 180 gamma camera from Siemens (Germany) at 2, 4, 6 and 24 hours after injection.

**Results:** The first clinical studies of  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPInG3 at a dosage of 1000  $\mu\text{g}$  demonstrated the safety and the absence of toxic effects on patients with breast cancer. The radiopharmaceutical demonstrated rapid elimination from the bloodstream and an specific effective dose ( $0.011 \pm 0.001 \text{ mSv} / \text{MBq}$ ), comparable to results of other representatives of alternative scaffold proteins labeled with various isotopes. The highest accumulation of the labeled protein was observed in patients with HER2-positive breast tumors at 2 and 4 hours after injections ( $p < 0.05$ , Mann–Whitney test).

**Conclusion:** The obtained results indicate that  $^{99m}\text{Tc}$ -DARPInG3 is safe for clinical use in human and can be considered as a new additional method for diagnosing HER2-positive breast tumors.

**Keywords:** radionuclide diagnostics, scaffold proteins, DARPInG3, breast cancer, HER2/neu

**For citation:** Bragina OD, Chernov VI, Deyev SM, Vorobyeva AG, Konovalova EV, Orlova AM, Shulga AA, Garbukhov EYu, Zelchan RV, Medvedeva AA, Tolmachev VM. The first experience of clinical use  $^{99m}\text{Tc}$ -DARPInG3 for radionuclide diagnosis of breast cancer with HER2/neu overexpression. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):38-42. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-38-42

## Введение

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu встречается у 15–20% больных раком молочной железы и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания [1]. Помимо этого, положительный статус HER2/neu в опухолевой ткани больных раком молочной железы является показанием для назначения специфической таргетной терапии, что требует назначения препаратов, применяемых как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией [2]. Избирательность таргетной терапии диктует необходимость тщательного отбора кандидатов. В настоящее время для определения статуса HER2/neu было разработано несколько методик оценки экспрессии маркера на уровне белка, ДНК и РНК. Наибольшее распространение среди них получили одобренные FDA иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). В связи с тем, что у каждой методики есть свои очевидные преимущества и недостатки, до сих пор нет единого мнения о том, какой метод лучше для оценки статуса HER2 при раке молочной железы [3].

В настоящее время для диагностики злокачественных образований используются таргетные радионуклидные методы, где в качестве «нацеливающего» модуля используется новый класс белковых молекул – альтернативные каркасные белки (АКБ) [4]. Данная группа протеинов обладает оптимальными характеристиками для доставки радионуклида к опухолевой клетке и взаимодействия с «целевым» рецептором. Одним из представителей АКБ является синтетический протеин DARPInG3, к основным преимуществам которого относятся небольшой размер (14–20 кДа), стабильная структура, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах [5, 6].

Целью настоящего исследования является изучение возможности клинического использования радиофармацевтического препарата  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPInG3 для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

## Материал и методы

Клиническое исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277338 и одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. В исследование были включены 9 больных раком молочной железы ( $\text{T}_{1-4}\text{N}_{0-2}\text{M}_0$ ) до проведения системного лечения: 5 – с гиперэкспрессией HER2/neu; 4 – с отрицательной. Всеми пациентами до начала исследования было подписано добровольное информированное согласие с информацией о разглашении полученных

сведений (п.3, статья 13 Федерального закона Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.).

Критериями включения в анализ являлись впервые диагностированный и морфологически верифицированный рак молочной железы ( $\text{T}_{1-4}\text{N}_{0-3}\text{M}_{0-1}$ ); общее состояние больных с оценкой по системе ECOG–ВОЗ 0–2 балла; подписанное информированное согласие пациента на участие в научном исследовании. Критерии исключения были представлены наличием выраженной анемии, лейкопении, тромбоцитопении, сепсиса, кахексии, тяжелой сопутствующей патологии; клаустрофобии; отказ от лечения.

На доклиническом этапе всем пациенткам с раком молочной железы был проведен стандартный алгоритм диагностических мероприятий, включающий общеклинические анализы, ЭКГ, ультразвуковое исследование молочных желез, регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости, маммографию, остеосцинтиграфию, компьютерную томографию органов грудной клетки и магнитно-резонансную томографию головного мозга по показаниям.

Все больные находились под наблюдением в течение 48 ч с оценкой жалоб, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и температуры тела до введения препарата, через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после инъекции. Также всем больным выполнялись лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи до введения исследуемого соединения, через 48 ч и 7 сут) в условиях лаборатории НИИ онкологии Томского НИМЦ.

*Морфологическое и иммуногистохимическое исследование* биопсийного материала первичной опухоли молочной железы выполнялось по стандартным методикам, изучение материала выполнялось в отделении общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ТНИМЦ. Диагноз РМЖ устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2019). Оценка экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu по данным ИГХ-исследования проводилась согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2018 года (табл. 1).

Всем пациенткам выполнялся FISH-анализ с использованием ДНК-зонда ERBB2 (17q12)/SE17 (Kreatech, США), оценка результата реакции проводилась с помощью люминесцентного микроскопа Axiostar PLUS, Carl Zeiss (Германия). Положительными считались результаты теста при соотношении среднего количества копий гена ERBB2 и среднего числа центромер хромосомы 17 в клетке более 2,2 (табл. 2).

*Радиофармацевтика.* Кодированная последовательность DARPInG3 была синтезирована в лаборатории молекулярной онкологии Института биоорганической химии им. Академика М.М. Шемякина и Ю.А. Овчин-

Таблица 1

## Оценка экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu по данным ИГХ-исследования согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2018 г.

Table 1

## Evaluation of the HER2/neu expression by the IHC according to the ASCO/CAP recommendations of 2018

| Характер окрашивания  | Оценка в баллах | Оценка статуса HER2/neu |
|---|-----------------|-------------------------|
| Отсутствие мембранного окрашивания или неполное, слабое/едва заметное мембранное окрашивание 10 % или менее опухолевых клеток | 0               | Негативный              |
| Неполное, слабое / едва заметное мембранное окрашивание более 10 % опухолевых клеток  | 1               | Негативный              |
| Полное мембранное окрашивание более 10 % опухолевых клеток от слабой до умеренной интенсивности                               | 2               | Неопределенный          |
| Периферическое мембранное полное интенсивное окрашивание более 10 % опухолевых клеток   | 3               | Позитивный              |

никова РАН. Доза протеина DARpinG3 составила для клинической апробации у человека составила 1000 мкг.

Приготовление препарата осуществлялось на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ [7] по трикарбонильной методике с использованием набора CRS Isolink (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария) в асептических условиях непосредственно перед введением [8]. Очистка полученного соединения выполнялась с использованием очистительных колонок Sephadex G-25 M (GE Healthcare, Швеция). Радиохимический выход и чистота (ПХВ и ПХЧ) определялись с помощью тонкослойной радиохроматографии (ТСРХ); анализ хроматограмм проводился с использованием гамма-хроматографа Hitachi Chromaster HPLC systems. После очищения препарат разбавлялся до 10 мл стерильного 0,9 % раствора NaCl, забирался через стерилизующий фильтр и медленно вводился пациенту внутривенно после измерения активности [9].

Сцинтиграфические исследования выполнялись на гамма-камере E.CAM 180 фирмы Siemens (Германия). Планарная сцинтиграфия в режиме WholeBody проводилась с использованием параллельных высокопрозрачных коллиматоров для энергии 140 кэВ в положении лежа на спине в передней и задней поверхности через 2, 4, 6 и 24 ч после введения со скоростью сканирования 12 см/мин.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) органов грудной клетки (ОГК) и верхнего этажа брюшной полости также выполнялась в положении лежа на спине через 2, 4, 6 и 24 ч после введения препарата с записью 32 проекций (каждая проекция по 30 с) в матрицу 64×64 пикселей без аппаратного увеличения. В область исследования входили шея, аксиллярная область, грудная клетка и печень.

Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с использованием специализированного пакета программ E. Soft фирмы Siemens (Германия)

с оценкой аккумуляции РФП в первичной опухоли молочной железы, симметричном участке противоположной молочной железы, проекции широчайшей мышцы спины и печени путем обведения зоны интереса (region of interesting – ROI) на аксиальных срезах с наилучшей визуализацией ( $v=3,53 \text{ см}^3$ ). Выполнялся расчёт количественных показателей опухоль/фон, опухоль/широчайшая мышца спины (опухоль/ШМЦ) и опухоль/печень. Уровень накопления препарата в основных органах и тканях проводился путем оконтуривания зоны интереса (ROI) на изображениях WholeBody в передней и задней проекциях.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 for Windows с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным в том случае, если вероятность их тождества была меньше 5 % ( $p<0,05$ ). Для подсчета дозы абсорбции РФП использовалась программа OLINDA/EXM. 1.1 с применением антропоморфного фантома взрослой женщины.

### Результаты

Радиохимический выход и радиохимическая чистота соединения составили  $83\pm 9\%$  и  $98\%$  соответственно. Средняя активность соединения перед введением пациентом составила  $287\pm 170$  МБк. На момент непосредственного введения препарата  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3, как и на этапах динамического наблюдения жалоб со стороны пациентов, а также существенных изменений ЧСС, АД и температуры тела выявлено не было.

Период полувыведения меченного протеина из организма больного составил 3,5 ч. Наибольший захват нормальными органами отмечался на временных отрезках 2 и 6 ч после введения в почках ( $24\pm 5$  и  $24\pm 5\%$ /Введенная активность (ВА)/орган соответственно). Умеренная активность соединения была выявлена в печени ( $12\pm 4\%$ /ВА/орган) через 4 ч после инъекции. Наименьшее

Таблица 2

## Клинико-морфологическая характеристика вошедших в исследование больных раком молочной железы

Table 2

## Clinical and morphological characteristics of breast cancer patients included in the study

| № пациента | Возраст (г) | Статус HER2/neu в первичной опухоли МЖ перед исследованием (ИГХ) | Результаты FISH-анализа первичной опухоли МЖ | Рецепторный статус первичной опухоли МЖ | Клиническая стадия до проведения исследования |
|------------|-------------|--|--|---|---|
| 1          | 68          | 1+   | FISH-  | РЭ+/ПП-                                 | IIA ( $T_2N_0M_0$ )                           |
| 2          | 62          | 1+   | FISH-  | РЭ+/ПП+                                 | I ( $T_1N_0M_0$ )                             |
| 3          | 66          | 1+   | FISH-  | РЭ+/ПП+                                 | IIA ( $T_2N_0M_0$ )                           |
| 4          | 48          | 0  | FISH-  | РЭ-/ПП-                                 | IIA ( $T_2N_0M_0$ )                           |
| 5          | 50          | 3+   | FISH+  | РЭ+/ПП+                                 | IIA ( $T_2N_0M_0$ )                           |
| 6          | 70          | 3+   | FISH-  | РЭ+/ПП-                                 | IIA ( $T_2N_0M_0$ )                           |
| 7          | 30          | 3+   | FISH+  | РЭ+/ПП-                                 | IIIB ( $T_2N_1M_0$ )                          |
| 8          | 59          | 2+   | FISH+  | РЭ-/ПП-                                 | IIA ( $T_2N_0M_0$ )                           |
| 9          | 45          | 3+   | FISH+  | РЭ+/ПП-                                 | IIIB ( $T_2N_1M_0$ )                          |

накопление препарата отмечалось в тонкой кишке и легких через 2 ч после введения ( $2,5 \pm 0,6$  и  $2,4 \pm 0,6$  %/ВА/орган соответственно). Результаты представлены в табл. 3.

Органом с наибольшей лучевой нагрузкой от препарата  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3 являлись почки ( $0,10 \pm 0,02$  мГр). Умеренная аккумуляция определялась в надпочечниках ( $0,031 \pm 0,007$  мГр), желчном пузыре ( $0,017 \pm 0,003$  мГр), печени ( $0,016 \pm 0,003$  мГр) и щитовидной железе ( $0,017 \pm 0,003$  мГр). Наименьшее накопление изучаемого препарата отмечалось в головном мозге ( $0,0010 \pm 0,0004$  мГр) и сердце ( $0,0010 \pm 0,0004$  мГр). Удельная эффективная доза при этом составила  $0,011 \pm 0,001$  мЗв/МБк (табл. 4, рис. 1).

Таблица 3  
Наибольший захват  $^{99m}\text{Tc}$  нормальными органами на планарной сцинтиграфии после введения  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3 (результаты представлены как %/ВА/орган)

Table 3  
Uptake of  $^{99m}\text{Tc}$  in tumour-free areas on planar scintigraphy after  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3 injection (results are presented as %/ID/organ)

| Органы          | 2 ч после введения | 4 ч после введения | 6 ч после введения | 24 ч после введения |
|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| Молочная железа | $2,1 \pm 0,6$      | $2,1 \pm 0,4$      | $2,3 \pm 1,1$      | $1,7 \pm 0,2$       |
| Тонкая кишка    | $2,5 \pm 0,6$      | $2,2 \pm 0,4$      | $2,1 \pm 0,8$      | $1,7 \pm 0,4$       |
| Почки           | $24 \pm 5$         | $22 \pm 5$         | $24 \pm 5$         | $21 \pm 5$          |
| Печень          | $11 \pm 2$         | $12 \pm 4$         | $10 \pm 3$         | $9 \pm 3$           |
| Легкие          | $2,4 \pm 0,6$      | $2,2 \pm 0,5$      | $1,9 \pm 0,6$      | $1,9 \pm 0,5$       |

Таблица 4  
Распределение поглощенной дозы облучения от препарата  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3 в органах и тканях после введения у больных раком молочной железы

Table 4  
Distribution of the absorbed dose of  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3 in organs and tissues in patients with breast cancer after injection

| Референсные органы                               | Поглощенная доза, мГр |
|--|-----------------------|
| Надпочечники                                     | $0,031 \pm 0,007$     |
| Головной мозг                                    | $0,0010 \pm 0,0004$   |
| Молочная железа                                  | $0,008 \pm 0,002$     |
| Желчный пузырь                                   | $0,017 \pm 0,003$     |
| Нижняя стенка толстой кишки                      | $0,005 \pm 0,001$     |
| Тонкая кишка                                     | $0,0076 \pm 0,0010$   |
| Желудок  | $0,0060 \pm 0,0008$   |
| Верхняя стенка толстой кишки                     | $0,007 \pm 0,001$     |
| Сердце   | $0,004 \pm 0,001$     |
| Почки  | $0,10 \pm 0,02$       |
| Печень   | $0,016 \pm 0,003$     |
| Легкие   | $0,005 \pm 0,001$     |
| Яичники  | $0,014 \pm 0,005$     |
| Поджелудочная железа                             | $0,012 \pm 0,001$     |
| Мышцы  | $0,0024 \pm 0,0005$   |
| Красный костный мозг                             | $0,0033 \pm 0,0007$   |
| Остеогенные клетки                               | $0,006 \pm 0,002$     |
| Кожа   | $0,0014 \pm 0,0004$   |
| Селезенка  | $0,010 \pm 0,001$     |
| Тимус  | $0,006 \pm 0,001$     |
| Щитовидная железа                                | $0,017 \pm 0,003$     |
| Мочевой пузырь                                   | $0,013 \pm 0,007$     |
| Матка  | $0,008 \pm 0,002$     |
| Все тело   | $0,004 \pm 0,001$     |
| Удельная эквивалентная эффективная доза, мЗв/МБк | $0,017 \pm 0,002$     |
| Удельная эффективная доза, мЗв/МБк               | $0,011 \pm 0,001$     |

Опухоли молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu при проведении исследования визуализировались на всех временных точках, а опухоли с отрицательным статусом маркера – только через 2, 4 и 6 ч после введения препарата  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3. При проведении анализа в отношении дифференцировки РМЖ в зависимости от статуса HER2/neu показатель опухоль/фон был значительно выше у больных раком молочной железы с HER2-позитивными опухолями через 2 и 4 ч после введения, в отличие от пациентов с отрицательным статусом рецепторов эпидермального фактора роста 2 типа ( $p < 0,05$ , Mann–Whitney test), на шестичасовой отметке после инъекции различия не были статистически достоверны (рис. 2).

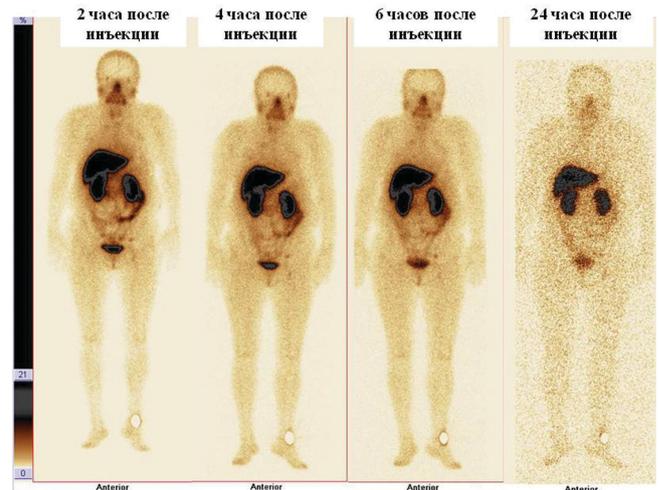


Рис. 1. Распределение препарата  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3 в дозировке 1000 мкг в органах и тканях у больной раком молочной железы с положительной экспрессией HER2/neu через 2, 4, 6 и 24 ч после введения (передняя проекция)

Fig. 1. Distribution of  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3 at a dosage of 1000 µg in organs and tissues in a breast cancer patient with positive expression of HER2/neu 2, 4, 6 and 24 hours after injection (anterior projection)

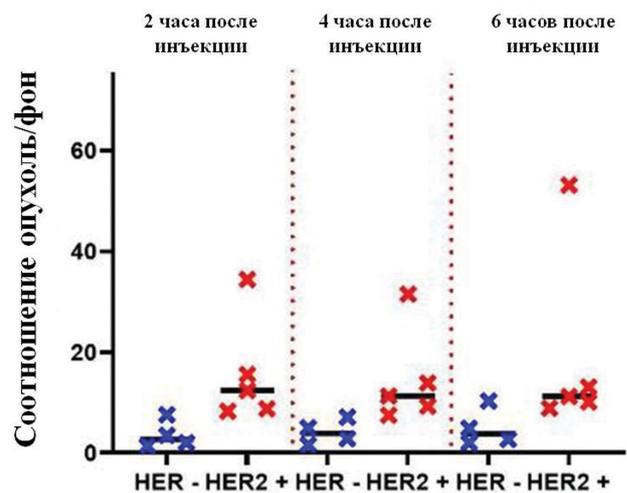


Рис. 2. Соотношение опухоль/фон у больных с положительной и отрицательной экспрессией HER2/neu через 2, 4 и 6 часов после введения препарата  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3

Fig. 2. Tumor/background ratio in patients with positive and negative HER2/neu expression 2, 4 and 6 hours after  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3 injection

**Заключение**

Первые клинические исследования препарата  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPinG3 в дозировке 1000 мкг продемонстри-

рвали безопасность применения и отсутствие токсического воздействия РФП на организм пациенток с раком молочной железы. Препарат продемонстрировал быструю элиминацию из кровотока и эффективную дозу ( $0.011 \pm 0.001$  мЗв/МБк), сопоставимую с показателями, полученными при исследовании меченных различными радиоизотопами других альтернативных каркасных белков. Наряду с исследованием препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -ADAPT6 [10, 11], выполненного ранее на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с Томским политехническим университетом [12], настоящий анализ также продемонстрировал статистически значимые различия в аккумуляции меченного протеина в опухолях молочной железы с различной экспрессией рецептора эпидермального роста HER2/neu. Так наибольшее накопление отмечалось у больных с

HER2-позитивными опухолями по сравнению с группой контроля, имеющей отрицательные значения данного маркера ( $p < 0,05$ , Mann-Whitney test).

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что радиофармацевтический препарат  $^{99m}\text{Tc}$  – DARPInG3 специфичен к рецептору HER2/neu, а дальнейшие исследования возможно позволят рассматривать его в качестве нового дополнительного метода диагностики HER2-позитивных опухолей молочной железы.

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования соглашение № 075-15-2019-1925 по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход».

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zavyalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., et. al. Clinicopathological Features of Nonspecific Invasive Breast Cancer According to Its Molecular Subtypes // *Experimental Oncology*. 2016. V.38, No. 2. P. 122-127.
- Babyshkina N., Malinovskaya E., Cherdinceva N., et. al. Neoadjuvant Chemotherapy for Different Molecular Breast Cancer Subtypes: a Retrospective Study in Russian Population // *Medical Oncology*. 2014. V.31, No. 9. P. 1-12.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., et.al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update // *J. Clin. Oncol.* 2013. V.31. P. 3997-4013.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В. и др. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований // *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т.18. № 3. С. 125-133.
- Шилова О.Н., Деев С.М. Дарпины - перспективные адресные белки для тераностики // *Acta Nature*. 2019. Т.11, № 4. P. 42-53.
- Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С. и соавт. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченых  $^{99m}\text{Tc}$  рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu // *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. Т.16, № 3. С. 25-33.
- Chernov V., Sinilkin I., Choyznzonov E., et. al. Comparative Evaluation on  $^{99m}\text{Tc}$ -Futat Nanocolloids for Sentinel Lymph Nodes Visualisation in Patients with Cancer of Larynx and Hypopharynx // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015. V. 42, No. S1. P. 704.
- Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E., et. al. Optimal Composition and Position of Histidine-Containing Tags Improves Biodistribution of  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled DARPIn G3 // *Scientific Reports*. 2019. V.9., No. 1. P. 9405.
- Bragina O., Chernov V., Schulga A., et. al. Phase I Trial of  $^{99m}\text{Tc}$ -(HE)3-G3, a DARPIn-Based Probe for Imaging of HER2 Expression in Breast Cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2021. Jnumed.121.262542. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542>.
- Bragina O., Witting E., Garousi J., et. al. Phase I Study of  $^{99m}\text{Tc}$ -ADAPT6, a Scaffold Protein-Based Probe for Visualization of HER2 Expression in Breast Cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2021. V.62, No. 4. P. 493-499.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю. и др. Возможности радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием- $^{99m}\text{Tc}$  таргетных молекул: первый опыт клинического применения // *Бюллетень сибирской медицины*. 2021. Т.20, № 1. С. 23-30.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Таширева Л.А. и др. Определение наиболее информативных прогностических параметров для оценки статуса рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu у больных раком молочной железы при использовании таргетного радионуклидного препарата « $^{99m}\text{Tc}$ -ADAPT6» // *Вопросы онкологии*. 2021; Т.67, № 3. С. 368-373.

#### REFERENCES

- Zavyalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., et. al. Clinicopathological Features of Nonspecific Invasive Breast Cancer According to Its Molecular Subtypes. *Experimental Oncology*. 2016;38;2:122-127 (In Ukr.).
- Babyshkina N., Malinovskaya E., Cherdinceva N., et. al. Neoadjuvant Chemotherapy for Different Molecular Breast Cancer Subtypes: a Retrospective Study in Russian Population. *Medical Oncology*. 2014;31;9:1-12.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., et.al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:3997-4013.
- Bragina O.D., Chernov V.I., Zelchan R.V., Sinilkin I.I.G., Medvedeva A.A., Larkina M.S. Alternative Scaffolds in Radionuclide Diagnosis of Malignancies. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18;3:125-133 (In Russ.).
- Shilova O.N., Deyev S.M. DARPins: Promising Scaffolds for Theranostics. *Acta Nature*. 2019;11;1:42-53 (In Russ.).
- Bragina O.D., Larkina M.S., Stasyuk E.S., Chernov V.I., Yusubov M.S., Skuridin V.S., et. al. Development of Highly Specific Radiochemical Compounds Based on  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled Recombinant Molecules for Targeted Imaging of Cells Overexpressing Her-2/neu. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16;3:25-33 (In Russ.).
- Chernov V., Sinilkin I., Choyznzonov E., et. al. Comparative Evaluation on  $^{99m}\text{Tc}$ -Futat Nanocolloids for Sentinel Lymph Nodes Visualisation in Patients with Cancer of Larynx and Hypopharynx. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42;S1:704.
- Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E., et. al. Optimal Composition and Position of Histidine-Containing Tags Improves Biodistribution of  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled DARPIn G3. *Scientific Reports*. 2019;9;1:9405.
- Bragina O., Chernov V., Schulga A., et. al. Phase I Trial of  $^{99m}\text{Tc}$ -(HE)3-G3, a DARPIn-Based Probe for Imaging of HER2 Expression in Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021;Jnumed.121.262542. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542>.
- Bragina O., Witting E., Garousi J., et. al. Phase I Study of  $^{99m}\text{Tc}$ -ADAPT6, a Scaffold Protein-Based Probe for Visualization of HER2 Expression in Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021;62;4:493-499.
- Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Yu., et. al. Possibilities of Radionuclide Diagnostics of Her2-Positive Breast Cancer Using Technetium- $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled Target Molecules: the First Experience of Clinical Use. *Byulleten sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20;1:23-30 (In Russ.).
- Bragina O.D., Chernov V.I., Tashireva L.A., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lukina N.M., Goldberg V.E., Tolmachev V.M. Determination of the most Informative Prognostic Parameters for Assessing the Status of the Epidermal Growth Factor Receptor Her2/neu in the Primary Tumor in Breast Cancer Patients Using the Targeted Radiopharmaceutical « $^{99m}\text{Tc}$ -ADAPT6». *Voprosy onkologii – Problems of Oncology*. 2021;67;3:368-373 (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:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.

О.К. Курпешев<sup>1</sup>, Я. Ван дер Зее<sup>2</sup>

## ГИПЕРТЕРМИЯ В КОНСЕРВАТИВНОМ И ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ЧАСТЬ II. ОБЩАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

<sup>1</sup>Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Новосибирск<sup>2</sup>Эразмусский медицинский центр, Университетский медицинский центр, Роттердам, Нидерланды

Контактное лицо: Оразакмет Керимбаевич Курпешев, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

### СОДЕРЖАНИЕ

Проведен анализ результатов применения общей гипертермии (ОГ) у больных с местнораспространенными, рецидивными и/или метастатическими опухолями, являющимися, как правило, радио- и химиорезистентными. Большинство пациентов являлись некурабельными, в связи с чем лечение в основном проводилось с паллиативной целью. Анализ показал, что ОГ самостоятельно или в комбинации с химио- и лучевой терапией оказывает выраженный непосредственный и паллиативный эффекты и в ряде случаев обеспечивает длительный контроль за болезнью. Вместе с тем, ОГ может оказывать токсическое действие на нормальные ткани и органы. Это вызывает необходимость дальнейшего совершенствования метода, разработки комплекса профилактических мероприятий, а также совершенствования оборудования для ОГ и термометрии.

### СОКРАЩЕНИЯ

|       |  |      |                            |
|-------|--|------|----------------------------|
| ГВБХТ | – гипертермическая внутрибрюшинная ХТ              | ОВ   | – общая выживаемость       |
| ЗЛ    | – злокачественная лимфома                          | ОГ   | – общая гипертермия        |
| ЗМ    | – злокачественная мезотелиома                      | ОО   | – объективный ответ        |
| ИК    | – инфракрасное                                     | ОС   | – остеогенная саркома      |
| ИКОГ  | – ИК общая гипертермия                             | ПО   | – полный ответ             |
| ИТ    | – иммунотерапия                                    | ПЭ   | – паллиативный эффект      |
| КРР   | – колоректальный рак                               | РЛ   | – рак легких               |
| КЭ    | – клинический эффект                               | РМЖ  | – рак молочной железы      |
| ЛК    | – локальный контроль                               | РПЖ  | – рак поджелудочной железы |
| ЛТ    | – лучевая терапия                                  | РШМ  | – рак шейки матки          |
| ЛТВТ  | – ЛТ всего тела                                    | РЧ   | – радиочастота             |
| ЛХ    | – лимфома Ходжкина                                 | РЧОГ | – радиочастотная ОГ        |
| МВДПБ | – медиана выживаемости до прогрессирования болезни | РЯ   | – рак яичников             |
| МР    | – местнораспространенный                           | СБ   | – стабилизация болезни     |
| МРЛ   | – мелкоклеточный рак легких                        | СМТ  | – саркома мягких тканей    |
| МСТ   | – многоступенчатая терапия                         | СОД  | – суммарная очаговая доза  |
| МТС   | – метастазы  | Ст   | – стабилизация             |
| НМРЛ  | – немелкоклеточный РЛ                              | ХТ   | – химиотерапия             |
|       |  | ЧО   | – частичный ответ          |
|       |  | ЭКОГ | – экстракорпоральная ОГ    |

**Ключевые слова:** *общая гипертермия, паллиативная терапия, химиотерапия, лучевая терапия, обзор*

**Для цитирования:** Курпешев О.К., Ван дер Зее Я. Гипертермия в консервативном и паллиативном лечении онкологических больных. Часть II. Общая гипертермия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 43-58  
DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-43-58

## HYPERTHERMIA IN CONSERVATIVE AND PALLIATIVE TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS. PART II. WHOLE BODY HYPERTHERMIA

О.К. Kurpeshev<sup>1</sup>, J. Van der Zee<sup>2</sup><sup>1</sup>Siberian Scientific Research Institute of Hyperthermia, Novosibirsk, Russia<sup>2</sup>Erasmus Medical Centre, Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

Contact person: Orazakhmet Kurpeshev, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

### CONTENTS

The analysis of the results of the use of whole-body hyperthermia (WBH) in patients with locally advanced, recurrent and / or metastatic tumors, which, as a rule, are radio- and chemo-resistant. Most patients were incurable, in connection with which the treatment was mainly carried out with a palliative purpose. The analysis showed that the method alone or in combination with chemo- and radiation therapy has pronounced direct and palliative effects, in some cases it provides long-term control. However, WBH can have side effects. This necessitates

further improvement of the method, development of a set of preventive measures, as well as improvement of equipment for heating and thermometry.

#### ABBREVIATIONS

|       |   |       |                              |
|-------|---|-------|------------------------------|
| BrCa  | – Breast cancer                               | HL    | – Hodgkin's lymphoma         |
| CE    | – Clinical effect                             | NSCLC | – non small cell lung cancer |
| CR    | – complete response                           | RT    | – radiation therapy          |
| CeCa  | – cervical cancer                             | OR    | – objective response         |
| CRCa  | – colo-rectal cancer                          | OS    | – overall survival           |
| CT    | – chemotherapy                                | OsSa  | – osteosarcoma               |
| ECWBH | – extracorporeal WBH                          | OvCa  | – ovarian cancer             |
| HIPCT | – hyperthermic intraperitoneal CT             | PCa   | – pancreatic Cancer          |
| IR    | – infrared radiation                          | PE    | – palliative effect          |
| IRWBH | – IR whole body hyperthermia                  | PR    | – partial response           |
| IT    | – immunotherapy                               | RF    | – radiofrequency             |
| LA    | – locally advanced                            | RFWBH | – radiofrequency WBH         |
| LCa   | – Lung cancer                                 | SD    | – stabilization disease      |
| LC    | – local control                               | SCLC  | – small cell lung cancer     |
| ML    | – malignant lymphomas                         | STS   | – soft tissue sarcoma        |
| MM    | – malignant mesetelioma                       | TBRT  | – total body RT              |
| MSTDP | – median survival time to disease progression | TTD   | – tumor total dose           |
| MST   | – multi-step therapy                          | WBH   | – whole body hyperthermia    |
| MTS   | – metastases                                  |       |                              |

**Keywords:** *general hyperthermia, palliative therapy, chemotherapy, radiation therapy, review*

**For citation:** Kurpeshev OK, Van der Zee J. Hyperthermia in conservative and palliative treatment of oncological patients. Part II. Whole body hyperthermia. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2022;67(2):43-58. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-43-58

#### Введение

Первые клинические исследования по общей гипертермии (ОГ) в онкологии были начаты Coley W. в конце XIX века [1]. Для искусственного повышения температуры тела он вводил больным ослабленные вирулентные стрептококки или их токсины, извлекаемые из убитых микроорганизмов. Поводом к такому исследованию послужили случаи регрессии опухолей у больных после перенесенных инфекционных заболеваний, сопровождавшихся высокой температурой. В частности, Busch W. [2] в 1866 г. опубликовал клиническое наблюдение о полной регрессии саркомы лица, с двухлетним безрецидивным течением, у женщины после рожистого воспаления. Были попытки создания ОГ и с помощью медикаментозных средств (пирогенов). Однако все способы повышения температуры тела с помощью введения токсинов или лекарств (эндогенная ОГ) были неуправляемы и поэтому в клинической онкологии они не нашли

#### Introduction

The first clinical studies of whole-body hyperthermia (WBH) in oncology were started by Coley W. at the end of the 19th century [1]. To artificially increase body temperature, he injected patients with attenuated virulent streptococci or their toxins extracted from killed microorganisms. The reason for this study was the observation of tumor regression in patients after infectious diseases, accompanied by high fever. In particular, Busch W. [2] in 1866 published a clinical observation of complete regression of facial sarcoma, with a two-year relapse-free course, in a woman after erysipelas. There have been further attempts to increase the temperature with the help of medications (pyrogens). Although these treatments resulted in considerable improvements in many patients, all types of endogenous WBH (heat produced by the body itself) caused by the administration of toxins or drugs were uncontrollable and life-threatening for patients. For this reason, the method did not find further application in clinical oncology. In the second half of the 20th century, with the development of medical technology, interest in this method reappears. The development of an exogenous

широкого применения. Во второй половине XX века, с развитием медицинской техники и более глубоким пониманием биологии опухолевого роста, интерес к методу появляется вновь. Начинается разработка экзогенной управляемой ОГ, при которой подвод тепла осуществляется извне, что позволяло регулировать уровень температуры и продолжительность воздействия.

Цель обзора – анализ результатов применения экзогенной ОГ самостоятельно (монорежим) и в комбинации с различными методами противоопухолевой терапии в консервативном и паллиативном лечении больных с метастазировавшими опухолями (МР), рецидивными и/или метастатическими опухолями.

#### Метод экзогенной ОГ

Общие принципы управляемой экзогенной ОГ заключается в повышении температуры тела, с одновременным проведением мероприятий направленных на

controlled WBH begins, in which heat is supplied from outside, which made it possible to control the temperature level and duration of exposure.

The aim of the review was to analyze the results of the use of exogenous WBH alone (mono-mode) and in combination with various methods of anticancer therapy in conservative and palliative treatment of patients with locally advanced (LA), recurrent and / or metastatic tumors.

#### Method of exogenous WBH

The general principles of exogenous WBH are to increase temperature, while carrying out measures aimed at reducing heat loss by the body [3–10]. Energy is supplied in two ways: conductive or radiative. In the conductive method, a rise in temperature occurs when the body directly contacts the heat source: hot air, a water bath, molten wax, or, heating is carried out using special packages (bags), mattresses or suits where the heat source (hot water) is supplied. With this method of WBH, heat is transferred from the surface of the skin deeper throughout the blood within the whole body. This conductive method also includes

снижение потери тепла организмом. Подвод тепловой энергии осуществляется двумя способами: кондуктивным и облучательным [3–10]. При первом способе источник нагрева непосредственно контактирует с телом пациента и общий нагрев происходит за счет теплопередачи и переноса его током крови. В качестве источника тепла используются водяная баня, расплавленный парафин или специальные пакеты, матрасы, костюмы, куда подается горячая вода. К такому методу относятся и экстракорпоральная ОГ (ЭКОГ), повышение температуры тела, которая достигается путем перфузии нагретой крови с помощью аппарата искусственного кровообращения. Второй, облучательный способ, наиболее широко распространен в клинической практике. В этом случае на больного воздействуют инфракрасным (ИК) или радиочастотным (РЧ) излучением, и нагрев организма происходит вследствие преобразования поглощенной энергии в тепловую. Следует отметить, что ОГ, создаваемая с помощью ИК излучения (ИКОГ), ближе к кондуктивному методу, так как основная часть энергии поглощается в поверхностных слоях ткани (на глубине до 1 мм), и повышение температуры тела происходит за счет теплопередачи и теплопереноса кровотоком. Температурно-экспозиционные режимы ОГ в разных клиниках колеблются в широком диапазоне: от 40 °С (360 мин) до 43–44 °С (15–20 мин) [3–10]. Лечение проводится под внутривенным или интубационным наркозом, с целью подавления функции терморегуляторного центра и болевых ощущений, а также для лучшего контроля состояния дыхания и кровяного давления. Для уменьшения потери тепла тело пациента во время ОГ укрывается одеялом, полиэтиленовой пленкой или алюминиевой фольгой, а инфузионные жидкости и наркозные газовые смеси подогреваются.

Технические стороны проведения ОГ, достаточно полно освещены в работах ряда авторов [4, 7–10].

extracorporeal WBH (ECWBH), in which an increase in body temperature is achieved by perfusion of heated blood using a cardiopulmonary bypass. The second, radiation method, is the most widespread in clinical practice. With this method, heat is generated by the body absorbing external energy, infrared (IR) or radiofrequency (RF) radiation, which is converted into heat. However, heating using IR radiation (IRWBH) is similar to the conductive method since the main energy flow is absorbed in the surface layers of the tissue (to a depth of one mm) and therefore the general heating of the body mainly occurs due to contact heat transfer from the skin surface and its blood flow. WBH temperature and exposure modes used in different clinics vary in a wide range: from 40 °C (360 min) to 43–44 °C (15–20 min) [3–10]. Treatment is performed under intravenous or intubation anesthesia, in order to suppress the function of the thermoregulatory center and pain, as well as to better control the state of respiration and blood pressure. In cases when the patient remains uncovered during WBH, along with an increase in body temperature, heat loss also occurs, due to evaporation from the body surface and exhaled air. Therefore, to reduce heat loss additional measures are carried out: covering the patient with a blanket, plastic or aluminum sheet. The heat energy supplied to the patient can be further increased by heating the infusion fluids introduced into the body and the gas mixtures for anesthesia.

The technical aspects of carrying out the WBH are sufficiently fully covered in the works of a number of authors [4, 7–10].

## Результаты лечения

На начальном этапе исследования ОГ использовали преимущественно у некурабельных больных. В связи с этим, во многих работах группы были с небольшими выборками, с разнородными больными по общесоматическому статусу, гистологической структуре и локализации опухолей. Кроме того, температурно-экспозиционный режим ОГ у разных авторов колебался в широком диапазоне, что затрудняло систематизацию полученных данных. Lassche G. et al [11] при анализе 14 работ, выполненных в рамках II фазы рандомизированных исследований, отметили, что частота объективного ответа (ОО) опухолей широко варьирует – от 12 до 89 %, то есть в ряде случаев достигается высокие результаты непосредственного лечения. В этой связи, авторы считают необходимым проведение III фазы рандомизированных исследований. Полностью соглашаясь с мнением авторов, считаем, что они подвергли анализу ограниченное количество работ, так как объем выборки составил 350 больных. Кроме того, ими не освещены результаты работ по ОГ с контрольными группами больных, которые были представлены в ряде исследований. В данный обзор включены все имеющиеся по этой теме публикации, в которые вошли результаты 57 исследований, состоящих из 77 групп и подгрупп (п/гр), с общим объемом выборки 2186 больных. В 8 работах эффективность комбинированного лечения с ОГ сравнивались с контрольными группами (табл. 1–3).

Для упрощения анализа в таблицах представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения в отдельности. Первые оценивались по частоте полного (ПО) и частичного ответа (ЧО), а также стабилизации болезни (СБ). Ряд авторов использовали также такие критерии как объективный ответ (ОО) и клинический эффект (КЭ), которые включали ПО ± ЧО и ОО + СБ соответственно. Паллиативный эффект (ПЭ) изучался по изменению ин-

## Treatment outcomes

In view of the complexity and lack of standards for conducting WBH, at the initial stage of the study, incurable patients were mainly referred to this type of treatment. In this connection, in many studies the groups consisted of small samples, the patients were heterogeneous in terms of the initial general somatic status, histological structure and tumor localization. In addition, the temperature-exposure modes of the WBH fluctuated over a wide range. Lassche G. et al [11], when analyzing 14 studies carried out in the framework of phase II randomized trials, noted that the objective response (OR) rate of tumors varies widely, from 12 to 89 %, that is, in some cases, impressive results of direct treatment are achieved. The authors concluded that in order to establish the effectiveness of the method, it is necessary to conduct phase III randomized studies. Fully agreeing with the opinion of the authors, we believe that they analyzed a limited number of works, in this connection, the total sample size was 350 patients. In addition, they did not cover the results of work on WBH with control groups of patients, which were reported in a several studies. In this review we include all publications available on this topic, which included the results of 57 studies consisting of 77 groups and subgroups (s/gr.), with a total sample size of 2186 patients. In 8 studies, the effectiveness of combined treatment with WBH was compared with the data of basic therapy, that is, without heating.

To simplify the analysis, in table 1–3 shows the immediate and long-term results of treatment separately. The first ones were assessed by the frequency of complete (CR) and partial

тенсивности боли и двигательной активности больных. Оценка отдаленных результатов лечения включала общую выживаемость (ОВ), частоту и длительность локального контроля (ЛК), медиану выживаемости до прогрессирования болезни (МВДПБ), частоту развития отдаленных метастазов (МТС) и др. Нагрев осуществляли в монорежиме (ОГ-моно) или в комбинации с ХТ (ОГ + ХТ), ЛТ (ОГ + ЛТ), иммунотерапией (ОГ + ИТ). В нескольких исследованиях ОГ являлась одним из этапов многоступенчатой терапии (МСТ), при которых кроме ХТ и/или ЛТ, для переокисления клеток опухоли у больных создавали искусственную гипергликемию внутривенным введением 10–20 % раствора глюкозы (500–2000 мл).

В табл. 1 представлены непосредственные результаты 41 исследования (54 группы или п/гр.) при которых ОГ создавали с помощью ИК излучения или контактных методов (расплавленный парафин, нагретый воздух, водяная баня, ЭКОГ) [8, 10, 13–40]. В анализ включены 1266 больных, из которых в основные группы вошли 1167 пациентов, остальные 99 составили контрольные группы в 3 исследованиях. Как следует из табл. 1, несмотря на то, что больные ранее подвергались разным видам терапии и опухоли преимущественно были радио- химиорезистентными, в большинстве работ достигнут высокий уровень непосредственных результатов лечения. В целом в группах с ОГ + ХТ частота ПО колебалась от 0 до 18 % (в среднем 5 %), ОО – 7–81 % (40 %), КЭ – 27–93 % (69 %) и ПЭ – 46–100 % (72 %). Следует отметить, что частота ОО при ОГ в монорежиме была такая же, что и при ОГ + ХТ, но КЭ и ПЭ были значительно ниже. Из трех исследований с контрольными группами, в двух – непосредственная реакция опухолей при ОГ + ХТ была значимо выше, чем при одной ХТ [36, 39]. В работе Robins H.I. et al [18] у больных со злокачествен-

ными лимфомами (ЗЛ) частота ОО при комбинации ОГ с ЛТ всего тела (ЛТВТ), по сравнению с ЛТВТ + лонидамид, повысилась от 50 до 88 %. Однако из-за малой выборки в группах ( $n = 8–10$ ) различие было не значимой.

С практической и научной точки зрения интерес представляет работа Maeta M. et al [17], которые провели анализ результатов ЭКОГ у 168 пациентов (444 сеансов) с распространенным раком различной локализации и гистологии, прошедших лечение в семи японских клиниках. Большинство больных были некурабельными: у 59 % исходный статус по Карновскому составлял 20–50 %, у 23,2 % – 51–70 %, у 17,8 % – > 70 %. Непосредственная реакция опухолей оценена у 132 пациентов, у остальных 36 (21,4 %) она не была изучена в связи с тем, что трое имели не измеряемые опухолевые очаги и 33 скончались до оценки лечения: 9 (5 %) – от кахексии, 24 (14 %) – от осложнений. Высокую смертность в основном отмечали у пациентов с низким исходным общим статусом. Несмотря на тяжелое состояние больных, у 29,5 % (у 39 из 132) диагностирован ОО. Наиболее высокие результаты отмечены при раке легких (РЛ), затем – поражении печени, лимфатических узлов, мягких тканей, независимо от того, были ли они первичными, рецидивными или метастатическими.

В табл. 2 проанализированы непосредственные реакции опухолей на ОГ, создаваемую с помощью РЧ излучения (РЧОГ) с частотой 27 и 13,56 МГц [3, 4, 6, 8, 41–47]. Анализу подверглись 11 исследований, состоящие из 18 групп и п/гр, включающие результаты лечения 651 больного. В целом, частота ПО после РЧОГ + ХТ варьировала от 0 до 50 % (в среднем 7 %), ОО – от 20 до 92 % (41 %), КЭ – в пределах 33–94 % (75 %), ПЭ – 57–85 % (73 %). В двух работах при мелкоклеточном раке легких (МРЛ) исследования проводились с контрольными

response (PR), as well as stabilization disease (SD). A number of authors also used such criteria as objective response (OR) and clinical effect (CE), which included CR ± PR and OR + SD, respectively. The palliative effect (PE) was studied by the change in pain intensity and physical activity of patients. Evaluation of long-term treatment outcomes included overall survival (OS), frequency and duration of local control (LC), median survival to disease progression (MSDP), incidence of distant metastases (MTS), etc. Heating was performed in mono mode (WBH-mono) or in combination with CT (WBH + CT), RT (WBH + RT), and immunotherapy (WBH+ IT). In several studies, WBH was one of the stages of multistep therapy (MST), in which, in addition to CT and / or RT, a 10–20 % glucose solution was intravenously administered to induce tumor acidification, which makes cell more sensitive to heating.

Table 1 presents the short-term results of treatment of patients in 41 studies consisting of 54 groups or s/gr. In these works, WBH was created using IR radiation or contact methods (molten paraffin, heated air, water bath, ECWBH) [8, 10, 13–40]. The analysis included 1266 patients, of which 1167 patients were assigned to the main groups, the remaining 99 were control groups in 3 studies. As follows from table 1, despite the fact that patients had previously undergone different types of therapy and in most tumors were resistant to radiotherapy and chemotherapy, in most studies a high level of immediately effects on tumors was observed. In general, in groups with WBH + CT the CR rate ranged from 0 to 18 % (average 5 %), OR – 7–81 % (40 %), CE – 27–93 % (69 %) and PE – 46–100 % (72 %). The OR rate for WBH in mono mode on average reached 39%, which is almost the same as with WBH + CT (40 %). However, CE and PE indicators were significantly lower

and amounted to 40 % and 50 %, respectively. Of the three studies with control groups, in two, the direct response of the tumors with WBH + CT was significantly higher than with only CT [36, 39]. In the work of Robins H.I. et al [18] in patients with malignant lymphomas (ML), the OR rate with a combination of WBH and total body RT (TBRT, TD 1.5–2.5 Gy), compared to TBRT + lonidamide, increased from 50 to 88 %. However, due to the small sample ( $n = 8–10$ ), the difference was not significant.

From a practical and scientific point of view, the work of Maeta M. et al [17], who analyzed the ECWBH results in 168 patients (444 sessions) with advanced cancer of various localization and histology, who were treated in seven Japanese clinics. Most of the patients were not curable and in serious condition: in 59 % the initial Karnovsky status was 20–50 %, in 23.2 % – 51–70 %, 17.8 % – higher than 70 %. Tumor response after treatment was evaluated in 132 patients. In 36 (21.4 %), it was not studied due to the fact that three had undetectable tumor foci, 33 died before treatment assessment: 9 (5 %) from cachexia, 24 (14 %) from complications. Mortality increased with a decrease in the initial general status of patients. Despite the grave condition of patients, OR was seen in 29.5 % (39 out of 132 patients). The best results were observed in patients with lung cancer (LCA), then with tumors in the liver, lymph nodes, soft tissues, regardless of whether they were primary, recurrent or metastatic.

In table 2, the immediate results of the treatment of patients in whom WBH was carried out using RF radiation (RF WBH) with a frequency of 27 and 13.56 MHz were analyzed [3, 4, 6, 8, 41–47]. Eleven studies were analyzed, consisting of 18 groups or subgroups, including the results of treatment of 651 patients with WBH. In 2 studies, studies

Таблица 1

**Непосредственные результаты ОГ, создаваемой с помощью кондуктивного метода и ИК излучения  
(в табл. 1 и 2 – в знаменателе общее количество больных, числитель – с реакцией опухоли, в скобках – %)**

| Авторы                             | Тип опухоли  | Схема лечения                                      | ПО   | ОО                                     | КЭ                                    | ПЭ                              |
|------------------------------------|--|--|--|--|---------------------------------------|---------------------------------|
| 8                                  | Разные опухоли   | ОГ-Моно<br>ОГ+ХТ<br>ОГ+ЛТ                          | 0/6<br>0/5<br>4/17 (24)                            | 0/6<br>1/5<br>8/17 (47)                | 0/6<br>–<br>–                         | 2/3<br>1/3<br>11/12 (92)        |
| Pettigrew T. et al., 1975 (цит. 8) | Разные опухоли   | ОГ-Моно<br>ОГ+ХТ<br>ОГ+ЛТ                          | 0/49<br>0/15<br>0/3                                | 22/49 (45)<br>12/15 (80)<br>3/3        | 22/49 (45)<br>–<br>–                  | 24/49 (49)<br>10/15 (67)<br>3/3 |
| Priesching A., 1976 (цит. 8)       | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 0/16   | 6/16 (42)                              | –                                     | –                               |
| Levin W. et al., 1978 (цит. 8)     | Разные опухоли   | ОГ+ЛТ  | 1/14 (7)   | 8/14 (57)                              | –                                     | –                               |
| 16                                 | Разные опухоли   | ОГ-Моно<br>ОГ+ХТ<br>ОГ+ ИТ<br>ОГ+ ЛТ               | Нет данных к какой группе относятся 4 больных с ПО | 22/42 (52)<br>17/29 (59)<br>4/6<br>2/4 | 22/42 (52)<br>–<br>–<br>–             | –<br>–<br>–<br>–                |
| Parks L. et al., 1979 (цит. 8)     | Рак легких   | ОГ+ХТ  | 3/25 (12)  | 13/25 (52)                             | –                                     | 25/25 (100)                     |
| Moricca G. et al., 1979 (цит. 8)   | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 0/15   | 1/15 (7)                               | –                                     | 11/15 (73)                      |
| Bull J. M. et al., 1979 (цит. 8)   | Разные опухоли   | ОГ-Моно  | 0/13   | 1/13 (8)                               | 1/13 (8)                              | –                               |
| Barlogie B. et al., 1979 (цит. 8)  | Разные опухоли   | ОГ-Моно<br>ОГ+ХТ                                   | 0/5<br>0/6   | 0/5<br>0/6                             | 0/5<br>–                              | –<br>–                          |
| Hermann T. et al., 1982 (цит. 8)   | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 0/10   | 6/10 (60)                              | –                                     | –                               |
| Lange J. et al., 1983 (цит. 8)     | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 0/13   | 1/13 (8)                               | –                                     | –                               |
| Gerad H. et al., 1984 (цит. 8)     | СМТ  | ОГ+ХТ  | 2/11 (18)  | 4/11 (36)                              | –                                     | –                               |
| Koga S. et al., 1985 (цит. 8)      | Гастроинтестинальный рак   | ОГ+ХТ  | 0/13   | 3/13 (23)                              | –                                     | –                               |
| 12                                 | НМРЛ, III ст.  | ОГ+ЛТ  | –  | –                                      | 5/6                                   | –                               |
| 13                                 | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 1/20 (5)   | 3/20 (15)                              | 9/20 (45)                             | –                               |
| 14                                 | ЗЛ, III-IV ст.   | ОГ+ИТ  | 0/17   | 2/17 (12)                              | –                                     | –                               |
| 15                                 | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 15/112 (13)  | 91/112 (81)                            | –                                     | 88/112 (79)                     |
| 10                                 | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 1/37 (3)   | 16/37 (43)                             | 23/37 (62)                            | 13/28 (46)                      |
| 17                                 | Разные опухоли   | ОГ-Моно<br>ОГ+ХТ                                   | 0/6<br>2/126 (2)                                   | 2/6<br>39/126 (31)                     | 2/6<br>97/126 (77)                    | –<br>–                          |
| 18                                 | ЗЛ (лимфомы, хронический лимфолейкоз)  | ОГ+ЛТВТ<br>ЛТВТ+lonidamide*                        | 3/8 <sup>2</sup><br>1/10 (10)                      | 7/8 <sup>2</sup><br>5/10 (50)          | –<br>–                                | –<br>–                          |
| 19                                 | Химиорезистентные МТС сарком   | ОГ+ХТ  | 0/17   | 2/17 (12)                              | 4/17 (24)                             | –                               |
| 20                                 | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 2/30 (7)   | 4/30 (13)                              | 8/30 (27)                             | –                               |
| 21                                 | Рефрактерная саркома (n=17), злокачественная тератома (n=2)                  | ОГ+ХТ  | 0/19   | 7/19 (37)                              | 15/19 (79)                            | 4/8 (50)                        |
| 22                                 | Рефрактерная саркома   | ОГ+ХТ  | 0/12   | 7/12 (58)                              | 10/12 (83)                            | –                               |
| 23                                 | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 1/16 (6)   | 3/16 (19)                              | –                                     | –                               |
| 24                                 | Разные опухоли   | ОГ+ХТ  | 2/9  | 2/9                                    | 4/9                                   | –                               |
| 25                                 | РЯ   | ОГ+ХТ  | 0/12   | 3/12 (25)                              | 7/12 (58)                             | –                               |
| 26                                 | МТС разных опухолей  | ОГ+МСТ   | 0/19   | 9/19 (47)                              | 16/19 (84)                            | –                               |
| 27                                 | Платинорезистентный РЯ   | ОГ+ХТ  | 1/12 (8)   | 5/12 (43)                              | 9/12 (75)                             | –                               |
| 28                                 | РЯ   | ОГ+ХТ  | 0/14   | 7/14 (50)                              | 13/14 (93)                            | –                               |
| 29                                 | ЗМ плевры  | ОГ+ХТ  | 0/27   | 5/27 (19)                              | 25/27 (93)                            | –                               |
| 30                                 | МТС СМТ:<br>1 п/гр – ХТ ранее не получали; 2 п/гр – ранее получали ХТ        | ОГ+ХТ:<br>– для всей гр.<br>– 1 п/гр<br>– 2 п/гр   | 4/95 (4)<br>0/33<br>0/62                           | 27/95 (28)<br>12/33 (36)<br>15/62 (24) | 60/95 (61)<br>–<br>–                  | –<br>–<br>–                     |
| 31                                 | МТС КРР  | ОГ+ХТ  | 2/41(5)  | 8/41 (20)                              | 31/41 (76)                            | –                               |
| 32                                 | Холангиоцеллюл. рак  | ОГ+ХТ  | 0/22   | 4/22 (18)                              | 14/22 (64)                            | –                               |
| 33                                 | Рецидив РЯ   | ОГ+МСТ   | 1/21 (5)   | 8/21 (38)                              | 18/21 (86)                            | –                               |
| 34                                 | Рецидивы и МТС РШМ   | ОГ+ХТ  | 1/25 (4)   | 7/25 (28)                              | 16/25 (64)                            | –                               |
| 35                                 | МТС КРР  | ОГ+МСТ   | 0/9  | 3/9                                    | –                                     | –                               |
| 36                                 | Разные опухоли   | ОГ-ХТ<br>ХТ (контроль)                             | 4/70 (6)<br>2/68 (3)                               | 41/70 (59) <sup>c</sup><br>27/68 (40)  | 59/70 (84)<br>51/68 (75)              | –<br>–                          |
| 37                                 | Рецидивы РЯ:<br>1 п/гр – платинорезистентные; 2 п/гр – платиночувствительные | ОГ+ХТ:<br>– для всей гр.<br>– 1 п/гр.<br>– 2 п/гр. | 4/35 (11)<br>1/17 (6)<br>3/14 (21)                 | 16/35 (46)<br>5/17 (29)<br>8/14 (57)   | 25/35 (71)<br>9/17 (53)<br>12/14 (86) | –<br>–<br>–                     |
| 38                                 | МР РПЖ**   | ОГ+ХТ  | 0/13   | 3/13 (23)                              | 8/13 (62)                             | –                               |

Окончание таблицы 1

|              |  |                            |                   |                         |                         |                         |
|--------------|--|----------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 39           | Рак желудка (РЖ), IV ст.   | ОГ+ГВБХТ <sup>#</sup> +ХТ: | 1/26 (4)          | 16/26 (62) <sup>с</sup> | 21/26 (81) <sup>с</sup> | 14/26 (54) <sup>#</sup> |
|              |  | – для всей гр.             | 1/26 (4)          | 13/26 (50)              | 21/26 (81)              | –                       |
|              |  | – первичная оп.            | 2/26 (8)          | 10/26 (38)              | 13/26 (50)              | –                       |
|              |  | – МТС в печень             | 0/26              | 15/26 (58)              | 19/26 (73)              | –                       |
|              |  | – МТС в л/узлы             | 4/26 (15)         | 12/26 (46)              | 17/26 (65)              | –                       |
|              |  | – асцит                    |                   |                         |                         |                         |
|              |  | ХТ (контроль):             | 1/21 (5)          | 5/21 (24)               | 11/21 (52)              | 5/21 (24) <sup>#</sup>  |
|              |  | – для всей гр.             | 1/21 (5)          | 7/21 (33)               | 14/21 (67)              | –                       |
|              |  | – первичная оп.            | 0/21              | 4/21 (19)               | 8/21 (38)               | –                       |
|              |  | – МТС в печень             | 0/21              | 8/21 (38)               | 11/21 (52)              | –                       |
|              |  | – МТС в л/узлы             | 0/21              | 4/21 (19)               | 9/21 (43)               | –                       |
|              |  | – асцит                    |                   |                         |                         |                         |
| 40           | МТС РЯ после Оп и ХТ: в 1 органе у 3 (23%) больных, в 2-х – у 8 (61,5%, в 3-х – у 2 (15,4%)) | ОГ+ХТ                      | 1/13 (8)          | 2/13 (15)               | 9/13 (69)               | –                       |
| <b>Всего</b> |  | <b>ОГ-Моно</b>             | <b>0/79</b>       | <b>47/121 (39)</b>      | <b>47/121 (39)</b>      | <b>26/52 (50)</b>       |
|              |  | <b>ОГ+ХТ</b>               | <b>47/919 (5)</b> | <b>379/948 (40)</b>     | <b>459/662 (69)</b>     | <b>166/232 (72)</b>     |
|              |  | <b>ОГ+МСТ</b>              | <b>1/49 (2)</b>   | <b>20/49 (41)</b>       | <b>34/40 (85)</b>       | <b>–</b>                |
|              |  | <b>ОГ+ ИТ</b>              | <b>0/17</b>       | <b>6/23 (26)</b>        | <b>–</b>                | <b>–</b>                |
|              |  | <b>ОГ+ЛТ (без [18])</b>    | <b>5/34 (15)</b>  | <b>21/38 (56)</b>       | <b>5/6</b>              | <b>17/18 (94)</b>       |

**Примечания:** \*суммированы данные для двух доз лонитамида 180 и 360 мг/м<sup>2</sup>; реакция опухоли, оцениваемая как «меньше чем ЧО», объёмна с СБ; <sup>с</sup>различие не значимо; <sup>#</sup>различие значимо; \*\*РПЖ – рак поджелудочной железы; <sup>#</sup>ГВБХТ – гипертермическая внутрибрюшинная ХТ; <sup>##</sup>число больных, соответствующие 80–100 % по шкале Карновского.

Таблица 2

**Непосредственная реакция опухолей после РЧОГ (27 и 13,56 МГц)**

| Авторы                                 | Тип опухоли   | Схема лечения   | ПО                       | ОО                                    | КЭ                                    | ПЭ                      |
|--|---|---|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Hinkelbein W. et al., 1981 (цит. No 8) | НМРЛ  | ОГ+ХТ   | 2/11 (18)                | 4/11 (36)                             | –                                     | –                       |
|  | МРЛ   | ОГ+ЛТ (СОД 18-19 Гр)  | 0/9                      | 9/9                                   | –                                     | –                       |
| 41                                     | МРЛ (А, Б, С ст.) <sup>#</sup>  | ОГ+ХТ±ЛТ <sup>##</sup> :  |                          |                                       |                                       |                         |
|  |   | – в целом по группе   | 9/18 (50)                | 16/18 (89)                            | 17/18 (94)                            | –                       |
|  |   | – для ст. С   | 6/13 (46)                | 12/13 (92)                            | –                                     | –                       |
| 42                                     | МРЛ   | ОГ+ХТ<br>ХТ (контроль)  | 2/19 (11)<br>1/18 (6)    | 14/19 (74) <sup>с</sup><br>8/18 (44)  | –                                     | –                       |
| 43                                     | МТС меланомы  | ОГ+ХТ   | 0/15                     | 3/15 (20)                             | 10/15 (67)                            | –                       |
| 44                                     | МРЛ   | ОГ+ЛТ+ХТ<br>ХТ (контроль)   | 11/39 (28)<br>13/52 (25) | 31/39 (79) <sup>с</sup><br>33/52 (63) | 35/39 (90) <sup>с</sup><br>38/52 (73) | –                       |
| 3                                      | МР и рефрактерные опухоли детей   | ОГ+ХТ (адьювант. гр.) <sup>*</sup><br>ОГ+ХТ (salvage-гр.) <sup>**</sup> | 1/20 (5)<br>2/37 (5)     | 14/20 (70)<br>14/37 (38)              | 15/20 (75)<br>28/37 (76)              | –                       |
| 4, 45                                  | МТС РМЖ:<br>1 п/гр: МТС в печень;<br>2 п/гр: МТС в брюшину  | ОГ+ХТ: – в целом  | 0/70                     | 16/70 (23)                            | 52/70 (74)                            | 45/70 (64)              |
|  |   | – 1 п/гр  | 0/26                     | 5/26 (19)                             | 22/26 (85)                            | –                       |
|  |   | – 2 п/гр  | 0/37                     | 5/37 (14)                             | 22/37 (59)                            | –                       |
|  | МТС КРР:<br>– 1 п/гр: рак прямой кишки<br>– 2 п/гр: рак ободочной кишки   | ОГ+ХТ   | 0/90                     | 19/90 (21)                            | 75/90 (83)                            | 51/90 (57)              |
|  |   | – в целом по группе   | 0/45                     | 14/45 (31)                            | –                                     | –                       |
|  |   | – 1 п/гр  | 0/45                     | 5/45 (11)                             | –                                     | –                       |
|  | МТС и МР СМТ  | ОГ+ХТ   | 2/55 (4)                 | 22/55 (40)                            | 48/55 (87)                            | 46/55 (84)              |
| 4, 46                                  | МТС опухолей:<br>1 п/гр. – в кости ± мягкие ткани;<br>2 п/гр. – в мягкие ткани; 3 п/гр. – лимфома Ходжкина (ЛХ); 4 п/гр. – висцеральные МТС | ОГ+ХТ:  |                          |                                       |                                       |                         |
|  |   | – 1 п/гр  | 4/15 (27)                | 10/15 (67)                            | 13/15 (87)                            | –                       |
|  |   | – 2 п/гр  | 5/38 (13)                | 20/38 (53)                            | 31/38 (82)                            | –                       |
|  |   | – 3 п/гр  | 3/14 (21)                | 10/14 (71)                            | 12/14 (86)                            | –                       |
|  |   | – 4 п/гр  | 0/47                     | 13/47 (28)                            | 27/47 (57)                            | 37/47 (79)              |
| 47                                     | МТС разных опухолей:<br>– 1 п/гр: МТС РМЖ<br>– 2 п/гр: МТС РЯ<br>– 3 п/гр: ЛХ   | ОГ+ХТ<br>Для всей гр. в целом:  | 0/30                     | 18/30 (60)                            | 25/30 (83)                            | 11/16 (69)              |
|  |   | – 1 п/гр  | 0/12                     | 4/12 (33)                             | 8/12 (67)                             | 5/8 (63)                |
|  |   | – 2 п/гр  | 0/6                      | 5/6                                   | 5/6 (83)                              | 3 / 4 (75)              |
|  |   | – 3 п/гр  | 0/12                     | 9/12 (75)                             | 11/12 (92)                            | 3 / 4 (75)              |
| 6                                      | МТС в кости   | ОГ+ХТ   | –                        | –                                     | –                                     | 35/42 (83)              |
| <b>Итого</b>                           |   | <b>ОГ+ХТ<br/>(без данных [44])</b>                                      | <b>36/533<br/>(7)</b>    | <b>219/533<br/>(41)</b>               | <b>379/503<br/>(75)</b>               | <b>300/413<br/>(73)</b> |

**Примечания:** <sup>#</sup>стадии А, Б, С – соответственно опухолевый процесс не выходит за пределы одной половины грудной клетки, поражает всю грудную клетку, распространяется за пределы грудной клетки; <sup>##</sup>ЛТ проводили на остаточные опухоли при стадии С; <sup>с</sup>различие, по сравнению с контролем значимо; <sup>с</sup>различие, по сравнению с контролем не значимо; \*ОГ применялась как адьювант к стандартному лечению при первичных опухолях, а также при поздних рецидивах болезни; \*\*ОГ применялась в случае отсутствия ответа на программное лечение и при ранних рецидивах (в обеих подгруппах дополнительно применяли цитокины (ронколейкин (IL-2) или Интрон-А (INF-a2b) и ЛАК-терапию)

Table 1

**Immediate results of treatment using WBH created using conductive methods and IR radiation  
(in the denominator, the total number of patients, the numerator, with the response of the tumor, in brackets, %)**

| References                         | Tumor type  | Treatment  | CR  | OR                                     | CE                  | Pain relief                     |
|------------------------------------|---|--|---|--|---------------------|---------------------------------|
| 8                                  | Various   | WBH-Mono<br>WBH+CT<br>WBH+RT                       | 0/6<br>0/5<br>4/17 (24)                           | 0/6<br>1/5<br>8/17 (47)                | –<br>–<br>–         | 2/3<br>1/3<br>11/12 (92)        |
| Pettigrew T. et al., 1975 (cit. 8) | Various   | WBH-Mono<br>WBH+CT<br>WBH+ RT                      | 0/30<br>20/271<br>10/48                           | 22/49 (45)<br>12/15 (80)<br>3/3        | –<br>–<br>–         | 24/49 (49)<br>10/15 (67)<br>3/3 |
| Priesching A., 1976 (cit. 8)       | Various   | WBH+CT   | 0/16  | 6/16 (42)                              | –                   | –                               |
| Levin W. et al., 1978 (cit. 8)     | Various   | WBH+RT   | 1/14 (7)  | 8/14 (57)                              | –                   | –                               |
| 16                                 | Various   | WBH-Mono<br>WBH+CT<br>WBH+interleukin<br>WBH+RT    | There is no data to which group the 4 pts with CR | 22/42 (52)<br>17/29 (59)<br>4/6<br>2/4 | –<br>–<br>–<br>–    | –<br>–<br>–<br>–                |
| Parks L. et al., 1979 (cit. 8)     | Lung ca (LCa)                                       | WBH+CT   | 3/25 (12)   | 13/25 (52)                             | –                   | 25/25 (100)                     |
| Moricca G. et al., 1979 (cit. 8)   | LCa   | WBH+CT   | 0/15  | 1/15 (7)                               | –                   | 11/15 (73)                      |
| Bull JM. et al., 1979 (cit. 8)     | Various   | WBH-Mono   | 0/13  | 1/13 (8)                               | –                   | –                               |
| Barlogie, 1979 (cit. 8)            | Various   | WBH-Mono<br>WBH+CT                                 | 0/5<br>0/6  | 0/5<br>0/6                             | –<br>–              | –<br>–                          |
| Herman T. et al., 1982 (cit. 8)    | Various   | WBH+CT   | 0/10  | 6/10 (60)                              | –                   | –                               |
| Lange J. et al., 1983 (cit. 8)     | Various   | WBH+CT   | 0/13  | 1/13 (8)                               | –                   | –                               |
| Gerad H. et al., 1984 (cit. 8)     | STS   | WBH+CT   | 2/11 (18)   | 4/11 (36)                              | –                   | –                               |
| Koga S. et al., 1985 (cit. 8)      | Gastrointestinal ca                                 | WBH+CT   | 0/17  | 3/17 (18)                              | –                   | –                               |
| 12                                 | NSCLC, III st.                                      | WBH+RT   | –   | –                                      | 5/6                 | –                               |
| 13                                 | Various   | WBH+CT   | 1/20 (5)  | 3/20 (15)                              | 9/20 (45)           | –                               |
| 14                                 | ML, III-IV st.                                      | WBH+IT   | 0/17  | 2/17 (12)                              | 7/17 (41)           | –                               |
| 15                                 | Various   | WBH+CT   | 15/112 (13)                                       | 91/112 (81)                            | –                   | 88/112 (79)                     |
| 10                                 | Various   | WBH+CT   | 1/37 (3)  | 16/37 (43)                             | 23/37 (62)          | 13/28 (46)                      |
| 17                                 | Various   | WBH-Mono<br>WBH+CT                                 | 0/6<br>2/126 (2)                                  | 2/6<br>32/126 (31)                     | 2/6<br>97/126 (77)# | –<br>–                          |
| 18                                 | ML (lymphoma, chronic lymphocytic leukemia)         | WBH+TBRT (1.5-2.5 Gy)<br>TBRT+lonidamide*(control) | 3/8 <sup>+</sup><br>1/10 (10)                     | 7/8 <sup>+</sup><br>5/10 (50)          | –<br>–              | –<br>–                          |
| 19                                 | Chemoresistant MTS of sarcomas                      | WBH+CT   | 0/17  | 2/17 (12)                              | 7/17 (41)           | –                               |
| 20                                 | Various   | WBH+CT   | 2/30 (7)  | 4/30 (13)                              | 8/30 (27)           | –                               |
| 21                                 | Refractory sarcoma (n=17), malignant teratoma (n=2) | WBH+CT   | 0/19  | 7/19 (37)                              | 15/19 (79)          | 4/8 (50)                        |
| 22                                 | Refractory sarcoma                                  | WBH+CT   | 0/12  | 7/12 (58)                              | 10/12 (83)          | –                               |
| 23                                 | Various   | WBH+CT   | 1/16 (6)  | 3/16 (19)                              | –                   | –                               |
| 24                                 | Various   | WBH+CT   | 2/9   | 2/9                                    | 4/9                 | –                               |
| 25                                 | OvCa  | WBH+CT   | 0/12  | 3/12 (25)                              | 7/12 (58)           | –                               |
| 26                                 | Different Ca MTS                                    | WBH+MST  | 0/19  | 9/19 (47)                              | 16/19 (84)          | –                               |
| 27                                 | Platinum resistant OvCa                             | WBH+CT   | 1/12 (8)  | 5/12 (43)                              | 9/12 (75)           | –                               |
| 28                                 | OvCa  | WBH+CT   | 0/14  | 7/14 (50)                              | 13/14 (93)          | –                               |
| 29                                 | Malignant pleural mesothelioma                      | WBH+CT   | 0/27  | 5/27 (19)                              | 25/27 (93)          | –                               |
| 30                                 | STS   | WBH+CT:<br>– no prior CT<br>– prior CT             | 4/95 (4)<br>0/33<br>0/62                          | 27/95 (28)<br>12/33 (36)<br>15/62 (24) | –<br>–<br>–         | –<br>–<br>–                     |
| 31                                 | MTS of CRCa   | WBH+CT   | 2/41(5)   | 8/41 (20)                              | 31/41 (76)          | –                               |
| 32                                 | Cholangiocel. Ca                                    | WBH+CT   | 0/22  | 4/22 (18)                              | 14/22 (64)          | –                               |

End of Table 1

|                             |  |  |  |   |  |   |
|-----------------------------|--|--|--|---|--|---|
| 33                          | Relapse OvCa   | WBH+MT   | 1/21 (5)   | 8/21 (38)   | 18/21 (86)   | –   |
| 34                          | Relapse and MTS CeCa   | WBH+CT   | 1/25 (4)   | 7/25 (28)   | 16/25 (64)   | –   |
| 35                          | MTS of CRCa  | WBH+MST  | 0/9  | 3/9   | –  | –   |
| 36                          | Various  | WBH+CT<br>CT (control)   | 4/70 (6)<br>2/68 (3)   | 41/70 (59) <sup>c</sup><br>27/68 (40)   | 59/70 (84)<br>51/68 (75)   | –<br>–  |
| 37                          | Relapse OvCa:<br>1 s/gr – platinum-resistant;<br>2 s/gr – platinum-sensitive           | WBH+CT:<br>– 1 <sup>st</sup> s/gr<br>– 2 <sup>nd</sup> s/gr  | 4/35 (11)<br>1/17 (6)<br>3/14 (21)   | 16/35 (46)<br>5/17 (29)<br>8/14 (57)  | 25/35 (71)<br>9/17 (53)<br>12/14 (86)  | –<br>–<br>–   |
| 38                          | Pancreatic Ca (PCa)  | WBH+CT   | 0/13   | 3/13 (23)   | 8/13 (62)  | –   |
| 39                          | Gastric Ca, st. IV   | WBH+HIPCT <sup>#</sup> +CT:  | 1/26 (4)   | 16/26 (62) <sup>c</sup>   | 21/26 (81) <sup>c</sup>  | 14/26 (54) <sup>##</sup><br><br>5/21 (24) <sup>##</sup>                               |
|                             |  | Primary focus  | 1/26 (4)   | 13/26 (50)  | 21/26 (81)   |   |
|                             |  | Hepatic MTS  | 2/26 (8)   | 10/26 (38)  | 13/26 (50)   |   |
|                             |  | Lymph node   | 0/26   | 15/26 (58)  | 19/26 (73)   |   |
|                             |  | Ascites  | 4/26 (15)  | 12/26 (46)  | 17/26 (65)   |   |
|                             |  | CT (control):  | 1/21 (5)   | 5/21 (24)   | 11/21 (52)   |   |
|                             |  | Primary focus  | 1/21 (5)   | 7/21 (33)   | 14/21 (67)   |   |
|                             |  | Hepatic MTS  | 0/21   | 4/21 (19)   | 8/21 (38)  |   |
|                             |  | Lymph node   | 0/21   | 8/21 (38)   | 11/21 (52)   |   |
| Ascites                     | 0/21   | 4/21 (19)  | 9/21 (43)  |   |  |   |
| 40                          | MTS OvCa after operation and CT: in 1 organ by 3 (23%) pts, 2–8 (61.5%), 3 – 2 (15.4%) | WBH+CT   | 1/13 (8)   | 2/13 (15)   | 9/13 (69)  | –   |
| <b>Summation of studies</b> |  | <b>WBH-Mono</b><br><b>WBH+CT</b><br><b>WBH+MST</b><br><b>WBH+ IT</b><br><b>WBH+RT (without [18])</b> | <b>0/79</b><br><b>47/919 (5)</b><br><b>1/49 (2)</b><br><b>0/17</b><br><b>5/34 (15)</b> | <b>47/121 (39)</b><br><b>379/948 (40)</b><br><b>20/49 (41)</b><br><b>6/23 (26)</b><br><b>21/38 (56)</b> | <b>47/121 (39)</b><br><b>459/662 (69)</b><br><b>34/40 (85)</b><br><b>–</b><br><b>5/6</b> | <b>26/52 (50)</b><br><b>166/232 (72)</b><br><b>–</b><br><b>–</b><br><b>17/18 (94)</b> |

**Note:** <sup>a</sup>summarized the data for two doses of lonidamide 180 and 360 mg / m<sup>2</sup>; the tumor response assessed as “less than PR” are combined with SD; <sup>b</sup>the difference is not significant; <sup>c</sup>the difference is significant; <sup>#</sup>HIPCT – hyperthermic intraperitoneal CT; <sup>##</sup>the number of patients corresponding to 80–100 % according to the Karnofsky scale

Table 2

**Immediate response of tumors after RFWBH (27 and 13.56 MHz)**

| References                         | Tumor type  | Treatment  | CR  | OR   | CE   | Pain relief                                    |
|------------------------------------|---|--|---|--|--|--|
| Hinkelbein W. et al. 1981 (cit. 8) | NSCLC   | WBH+CT   | 2/11 (18)                                   | 4/11 (36)  | –  | –  |
|                                    | SCLC  | WBH+RT (TTD 18-19 Gy)  | 0/9   | 9/9  | –  | –  |
| 41                                 | SCLC, A, B, C cr. <sup>#</sup>  | WBH+CT±RT <sup>##</sup> :<br>– all st. (A, B, C).<br>– for st. C                                     | 9/18 (50)<br>6/13 (46)                      | 16/18 (89)<br>12/13 (92)                             | 17/18 (94)<br>–                                      | –<br>–   |
| 42                                 | SCLC  | WBH+CT<br>CT (control)   | 2/19 (11)<br>1/18 (6)                       | 14/19 (74) <sup>c</sup><br>8/18 (44)                 | –<br>–   | –<br>–   |
| 43                                 | Disseminated melanoma   | WBH+CT   | 0/15  | 3/15 (20)  | 10/15 (67)   | –  |
| 44                                 | SCLC  | WBH+CT+RT (RFBWH at 15, water bath – 24 pts)<br>RT+CT (control)                                      | 11/39 (28)<br>13/52 (25)                    | 31/39 (79) <sup>b</sup><br>33/52 (63)                | 35/39 (90) <sup>b</sup><br>38/52 (73)                | –  |
| 3                                  | LA and refractory tumors of children  | WBH+CT (adjuvant gr.) <sup>*</sup><br>WBH+CT (salvage-gr.) <sup>**</sup>                             | 1/20 (5)<br>2/37 (5)                        | 14/20 (70)<br>14/37 (38)                             | 15/20 (75)<br>28/37 (76)                             | –<br>–   |
| 4, 45                              | MTS of BrCa in:<br>– hepatic (1st s/gr)<br>– peritoneal (2 <sup>nd</sup> s/gr)  | WBH+CT total:<br>– 1 <sup>st</sup> s/gr<br>– 2 <sup>nd</sup> s/gr                                    | 0/70<br>0/26<br>0/37                        | 16/70 (23)<br>5/26 (19)<br>5/37 (14)                 | 52/70 (74)<br>22/26 (85)<br>22/37 (59)               | 45/70 (64)<br>–                                |
|                                    |   | WBH+CT total:<br>– 1 <sup>st</sup> s/gr<br>– 2 <sup>nd</sup> s/gr                                    | 0/90<br>0/45<br>0/45                        | 19/90 (21)<br>14/45 (31)<br>5/45 (11)                | 75/90 (83)<br>–<br>–                                 | 51/90 (57)<br>–<br>–                           |
|                                    | MTS and LA STS  | WBH+CT   | 2/55 (4)                                    | 22/55 (40)   | 48/55 (87)   | 46/55 (84)                                     |
| 4, 46                              | MTS of various tumors:<br>1 <sup>st</sup> s/gr. – MTS in the bone ± soft tissues, 2 <sup>nd</sup> s/gr. – MTS to soft tissues, 3d s/gr. – Hodgkin’s lymphoma (HL), 4 <sup>th</sup> s/gr. – visceral MTS | WBH+CT:<br>– 1 <sup>st</sup> s/gr.<br>– 2 <sup>nd</sup> s/gr.<br>– 3d s/gr.<br>– 4 <sup>th</sup> gr. | 4/15 (27)<br>5/38 (13)<br>3/14 (21)<br>0/47 | 10/15 (67)<br>20/38 (53)<br>10/14 (71)<br>13/47 (28) | 13/15 (87)<br>31/38 (82)<br>12/14 (86)<br>27/47 (57) | –<br>–<br>–<br>37/47 (79)                      |
|                                    |   | WBH+CT – for the whole gr.<br>– 1 <sup>st</sup> s/gr.<br>– 2 <sup>nd</sup> s/gr.<br>– 3d s/gr.       | 0/30<br>0/12<br>0/6<br>0/12                 | 18/30 (60)<br>4/12 (33)<br>5/6<br>9/12 (75)          | 25/30 (83)<br>8/12 (67)<br>5/6 (83)<br>11/12 (92)    | 11/16 (69)<br>5/8 (63)<br>3/4 (75)<br>3/4 (75) |
|                                    |   | WBH+CT   | –   | –  | –  | 35/42 (83)                                     |
|                                    |   | <b>Summation of studies</b>  | <b>WBH+CT (without data [44])</b>           | <b>36/533 (7)</b>                                    | <b>219/533 (41)</b>                                  | <b>379/503 (75)</b>                            |

**Note:** <sup>#</sup>stage A, B, C - accordingly, the tumor process does not go beyond one half of the chest, affects the entire chest, spreads outside the chest; <sup>##</sup> RT was performed on residual tumors at stage C; <sup>b</sup>the difference is not significant compared with the control; <sup>\*</sup>WBH was used as an adjuvant to the standard treatment for primary tumors, as well as for late relapses of the disease, <sup>\*\*</sup>WBH was used in the absence of a response to program treatment and in early relapses (cytokines (roncoleukin (IL-2) or Intron-A (INF-a2b) were additionally used in both subgroups and LAC therapy)

группами [42, 44]. В одном случае частота ОО при ОГ + ХТ, по сравнению с одной ХТ, была значимо выше [42], в другом – ОО повышался от 63 до 79 %, КЭ – от 73 до 90 %, но различия были не значимы [44].

В табл. 3 представлены отдаленные результаты лечения, полученные в 23 исследованиях на 1066 больных [3, 4, 13, 18, 19, 26, 29, 30–34, 37–40, 42, 44, 45, 48–51]. Из 23 работ в 19 изучены и непосредственные реакции опухолей представленные в табл. 1 и 2. В остальных 4 работах анализу подверглись только отдаленные эффекты [48–51]. Из таблицы следует, что хотя больные были с отягощенным анамнезом и опухоли в основном относились к резистентным формам, полученные результаты показали перспективность применения метода. Об этом также свидетельствуют сравнительные данные с контрольными группами больных, которые получены в семи исследованиях. Из семи работ, в двух установлено значимое повышение ОВ при ОГ + ХТ, по сравнению с одной ХТ [50, 51]. В остальных пяти результаты в исследуемых группах были выше, чем в контрольных, но значимо не различались из-за малой выборки в некоторых группах ( $n = 8–26$ ) [18, 39, 42]. Кроме того, отсутствие различий между группами в работе Levin R.D. et al [48] можно объяснить тем, что ХТ (доксорубин) проводилась через 18 ч после завершения ОГ. За этот промежуток времени химиосенсибилизирующий эффект ГТ мог значительно уменьшиться или исчезнуть полностью.

Анализ представленных данных по ОГ свидетельствует, что её вклад в результаты противоопухолевой терапии проявляется выраженным ПЭ [4, 10, 45, 46]. В работе Bull J.M. et al [10] из 37 больных с генерализацией опухолевого процесса 28 получали наркотические анальгетики из-за сильного болевого синдрома. После ОГ + ХТ + IFN- $\alpha$  у 13 (46 %) боли значительно умень-

were performed with control groups ( $n = 70$ ) [42, 44]. In general, in the groups of patients undergoing RF WBH + XT, the frequency of CR ranged from 0 to 50 % (on average 7 %), OR – from 20 to 92 % (41 %), CE – 33–94 % (75 %), PE – 57–85 % (73 %). Studies with a control group in small cell lung cancer (SCLC) showed that in one case, the OR frequency in WBH + XT, compared to one CT ( $n = 52$ ), was significantly higher [42], but in another study, although this indicator increased from 63 to 79 %, CE – from 73 to 90 %, the differences were not significant [44].

In table 3 shows the long-term results of treatment obtained in 23 studies on 1066 patients [3, 4, 13, 18, 19, 26, 29, 30–34, 37–40, 42, 44, 45, 48–51]. Of these 23 studies, the short-term results of 19 are presented in tables 1 and 2. In the remaining 4 studies, only long-term treatment results have been analyzed [48–51]. It follows from the table that although the patients had progressive disease and the tumors were mainly resistant to radio and chemotherapy, the results show that the method is promising. This is also evidenced by comparative data with control groups of patients, which were carried out in 7 studies. Of 7 works, two showed a significant increase in OS with WBH + CT, compared with one CT [50, 51]. In the remaining five, the results in the studied groups were better than in the control, but did not significantly differ due to the small in the some groups ( $n = 8–26$ ) [18, 39, 42]. The lack of effect in the work of Levin RD. et al [48] can also be attributed to the fact that CT (doxorubicin) was carried out 18 hours after the completion of the WBH and during this period of time the chemosensitizing effect of HT had probably significantly decreased or completely disappeared.

The analysis of the presented data on WBH indicates that its contribution to the results of anticancer therapy is further demonstrated by pronounced palliative effects [4, 10, 45,

шились, что позволило пятерым снизить дозу препаратов, восьми – отменить полностью. Родина А.А. [45] при ОГ + ХТ больных с диссеминированными опухолями различной локализации также получила выраженный ПЭ. Из 215 пациентов стойкий симптоматический эффект достигнут у 142 (66,1 %): раком желудка – у 45 (64,3 %) из 70, колоректальным раком (КРР) – у 51 (56,7 %) из 90, саркомой мягких тканей (СМТ) у 46 (83,6 %) из 55. Важным является тот факт, из 79 больных, которые практически не были способны обслуживать сами себя, у 57 (72,2 %) состояние улучшилось настолько, что им не требовалось посторонняя помощь. Тихонова О.А. [46], отмечает, что после ОГ с ХТ, из 68 больных с МТС различных опухолей в мягкие ткани у 57 (84 %) отметили выраженный субъективный эффект в виде улучшения общего состояния. Из 40 пациентов, предъявлявших жалобы на боль различной интенсивности, болевой синдром купирован у 30 (75 %), из них у 6 (5 %) полностью отменены наркотические анальгетики. При висцеральных МТС ( $n = 49$ ) субъективное улучшение в виде уменьшения одышки, повышения способности к самообслуживанию достигнуто в 37 (79 %) случаях, боли стали значительно меньше беспокоить у 23 (49 %) больных.

### Токсические эффекты

Метод является мощным экстремальным фактором, который приводит к активации симпатико-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, сдвигу кислотно-щелочного равновесия, изменению биохимических показателей, свертывающей системы крови, гемодинамики, нарушению проницаемости клеточных мембран, деградации клеток [4, 5, 7–9, 20, 28, 31, 39, 47]. При ОГ токсические эффекты могут быть термическими, как следствие прямого действия высокой

46]. In the work of Bull J.M. et al [10] of 37 patients with generalization of the tumor process, 28 received narcotic analgesics due to severe pain. After WBH + XT + IFN- $\alpha$  in 13 (46 %) of them, the pain decreased significantly, which allowed five to reduce the dose of drugs, eight to completely stop pain medication. Rodina AA. [45] with WBH + CT, patients with disseminated tumors of different localization achieved similar PE. Out of 215 patients, a stable symptomatic effect was achieved in 142 (66.1 %): with gastric cancer in 45 (64.3 %) of 70, colorectal cancer (CRCa) in 51 (56.7 %) of 90, soft tissue sarcoma (STS) in 46 (83.6 %) of 55. Important is the fact that out of 79 patients who were practically not able to take care of themselves, in 57 (72.2 %) the condition improved so much that they did not need outside help anymore. According to Tikhonova OA. [46], after WBH + CT, of 68 patients with metastases (MTS) of various tumors into the soft tissues, 57 (84 %) received a pronounced subjective effect in the form of an improvement in their general condition. Of the 40 patients who complained of pain of varying intensity, the pain syndrome was stopped in 30 (75 %), of which 6 (15 %) had completely canceled narcotic analgesics. In visceral MTS ( $n = 49$ ), subjective improvement in the form of reduced dyspnea, increased self-care ability was achieved in 37 (79 %) patients, pain decreased in 23 (49 %).

### Toxic effects

The method is a powerful extreme factor that leads to activation of the sympathetic-adrenal, hypothalamic-pituitary-adrenal systems, a shift in acid-base balance, a change in biochemical parameters, the blood coagulation system, impaired permeability of cell membranes, cell degradation [4, 5, 7–9, 20, 28, 31, 39, 47]. In WBH, the

Таблица 3

Отдаленные результаты лечения

| Авторы | Тип опухоли   | Число б-х            | Лечение                        | Критерий оценки  | Результаты   |  |
|--------|---|----------------------|--------------------------------|--|--|--|
|        |   | ОГ+/ОГ-              |                                |  | ОГ+  | ОГ-  |
| 42     | МРЛ, ст. С*   | 13/-                 | ОГ+ХТ±ЛТ                       | Медиана ОВ   | 7 мес  | -  |
| 12     | НМРЛ, III ст.   | 6/-                  | ОГ+ЛТ                          | Частота ЛК – 10 мес  | 67 %   | -  |
| 18     | Узловая лимфома и хронический лимфолейкоз                                       | 8/10                 | ОГ+ЛТВТ                        | Медиана ОВ<br>МВДПБ  | 52,5 мес<br>9,4 мес                                      | 7,6 мес <sup>&gt;</sup><br>2,4 мес <sup>&gt;</sup>                     |
| 19     | Химиорезистентные МТС сарком  | 17/-                 | ОГ+ХТ                          | Медиана ОВ<br>МВДПБ  | 4 мес<br>5 мес   | -<br>-   |
| 26     | МТС РМЖ, КРР, РЯ  | 19/-                 | ОГ+МСТ                         | Медиана продолжительности:<br>ЛК в п/гр с ЧО<br>ЛК в п/гр со СБ  | 3 мес<br>3 мес   | -<br>-   |
| 29     | ЗМ  | 17/-                 | ОГ+ХТ                          | Медиана ОВ<br>МВДПБ  | 77 мес<br>30 мес   | -<br>-   |
| 30     | МТС СМТ   | 95/-                 | ОГ+ХТ                          | Медиана ОВ<br>МВДПБ  | 327 дн<br>123 дн   | -<br>-   |
| 31     | МТС КРР   | 44/-                 | ОГ+ХТ                          | Медиана ОВ<br>МВДПБ  | 50 нед<br>21 нед   | -<br>-   |
| 33     | Рецидив РЯ  | 21/-                 | ОГ+МСТ                         | Медиана ОВ<br>МВДПБ  | 17 мес<br>7 мес  | -<br>-   |
| 34     | МР и МТС РШМ  | 25/-                 | ОГ+ХТ                          | Медиана ОВ<br>МВДПБ  | 8 мес<br>5 мес   | -<br>-   |
| 37     | Рецидивы РЯ   | 35/-                 | ОГ+ХТ                          | Медиана ОВ<br>МВДПБ  | 62 мес<br>29 нед   | -<br>-   |
| 38     | МР РПЖ  | 13/-                 | ОГ+ХТ                          | МВДПБ<br>Медиана ОВ<br>ОВ – 1 г.   | 5 мес<br>11 мес<br>38 %                                  | -<br>-<br>-  |
| 39     | РЖ, IV ст.  | 26/21                | ОГ+ИПГХП*                      | ОВ – 1 г.  | 39 %   | 19 % <sup>&gt;</sup>   |
| 40     | МТС РЯ после операции и ХТ  | 13/-                 | ОГ+ХТ                          | Продолжительность ремиссии<br>ОВ – при медиане 11,7 мес  | 6 мес<br>46 %  | -<br>-   |
| 42     | МРЛ   | 19/18                | ОГ+ХТ                          | Длительность ЛК в п/гр с ПО<br>Длительность ЛК в п/гр с ЧО   | 195 дн<br>112 дн   | 105 дн <sup>&gt;</sup><br>105 дн <sup>&gt;</sup>                       |
| 44     | МРЛ   | 39/52                | ОГ+ЛТ+ХТ                       | ОВ – 1 г<br>Медиана ОВ   | 37 %<br>10 мес   | 20 % <sup>&gt;</sup><br>8 мес <sup>&gt;</sup>                          |
| 3      | МР и рефрактерные опухоли у детей<br>1 п/гр. – адьювантная<br>2 п/гр. – salvage | 71/-<br>33/-<br>38/- | ОГ+ХТ                          | ОВ для всей 1 п/гр – 3/5 г.:<br>– из них для СМТ: 3/5 г.<br>ОВ для всей 2 п/гр – 3/5 г.:<br>– из них для СМТ: 3/5 г. | 60 % / 55 %<br>50 % / 50 %<br>35 % / 15 %<br>25 % / 18 % | -<br>-<br>-<br>-   |
| 4, 45  | Висцеральные МТС РЖ   | 70/-                 | ОГ+ХТ                          | ОВ – 1 / 3 г   | 57 % / 26 %  | -  |
|        | МТС КРР:<br>– Рак ободочной кишки<br>– Рак прямой кишки                         | 90/-<br>45/-<br>45/- | ОГ+ХТ<br>ОГ+ХТ<br>ОГ+ХТ        | ОВ – 1 / 3 г<br>ОВ – 1 / 3 г<br>ОВ – 1 / 3 г   | 94 % / 68 %<br>61 % / 53 %<br>65 % / 15 %                | -<br>-<br>-  |
|        | Метастатическая и МР СМТ  | 55/-                 | ОГ+ХТ                          | ОВ – 1 / 3 г   | 94 % / 64 %  | -  |
| 48     | МТС РМЖ:  | 28/28                | ОГ+ХТ                          | МВДПБ<br>Медиана ОВ  | 165 дн<br>398 дн   | 169 дн <sup>&gt;</sup><br>364 дн <sup>&gt;</sup>                       |
| 49     | МТС РЯ  | 28/-                 | ОГ+ХТ                          | Медиана ремиссии<br>Медиана ОВ   | 5 мес<br>13 мес  | -<br>-   |
| 50     | РМЖ   | 35/105               | Адьювантная<br>ОГ+ХТ+<br>ИТ±ЛТ | При медиане наблюдения 70 мес:<br>– умерли<br>– развились отдаленные МТС<br>– средняя время развития МТС             | 0 %<br>9 %<br>52 мес                                     | 11 % <sup>&lt;</sup><br>58 % <sup>&lt;</sup><br>36 мес <sup>&lt;</sup> |
| 51     | Рак легких, ст. IV  | 7/16                 | ОГ+ХТ                          | Медиана ОВ, в сроки после:<br>– завершения курса ОГ<br>– установления диагноза                                       | 271 дн<br>450 дн   | -<br>96 <sup>&lt;</sup> дн   |

Примечания: \*опухольный процесс распространяется за пределы грудной клетки; >различие не значимо; <различие значимо.

Table 3

Long-term outcomes of treatment

| References | n      | Tumor type   | Treatment                                    | Evaluation criterion  | Results                                  |  |
|------------|--------|--|--|---|--|--|
|            |        |  |  |   | WBH+                                     | WBH-   |
| 42         | 13/-   | SCLC, st. C*   | WBH+CT±RT                                    | Mediana OS  | 7 mns                                    | -  |
| 13         | 6/-    | NSLC, st. III  | WBH+RT                                       | LC – 10 mns   | 67 %                                     | -  |
| 18         | 8/10   | Nodular lymphoma or chronic lymphocytic leukemia   | WBH+TBRT<br>(control:<br>TBRT+lonidamide)    | Median survival time<br>Median time to treatment failure  | 52.5 mns<br>9.4 mns                      | 7.6 m <sup>&gt;</sup><br>2.4 m <sup>&gt;</sup> |
| 19         | 17/-   | Chemoresistant MTS of sarcomas   | WBH+CT                                       | Mediana OS<br>Median OS before progression  | 4 mns<br>5 mns                           | -<br>-   |
| 26         | 19/-   | MTS of BrCa, CRCa, OvCa  | WBH+MST                                      | Median LC in PR<br>Median LC in SD  | 3 mns<br>3 mns                           | -<br>-   |
| 29         | 17/-   | Malignat pleural mesetelioma   | WBH+CT                                       | Mediana OS<br>Median OS before progression  | 77 mns<br>30 mns                         | -<br>-   |
| 30         | 95/-   | MTS STS  | WBH+CT                                       | Mediana OS<br>Median OS before progression  | 327 ds<br>123 ds                         | -<br>-   |
| 31         | 44/-   | MTS of CRCa  | WBH+CT                                       | Median observation time<br>Median time to progression<br>Median OS  | 70 wks<br>21 wks<br>50 ws                | -<br>-<br>-                                    |
| 33         | 21/-   | Recurrent OvCa   | WBH+MST                                      | Median time to progression<br>Median survival time (MST)  | 7 mns<br>17 mns                          | -<br>-   |
| 34         | 25/-   | Advanced and MTS CeCa  | WBH+CT                                       | Mediana OS<br>Median time to progression  | 8 mns<br>5 mns                           | -<br>-   |
| 37         | 35/-   | Recurrent OvCa   | WBH+CT                                       | - Median OS<br>Median OS before progression   | 62 %<br>29 wks                           | -<br>-   |
| 38         | 13/-   | LA Pancreatic Ca   | WBH+CT                                       | Median progression-free time<br>Median survival time<br>OS – 1 y  | 5 mns<br>11 mns<br>38 %                  | -<br>-<br>-                                    |
| 39         | 26/21  | Stomach cancer, st. IV   | WBH+HIPEC+CT                                 | OS – 1 y  | 36 %                                     | 19 % <sup>&gt;</sup>                           |
| 40         | 13/-   | MTS OvCa after operation and CT  | WBH+CT                                       | The average duration of remission<br>Alive with median follow-up of 11.7 mns  | 6 mns<br>46 %                            | -<br>-   |
| 42         | 19/18  | SCLC   | WBH+CT                                       | Duration of LC after CR<br>Duration of LC after PR  | 195 ds<br>112 ds                         | 105 d <sup>&gt;</sup><br>105 d <sup>&gt;</sup> |
| 44         | 39/52  | SCLC   | WBH+CT+RT (RFBWH at 15, water bath - 24 pts) | OS – 1 y<br>Median OS   | 37%<br>10 mns                            |  |
| 3          | 71/-   | Locally advanced and refractory tumors of children:<br>1 <sup>st</sup> s / gr. – adjuvant<br>2 <sup>nd</sup> s / gr. – salvage | WBH+CT                                       | 1 <sup>st</sup> s / gr. (n=33)<br>OS for toutal s / gr. – 3/5 ys:<br>– STS: 3/5 ys<br>2 <sup>nd</sup> s / gr. (n=38)<br>OS for toutal s / gr. – 3/5 ys<br>– STS: 3/5 ys | 60/55 %<br>50/50 %<br>35/15 %<br>25/18 % | -<br>-<br>-<br>-                               |
| 4, 45      | 70/-   | MTS BrCa in the internal organs  | WBH+CT                                       | OS for CE – 1 / 3 ys  | 57/26 %                                  | -  |
|            | 45/-   | Colon cancer   | WBH+CT                                       | OS for CE – 1 / 3 ys  | 61/53 %                                  | -  |
|            | 45/-   | Rectal cancer  | WBH+CT                                       | OS for CE – 1 / 3 ys  | 65/15 %                                  | -  |
|            | 55/-   | STS  | WBH+CT                                       | OS for CE – 1 / 3 ys  | 94/64 %                                  | -  |
| 48         | 28/28  | MTS BrCa   | WBH+CT<br>(CT 18 hs after of HT)             | Median time tumor progression<br>Median OS  | 165 ds<br>398 ds                         | 169 d <sup>&gt;</sup><br>364 d <sup>&gt;</sup> |
| 49         | 28/-   | MTS OvCa   | WBH+CT                                       | Median remission<br>Median of life  | 5 mns<br>13 mns                          | -<br>-   |
| 50         | 35/105 | BrCa   | Adjuvant<br>WBH+CT+RT+IT                     | Died within 70 mns<br>MTS appeared over 52 mns  | 0 %<br>9%#                               | 11%<br>58% <sup>&lt;</sup>                     |
| 51         | 7/16   | Lung Ca, IV st.  | WBH+CT                                       | MST after:<br>– completion of the course the WBH<br>– diagnosis   | 271 ds<br>450 ds                         | -<br>96 ds <sup>&lt;</sup>                     |

Примечания: \* the tumor process extends beyond the chest; >the difference is not significant; <the difference is significant.

температуры, и нетермическими, как результат усиления побочного действия ХТ. К первым относятся ожоги кожи, индурация мягких тканей вследствие перегрева, ко вторым – простой герпес, ларингиты, фебрильная температура, нарушения гематологических и биохимических показателей крови. В очень редких случаях развиваются ДВС-синдром, почечная и/или печеночная недостаточность. Частота и интенсивность развития их зависит от температурно-экспозиционного режима ОГ и дозы химиопрепаратов.

Токсические эффекты развивающиеся при использовании кондуктивных методов ОГ и инфракрасного излучения подробно освещены в работах [9–11]. Поэтому в данном обзоре рассмотрены их проявления при РЧОГ [4–6]. Карев И.Д. и соавт. [4], из 802 сеансов РЧОГ осложнения средней степени наблюдали в 200 (25 %) случаях, тяжелой – 26 (3,2 %). Смертельные исходы имели место у 3 (0,4 %) больных от ДВС-синдрома, артериального кровотечения из опухоли и отека головного мозга при не распознанном МТС. Kurpeshev O.K. [6], при проведении 91 сеанса РЧОГ (40–42,3 °С, 60–90 мин) у 42 пациентов с МТС различных опухолей, в 12 (13 %) случаях отмечал повышение температуры у больных до 37–38,5 °С в течение первых 1–3 сут, в 9 (9,9 %) – простой герпес, 8 (8,8 %) – ожог кожи, 4 (4,4 %) – индурацию мягких тканей, 4 (4,4 %) – периферическую нейропатию, 2 (2,2 %) – дисциркуляторную энцефалопатию, 3 (3 %) – анемию IV степени. В двух случаях после ОГ + ХТ развились ДВС-синдром и почечно-печеночная недостаточность, приведшие к смертельным исходам. У данных больных режим ОГ в фазе плато в одном случае составлял 42 °С / 80 мин, в другом – 42,3 °С / 60 мин. У остальных пациентов, подвергшихся более низкому температурно-экспозиционному режиму ОГ (40–41,8 °С / 60–90 мин), тяжелых токсических

toxic effects can be thermal, due to the direct action of high temperature, and non-thermal, as a result of the increased side effects of CT and RT. The first include skin burns, induration of soft tissues, the second – herpes simplex, laryngitis, febrile temperature, changes in hematological and biochemical blood parameters, and in some cases, disseminated intravascular coagulation syndrome (DICS), or renal-hepatic insufficiency. Their severity depends on the temperature-exposure mode of the WBH and the dose of CT drugs.

Toxic effects developing when using conductive methods of WBH and IRWBH are described in detail in [9–11]. Therefore, in this review, their manifestations are considered in RFWBH [4–6]. Karev ID et al [4], out of 802 sessions of RFWBH, moderate complications were observed in 200 (25 %) cases, severe in 26 (3.2 %). Fatalities have occurred in 3 (0.4 %) patients with DIC syndrome, arterial bleeding from the tumor, and cerebral edema with unrecognized MTS. Kurpeshev OK [6], when conducting 91 sessions of RFWBH (40–42.3 °C / 60–90 min) in 42 patients with MTS of various tumors, in 12 (13 %) cases there was an increase in temperature in patients to 37–38.5 °C during the first 1–3 days, in 9 (9.9 %) herpes simplex, 8 (8.8 %) skin burns, 4 (4.4 %) soft tissue induration, 4 (4.4 %) peripheral neuropathy, 2 (2.2 %) encephalopathy due to circulation problems, 3 (3 %) anemia of the IV degree. Two sessions (2.2 %) of WBH were fatal due to the development of DIC and renal-hepatic insufficiency. In these patients, the WBH regime in the plateau phase in one case was 42 °C/80 min, in the other 42.3 °C / 60 min. In other patients exposed to lower temperature-exposure regimes of WBH (40–41.8 °C / 60–90 min), severe toxic effects were not observed. It should

эфектов не наблюдали. Следует отметить, что у всех пациентов после РЧОГ в крови наблюдали миоглобинемию разной степени выраженности [5].

### Заклучение

Из обзора следует, что у больных с местнораспространенным, рецидивным и метастатическим опухолевым процессом ОГ самостоятельно или в комбинации с ХТ и/или ЛТ оказывает выраженный непосредственный и паллиативный эффекты. В ряде случаев метод обеспечивает длительный контроль за болезнью (локальный и/или общий) при допустимых уровнях токсического эффекта. В связи с большой гетерогенностью опухолей, включенных в исследования, а также использованных режимов ОГ, наблюдаются значительные различия в полученных результатах. Эффективность ОГ по сравнению с контрольными группами, изучена в 8 работах. В двух из них сравнение проводили только по непосредственной реакции опухолей [36, 44], в трех – по непосредственным и отдаленным эффектам [18, 39, 42], в трех – только по отдаленным результатам лечения [48, 50, 51]. Анализ показал, что усиление непосредственной реакции опухолей в основной группе наступило в трех из пяти исследований [36, 39, 42]. Из оставшихся двух частота ОО при ТХТ, по сравнению с ХТ, повышалась на 16–40 %, но значительно не различалась из-за малой выборки в исследуемых группах [18, 44]. Улучшение отдаленных результатов лечения отмечено в двух работах из шести [50, 51]. В исследовании Levin W. et al [48] отсутствие эффекта в исследуемой группе, по сравнению с контрольной, скорее всего связано с длительным интервалом (18 ч) между проведением ОГ и введением химиопрепарата (доксорубин). В анализируемых работах почти все больные были с рецидивами или метастазами опухолей, ранее безуспешно подвергавшиеся противоопухолевой терапии. И повышение

be noted that in all patients after RFWBH in the blood, myoglobinemia of varying severity was observed [5].

### Conclusion

From the review it follows that in patients with locally advanced, recurrent and metastatic tumor processes, WBH alone or in combination with CT and / or RT has a pronounced direct and palliative effect. The treatment also may provide long-term control of the disease (local and / or general) with acceptable levels of toxic effect. Due to the large heterogeneity of the tumors included in the study, as well as the used WBH regimes, significant differences in the results are observed.

The efficacy of WBH was investigated in 8 studies including a control group not treated with WBHT, one of which was a randomized study. In two study, comparisons were made only for the short-term reaction of tumors [36, 44], in three both immediate and long-term effects were studied [18, 39, 42], and in three only long-term treatment results [48, 50, 51]. In general, out of five studies on short-term response of tumors, three revealed a significant contribution of WBH to the effectiveness of chemotherapy [36, 39, 42], of the remaining two, the frequency of OR during TCT, in comparison with CT, increased by 16–40 %, but did not differ significantly due to the small sample in the studied groups [18, 44]. When studying long-term results of treatment, WBH increased the results of CT in two out of six studies [50, 51]. In Levin et al [48], the lack of effect in the study group, as compared to the control group, may be due to the long interval (18 h) between the WBH and the administration of the chemotherapy drug (doxorubicin). In the studies analyzed, almost all patients were with relapses or metastases of tumors who had previously been unsuccessfully exposed to antitumor therapy. And the increase

эффективности ХТ или ХЛТ в комбинации с ОГ у этих пациентов указывает, что нагревание действительно подавляет развитие множественной лекарственной устойчивости в опухолевых клетках [52, 53].

Не подлежит сомнению, что наиболее выраженный вклад ОГ в результаты противоопухолевой терапии проявляется по ПЭ, частота которого колеблется от 46 до 100 % (в среднем 71 %). По данным ряда авторов, ОГ оказывает выраженный паллиативный эффект, что позволяет некоторым больным отменить наркотические обезболивающие препараты [4, 10, 45, 46]. Вероятнее всего немаловажную роль в этом играет увеличение содержания эндорфина в крови, уровень которого в диапазоне 41–43 °С растет с повышением температуры [54]. По всей видимости, изменения в гормональном балансе после ОГ приводят и к снятию депрессивного синдрома [55].

Наряду с химио- и радиосенсибилизирующими действиями ОГ на опухоли, такой же эффект она оказывает и на нормальные ткани, что ведет к осложнениям различной степени выраженности. Токсические эффекты могут быть термическими и нетермическими, связанными, соответственно, с прямым повреждающим действием температуры (ожоги, индукция мягких тканей) и усилением системной токсичности ХТ. При комбинации ОГ с ХТ нетермические осложнения в основном проявляются в виде миелосупрессии II–IV ст., частота которой колеблется от 13 до 80 %. Более частые и тяжелые осложнения имели место преимущественно в ранних исследованиях, когда было меньше опыта и в большинстве случаев использовались более высокие температурные режимы и в основном применялись кондуктивные методы ОГ. В целом, смертельные исходы от различных методов ОГ составляют 0–4 % и вполне сопоставимы с такими показателями при хирургическом лечении больных злокачественными новообразованиями органов брюшной полости [56, 57].

in the effectiveness of CT or CRT in combination with WBHT in these patients indicates that heating actually suppresses the development of multidrug resistance in tumor cells [52, 53].

There is no doubt that the most pronounced contribution of WBH to the results of antitumor therapy is manifested in PE, the frequency of which ranges from 46 to 100 % (an average of 71 %). According to some authors, WBH has such a pronounced palliative effect that it allows some patients to cancel narcotic pain medications [4, 10, 45, 46]. Most likely, an increase in the level of endorphin in the blood after WBH plays an important role, the level of which, in the range of 39.5–41.8 °C, increases with increasing temperature [54]. Apparently, changes in the hormonal balance after WBH also lead to withdrawal and depressive syndrome in patients [55].

Along with the chemo- and radiosensitizing effects of WBH on tumors, it has the same effect on normal tissues, which leads to complications of varying severity. Toxic effects can be thermal and non-thermal, associated, respectively, with direct damaging effects of temperature (burns, soft tissue induction) and increased systemic toxicity of chemotherapy. With a combination of WBH with chemotherapy, the frequency of non-thermal complications mainly manifests itself in the form of grade II–IV myelosuppression, and ranges from 13 to 80 %. It should be noted that more frequent and severe complications occurred mainly in early studies, when there was less experience and many used higher temperature conditions and used conductive WBH methods. In general, deaths from various WBH methods are 0–4 % and are quite comparable with such indicators in the surgical treatment of patients with malignant neoplasms of the abdominal organs [56, 57].

The likelihood of developing complications determines the strict definition of indications and contraindications

Вероятность развития осложнений обуславливает строгое определение показаний и противопоказаний к ОГ, а также выбор уровня нагрева. В мире используются различные температурно-экспозиционные режимы, диапазон которых колеблется весьма широко: от 40 °С (360 мин) до 43–44 °С (15–20 мин) [3, 4, 6–8, 10, 12, 35, 37]. Это свидетельствует об отсутствии единых подходов в осуществлении ОГ. В 2005 г. Hildebrandt et al [9] на основе накопленного опыта и анализа данных литературы предложили общие подходы к проведению ИКОГ с целью обеспечения единообразия в исследовании и оценке полученных результатов. В 2018 г. немецкая группа по гипертермии опубликовала руководство по применению ИКОГ, что позволило им значительно расширить применение метода в клинической практике [58].

Реальными путями снижения токсических эффектов являются: 1) проведение ОГ в мягком режиме, но с более продолжительным воздействием, 2) редукция дозы химиопрепаратов на 20–50 %, в зависимости от температурно-экспозиционного режима ОГ, 3) увеличение временного интервала между ОГ и введением химиопрепаратов.

Кроме рассмотренных результатов применения ОГ, в мире проведены другие исследования, которые возможно в будущем расширят область применения метода в консервативной и паллиативной противоопухолевой терапии. К ним относятся комбинация ОГ с таргетными, генно-терапевтическими препаратами, а также вакцино-терапией на основе аутологических дендритных клеток [59–61].

Для дальнейшего успешного развития метода необходима также разработка комплекса профилактических мероприятий, анестезиологических пособий, совершенствование гипертермических и термоизмерительных систем.

to WBH, as well as the choice of the heating level. In the world, various temperature and exposure modes are used, the range of which varies very widely: from 40 °C / 360 min to 43–44 °C / 15–20 min [3, 4, 6–8, 10, 12, 35, 37]. These data indicate the lack of unified approaches to the implementation of the WBH. In 2005, Hildebrandt et al [9], based on the accumulated experience and analysis of literature data, proposed general approaches to the conduct of the IRWBH in order to ensure uniformity in the study and assessment of the results obtained. In 2018, the German Hyperthermia Group published guidelines on the use of IRWBH, which allowed them to significantly expand the application of the method in clinical practice [58].

Toxic effects can be reduced by: 1) conducting WBH in mild mode, that is, at a relatively low temperature, but with a longer exposure, 2) reducing the dose of chemotherapy by 20–50 %, depending on the temperature-exposure mode of the WBH, 3) an increase in the time interval between WBH and the introduction of chemotherapy drugs.

In addition to the considered results of the use of WBH, a number of other studies have been carried out in the world, which may in the future expand the scope of the method in conservative and palliative antitumor therapy. These include a combination of WBH with targeted, gene-therapeutic drugs, as well as vaccine therapy based on autologous dendritic cells [59–61].

For further successful development of the method, it is also necessary to develop a set of preventive measures, anesthetics, and improve hyperthermic and thermo-measuring systems. The results observed from this treatment make clear that its contribution to cancer treatment can be worthwhile, and deserves further investigation.

## REFERENCES / СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Coley W.B. The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas, with a Report of Ten Original Cases. *Am. J. Med. Sci.* 1893;105:487-511.
- Busch W. On the Influence Which more Violent Erysipeline Sometimes Exerts on Organized Neoplasms. *Negotiations of the Natural History Association of the Prussian Rhineland and Westphalia.* 1866;23:28-30 (German). [Busch W. *Über Den Einfluss, Welchen Heftigere Erysipelin Zuweilig auf Organisierte Neubildungen Ausüben // Verhandlungen des Naturhistorischen Vereines der Preussischen Rheinlande und Westphalens.* 1866. No. 23. P. 28-30].
- Ismail-zade R.S. *Obshchaya Upravlyayemaya Gipertermiya v Kompleksnom Lechenii Daleko Zashedshikh i Refrakternykh Form Zlokachestvennykh Opukholey u Detey = Total Controlled Hyperthermia in the Complex Treatment of Advanced and Refractory Forms of Malignant Tumors in Children.* Extended Abstract of Doctor's thesis in Medicine. Minsk Publ., 2008.42 p. (In Russian). [Исмаил-заде Р.С. *Общая управляемая гипертермия в комплексном лечении далеко зашедших и рефрактерных форм злокачественных опухолей у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.* Минск, 2008. 42 с.].
- Karev I.D., Rodina A.A., Gut N.V. *Obshchaya Vysokotemperaturnaya Gipertermiya v Lechenii Disseminirovannykh Khimiorезистентnykh Opukholey = General High-Temperature Hyperthermia in the Treatment of Disseminated Chemoresistant Tumors.* Materialy III Syezda Onkologov i Radiologov SNG = Materials of the III Congress of Oncologists and Radiologists of the CNG. Minsk, 25-28 May, 2004. Part 1. Minsk Publ., 2004. P. 146-149. (In Russian). [Карев И.Д., Родина А.А., Гут Н.В. *Общая высокотемпературная гипертермия в лечении диссеминированных химиорезистентных опухолей // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ.* Минск, 25-28 мая 2004. Ч. 1. Минск, 2004. С. 146-149].
- Mardynskiy Yu.S., Kurpeshev O.K., Pavlov V.V., Smirnova I.A. Reactions and Complications after General Electromagnetic Hyperthermia of Tumors at the "Yachta-5" Device. *Rossiyskiy Onkologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Oncology.* 2001;6:4-8. (In Russian). [Мардынский Ю.С., Курпешев О.К., Павлов В.В., Смирнова И.А. Реакции и осложнения после общей электромагнитной гипертермии опухолей на установке "Яхта-5" // *Российский Онкологический журнал.* 2001. № 6. С. 4-8].
- Kurpeshev O. Radiofrequency Whole Body Hyperthermia (WBHT) in Cancer Treatment. 28th Annual Meeting Society for Thermal Medicine, New Orleans, USA. 2011. Abstract 0081. New Orleans, 2011.
- Suvernev A.V., Ivanov G.V. *Intensivnoye Teplolecheniye = Intensive Heat Therapy.* Novosibirsk, Akademicheskoye Izdvo "Geo" Publ., 2014. 106 p. (In Russian). [Сувернев А.В., Иванов Г.В. *Интенсивное теплолечение.* Новосибирск: Академическое изд-во "Гео", 2014. 106 с.].
- Van der Zee J., Faithfull N.S., van Rhoon G.C., Reinhold H.S. Whole Body Hyperthermia as a Treatment Modality. *Physics and Technology of Hyperthermia.* Ed. Field S.B., Franconi C. Springer, Dordrecht, 1987. P. 420-440. DOI <https://doi.org/10.1007/978-94-009-3597-6>.
- Hildebrandt B., Hegewisch-Becker S., Kerner T., Nierhaus A., Bakhshandeh-Bath A., Janni W., Zumschlinge R., Sommer H., Riess H., Wust P. Current Status of Radiant Whole-Body Hyperthermia at Temperatures >41.5 °C and Practical Guidelines for the Treatment of Adults. The German 'Interdisciplinary Working Group on Hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia.* 2005;21:2:169-183. DOI: 10.1080/02656730400003401.
- Bull J.M.C., Scott G.L., Strelbel F.R., Nagle V.L., Oliver D., Redwine M., Rowe R.W., Ahn C.W., Koch S.M. Fever-Range Whole-Body Thermal Therapy Combined with Cisplatin, Gemcitabine, and Daily Interferon-Alpha: a Description of a Phase I-II Protocol. *Int. J. Hyperthermia.* 2008;24:8:649-662.
- Lassche G., Crezee J., Van Herpen C.M.L. Whole-Body Hyperthermia in Combination with Systemic Therapy in Advanced Solid Malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2019;139:67-74. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.04.023>.
- Robins H.I., Longo W.L., Steeves R.A. A Pilot Study of Whole Body Hyperthermia and Local Irradiation for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Confined TO THE Thorax. *Int. J. of Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1988;15:2:427-431.
- Robins H.I., Longo W.L., Lagoni R.K., Neville A.J., Hugander A., Schmitt C.L., Riggs C. A Phase I Trial of Lonidamine with Whole Body Hyperthermia in Advanced Cancer. *Cancer Res.* 1988;43:6587-6592.
- Robins H.I., Sielaff K.M., Storer B., Hawkins M.J., Borden E.C. Phase I Trial of Human Lymphoblastoid Interferon with Whole Body Hyperthermia in Advanced Cancer. *Cancer Res.* 1989;49:6:1609-15.
- Takeuchi T., Takeuchi A., Yokoyama M. Clinical Experiences of Far-Infrared Whole-Body Hyperthermia by the Use of rhd2002. *Hyperthermic Oncol. 7th Proceed. Int. Congr. Abstracts.* Roma. 1996;2:272-273.
- Larkin J.M.A. Clinical Investigation of Total-Body Hyperthermia as Cancer Therapy. *Cancer Research.* 1979;39:2252-2254.
- Maeta M., Koga S., Wada J., Yokoyama M., Kato N., Kawahara H., Sakai T., Hino M., Ono T., Yuasa K. Clinical Evaluation of Total-Body Hyperthermia Combined with Anticancer Chemotherapy for Far-Advanced Miscellaneous Cancer in Japan. *Cancer.* 1987;59:6:1101-1106. DOI: 10.1002/1097-0142(19870315)59:6<1101::aid-cnrcr2820590610>3.0.co;2-g.
- Robins H.I., Longo W.L., Steeves R.A., Cohen J.D., Schmitt C.L., Neville A.J., O'Keefe S., Lagoni R., Riggs C. Adjunctive Therapy (Whole Body Hyperthermia Versus Lonidamine) to Total Body Irradiation for the Treatment of Favorable B-Cell Neoplasms: A Report on Two Pilot Clinical Trials and Laboratory Investigations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990;18:909-920. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90416.
- Bull J.M., Cronau L.H., Newman B.M., Jabboury K., Allen S.J., Ohno S., Smith T., Tonnesen A.S. Chemotherapy Resistant Sarcoma Treated with Whole Body Hyperthermia (WBH) Combined with 1-3-Bis(2-Chloroethyl)-1-Nitrosourea (BCNU). *Int. J. Hyperthermia.* 1992;8:3:297-304.
- Robins H.I., Cohen J.D., Schmitt C.L., Tutsch K.D., Feierabend C., Arzooonian R.Z., Alberti D., d'Oleire F., Longo W., Heiss C. Phase I clinical trial of carboplatin and 41.8 °C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 1993;9:1787-1794. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.9.1787. PMID: 8355046.
- Wiedemann G.J., d'Oleire F., Erdmute K.E., Eleftheriadis S., Bucszy P., Feddersen S., Kiouche M., Geisler J., Mentzel M., Schmucker P., Feyerabend T., Weiss C., Wagner T. Ifosfamide and Carboplatin Combined with 41.8 °C Whole-Body Hyperthermia in Patients with Refractory Sarcoma and Malignant Teratoma. *Cancer Research.* 1994;54:5346-5350.
- Wiedemann G.J., Robins H.I., Gutsche S., Mentzel M., Deeken M., Katschinski D.M., Eleftheriadis S., Crahe R., Weiss C., Storer B., Wagner T. Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) Combined with 41.8 C Whole Body Hyperthermia in Patients with Refractory Sarcoma. *Eur. J. Cancer.* 1996;32:5:888-892. DOI: 10.1016/0959-8049(95)00622-2.
- Robins H.I., Rushing D., Kutz M., Tutsch K.D., Tiggelaar C.L., Paul D., Spriggs D., Kraemer C., Gillis W., Feierabend C., Arzooonian R.Z., Longo W., Alberti D., d'Oleire F., Qu R.P., Wilding G., Stewart J.A. Phase I Clinical Trial of Melphalan and 41.8 °C Whole-Body Hyperthermia in Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* 1997;15:158-164. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.158. PMID: 8996137.
- Robins H.I., Katschinski D.M., Longo W., Grosen E., Wilding G., Gillis W., Kraemer C., Tiggelaar C.L., Rushing D., Stewart J.A., Spriggs D., Love R., Arzooonian R.Z., Feierabend C., Alberti D., Morgan K., Simon K., d'Oleire F. A Pilot Study of Melphalan, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and 41.8 °C Whole-Body Hyperthermia. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999; 43:409-414.
- Gruber Y., Hegewisch-Becker S., Bakhshandeh-Bath A., Sommer H., Hoffmann R., Hossfeld D.K. Whole-Body Hyperthermia at 41.8 °C Combined with Ifosfamide and Carboplatin in Relapsed Ovarian Carcinoma Pretreated with a Platin-Containing Regimen. *Ann. Oncol.* 2000;11:377.

26. Bremer K., Meyer A., Lohmann R. Pilot Study of Whole-Body Hyperthermia Combined with Chemotherapy in Patients with Metastasized Pretreated Progressive Breast, Ovarian, and Colorectal Carcinomas. *Tumor Diagn. & Ther.* 2001;22:115-120.
27. Westermann A.M., Grosen E.A., Katschinski D.M., Jäger D., Rietbroek R., Schink J.C., Tiggelaar C.L., Jäger E. A Pilot Study of Whole Body Hyperthermia and Carboplatin in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Eur. J. Cancer.* 2001;37:9:1111-1117.
28. Strobl B, Janni W, Rjosk D, Rack BK, Kornya L, Bakhshandeh-Bath A, Hegewisch-Becker S, Hildebrandt B, Harald L, Sommer I. Chemotherapy with Carboplatin/Ifosfamide Combined with Whole Body Hyperthermia in Recurrent Ovarian Cancer—Results of a Phase II Study (Dolphin-1-Study). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002;19:A2523.
29. Bakhshandeh A., Bruns I., Traynor A., Robins H.I., Eberhardt K., Demedts A., Kaukel E., Koschel G., Gatzemeier U., Kohlmann T., Dalhoff K., Ehlers E.M., Gruber Y., Zumschlinge R., Hegewisch-Becker S., Peters S.O., Wiedemann G.J. Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide Combined with 41.8 °C Whole Body Hyperthermia for Malignant Pleural Mesothelioma. *Lung Cancer.* 2003;39;3:339-345.
30. Westermann A.M., Wiedemann G.J., Jager E., Jager D., Katschinski D.M., Knuth A., Vörde sive Vörding P.Z., Van Dijk J.D.P., Finet J., Neumann A., Longo W., Bakhshandeh A., Tiggelaar C.L., Gillis W., Bailey H., Peters S.O., Robins H.I. A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group Trial. Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Combined with 41.8 Degrees C Whole-Body Hyperthermia for Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Oncology.* 2003;64;4:312-321. DOI: 10.1159/000070287.
31. Hegewisch-Becker S., Gruber Y., Corovic A., Pichlmeier U., Atanackovic D., Nierhaus A., Hossfeld D.K. Whole Body Hyperthermia (41.8 °C) Combined with Bimonthly Oxaliplatin, High-Dose Leucovorin and 5-Fluorouracil 48-Hour Continuous Infusion in Pretreated Metastatic Colorectal Cancer: a Phase II Study. *Ann. Oncol.* 2002;13:1197-1204. DOI: 10.1093/annonc/mdf216.
32. Hegewisch-Becker S., Corovic A., Jaeger E., Goekkurk J., Panse J., Nierhaus A., Hossfeld D.K., Hossfeld D.K., Pantel K. Whole Body Hyperthermia (WBH, 41.8 °C) Combined with Carboplatin and Etoposide in Advanced Biliary Tract Cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003;22:1247.
33. Douwes F., Bogovi C.J., Douwes O., Migeod F., Grote C. Whole-Body Hyperthermia in Combination with Platinum-Containing Drugs in Patients with Recurrent Ovarian Cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2004;9;2:85-91.
34. Richel O., Zum Vörde Sive Vörding P.J., Rietbroek R., Van der Velden J., Van Dijk J.D., Schilthuis M.S., Westermann A.M. Phase II Study of Carboplatin and Whole Body Hyperthermia (WBH) in Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004;95;3:680-685.
35. Hildebrandt B., Dräger J., Kerner T., Deja M., Löffel J., Stroszczyński C., Ahlers O., Felix R., Riess H., Wust P. Whole-Body Hyperthermia in the Scope of von Ardenne's 'Systemic Cancer Multistep Therapy (sCMT)' Combined with Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer – a Phase I/II Study. *Int. J. Hyperthermia.* 2004;20:317-333. DOI: 10.1080/02656730310001637316.
36. Liu X.-L., Fang M.A., Zhou C.-X., Huang M., Gong H.-Y., Xie G.-Y., Hu C.-H. Therapeutic Effect of Whole-Body Hyperthermia Combined with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer. *J. Cent South. Univ. (Med Sci).* 2006;31;3:350-352.
37. Atmaca A., Al-Batran S.-E., Neumann A., Kolassa Y., Jäger D., Knuth A., Jäger E. Whole-Body Hyperthermia (WBH) in Combination with Carboplatin in Patients with Recurrent Ovarian Cancer – A Phase II Study. *Gynecol. Oncol.* 2009;112:384-388. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.11.001.
38. Bakhshandeh-Bath A., Stoltz A.S., Homann N., Wagner T., Stolting S., Peters S.O. Preclinical and Clinical Aspects of Carboplatin and Gemcitabine Combined with Whole-Body Hyperthermia for Pancreatic Adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2009;29:3069-3077.
39. Zhao C., Dai C., Chen X. Whole-Body Hyperthermia Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Stage IV Advanced Gastric Cancer. *Int. J. Hyperthermia.* 2012;28;8:735-741. DOI:10.3109/02656736.2012.734894.
40. Douwes F.R. Local and Whole Body Hyperthermia in Chemoresistant Ovarian Cancer. Abstracts of the XXXI Conference of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS). *Oncothermia J.* 2013;7:70-71.
41. Neumann H., Fabricius H.A., Engelhardt R. Moderate Whole-body Hyperthermia in Combination with Chemotherapy in the Treatment of Small Cell Carcinoma of the Lung: a Pilot Study. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1982;61:427-9.42. Engelhardt R. Rationale for Clinical Application of Hyperthermia and Drugs. *Strahlentherapie und Oncologie.* 1987;163:428-9.
43. Engelhardt R., Muller U., Weth-Simon R., Neumann H.A., Lohr G.W. Treatment of Disseminated Malignant Melanoma with Cisplatin in Combination with Whole-Body Hyperthermia and Doxorubicin. *Int. J. Hyperthermia.* 1990;6;3:511-515.
44. Zhavrid E.A., Sachivko N.V., Fradkin S.Z., Rudko A.S. Total Hyperthermia in Chemoradiotherapy of Lung Cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology.* 1991;37;9-10:962-967 (Russian). [Жаврид Э.А., Сачивко Н.В., Фрадкин С.З., Рудько А.С. Общая гипертермия при химиолучевой терапии рака легкого // Вопросы онкологии. 1991. Т.37, № 9-10. С. 962-967].
45. Rodina A.A. Obshchaya Vysokotemperaturnaya Gipertermiya v Lechenii Nekotorykh Disseminirovannykh Khimiorезистентnykh Opukholey = Total High-Temperature Hyperthermia in the Treatment of Certain Disseminated Chemoresistant Tumors. Extended Abstract of Candidate's Thesis in Medicine. *Nizhniy Novgorod Publ., 2003.* 27 p. (In Russian). [Родина А.А. Общая высокотемпературная гипертермия в лечении некоторых диссеминированных химиорезистентных опухолей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2003. 27 с.].
46. Tikhonova O.A. Obshchaya Gipertermiya v Kompleksnom Lechenii Khimioradiorezistentnykh form Disseminirovannykh Opukholey Osnovnykh Lokalizatsiy = Total Hyperthermia in the Complex Treatment of Chioradio-Resistant Forms of Disseminated Tumors of the Main Localizations. Extended Abstract of Candidate's Thesis in Medicine. *Nizhniy Novgorod Publ., 2002.* 22 p. (In Russian). [Тихонова О.А. Общая гипертермия в комплексном лечении химиорadiorezistentных форм диссеминированных опухолей основных локализаций. Автореф. дис. канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2002. 22 с.].
47. Kurpeshev O.K. Obshchaya Gipertermiya pri Disseminirovannykh i Khimiorезистентnykh Formakh Zlokachestvennykh Opukholey = Total Hyperthermia in Disseminated and Chemoresistant Forms of Malignant Tumors. *Materialy II Kongressa Onkologov Uzbekistana = Materials of the II Congress of Oncologists of Uzbekistan.* Tashkent Publ., 2011. P. 261-262. (Russian). [Курпешев О.К. Общая гипертермия при диссеминированных и химиорезистентных формах злокачественных опухолей // Материалы II Конгресса онкологов Узбекистана. Ташкент, 2011. С. 261-262].
48. Levin R.D., Sanchez R., Kim Y.D., Mellijor A., Doyle M.A., Simonich W., Williams R.M. Whole Body Hyperthermia Experience in Breast Cancer at American International Hospital. *Consensus on Hyperthermia for the 1990s* (Edited by H.I. Bicher et al.). New York, Plenum Press, 1990. P. 387-388.
49. Jaeger D., Atmaca A., Neumann A., Unckell J., Orth J., Jaeger E., Knuth A. 41,8 °C Whole Body Hyperthermia (WBH) Combined with Carboplatin in Patients with Advanced Ovarian Carcinoma. *Annals Oncology.* 2000;11;4:82.
50. Rethfeldt E., Becker M., Koldovsky P. Whole-Body Hyperthermia in the Treatment of Breast Cancer. *23rd Congress of the International Association for Breast Cancer Research.* Abstract. *Breast Cancer Research.* 2001;3;1:A51. <https://doi.org/10.1186/bcr379>.
51. Zwischenberger J.B., Vertrees R.A., Bedell E.A. Percutaneous Venovenous Perfusion-Induced Systemic Hyperthermia for Lung Cancer: A Phase I Safety Study. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;77;6:1916-1924; discussion 1925.
52. Xi L., Tekin D., Bhargava P., Kukreja R.C. Whole Body Hyperthermia and Preconditioning of the Heart: Basic Concepts, Complexity, and Potential Mechanisms. *Int. J. Hyperthermia.* 2001;17;5:439-455.

53. Robins H.I., Kalin N., Shelton S.E., Martin P.A., Shecterle L.M., Barksdale C.M., Neville A.J., Marshall J. Rise in Plasma Beta-Endorphin, ACTH, and Cortisol in Cancer Patients Undergoing Whole Body Hyperthermia. *Horm. Metab. Res.* 1987;19:441–443. DOI: 10.1055/s-2007-1011847.
54. Hanuscha K.-U., Janssen C.W. The Impact of Whole-Body Hyperthermia Interventions on Mood and Depression – Are We Ready for Recommendations for Clinical Application? *Int. J. Hyperthermia.* 2019;36;1:572–580. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1612103>.
55. Locker G.J., Worel N., Bojic A., Heinrich G., Brodowicz T., Bojic A., Heinrich G., Brodowicz T., Clodi M., Funk G.-C., Knöbl P., Zielinski C.C., Köstler W.J. Whole Body Hyperthermia by Extracorporeal Circulation in Spontaneously Breathing Sarcoma Patients: Hemodynamics and Oxygen Metabolism. *Int. J. Artif. Organs.* 2011;34;11:1085-94. DOI: 10.5301/ijao.5000009. PMID: 22183522.
56. Grosso G., Biondi A., Marventano S., Mistretta A., Calabrese G., Basile F. Major Postoperative Complications and Survival for Colon Cancer Elderly Patients. XXV National Congress of the Italian Society of Geriatric Surgery Padova, Italy. 10-11 May 2012. *BMC Surgery.* 2012;12;1:S20. <http://www.biomedcentral.com/1471-2482/12/S1/S20>.
57. Simões C.M., Carmona M.J.C., Hajjar L.A. Vincent J.-L., Landoni G., Belletti A., Vieira J.E., de Almeida J.P., de Almeida E.P., Jr U.R., Kauling A.L., Tutyia C., Tamaoki L., Fukushima J.T., Jr. José O C.A. Predictors of Major Complications after Elective Abdominal Surgery in Cancer Patients. *BMC Anesthesiology.* 2018;18:49. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0516-6>.
58. Wehner H., Wey S., Meyer A. Whole Body Hyperthermia Guideline. German Society for Hyperthermia. DGHT e.V. Version 1.0. October 2018. 2018. 20 p. (German). [Wehner H., Wey S., Meyer A. Whole-Body Hyperthermia Guideline. Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie. DGHT e.V. Version 1.0. October 2018. 2018. 20 p.]
59. Kurpeshev OK, Van der Zee J. The Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63;1:57–77. DOI: 10.12737/article\_5a8556b4be3e24.36808227. (In Russian). [Курпешев О.К., Ван дер Зее Я. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 1. С. 57–77. DOI: 10.12737/article\_5a8556b4be3e24.36808227].
60. Ito Y., Kobayashi Y., Yatagawa A., Matsuura Y. Effects of Whole-Body Heat Treatment on T Cell-Mediated Immune Response in Cancer Patients. The 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology & The 31st Japanese Congress of Thermal Medicine at Fukui City, Japan. 5-6 September. 2014;171:GSJ35.
61. Takeuchi A., Takeuchi T., Kinjo H., Kotoyori S., Shirahige M., Hasumura H. P53 Gene Therapy Combined with Whole Body Hyperthermia and Local Hyperthermia. The 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology & The 31st Japanese Congress of Thermal Medicine at Fukui City, Japan. 5-6 September. 2014;136:GSE43.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Поступила:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.

М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев, А.С. Лепёхина, Г.Е. Труфанов, Т.М. Алексеева,  
Н.Е. Иванова, М.Ю. Ефимова, А.С. Воронин, А.М. Маханова, А.А. Михаличева

## ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМНЫМ КАРОТИДНЫМ СТЕНОЗОМ

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Анна Станиславовна Лепёхина, e-mail: anna20.04.1994@yandex.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Изучение состояния коннектома у больных с асимптомным каротидным стенозом более 60 % при применении гирудотерапии.

**Материалы и методы:** Проведен анализ результатов обследования 15 пациентов в возрасте от 60 до 82 лет с асимптомным стенозом каротидных артерий в пределах 60–75 %. Пациентам проводили курс гирудотерапии, состоящий из 10 сеансов. Всем пациентам выполнялась структурная и функциональная магнитно-резонансная томография с выполнением анализа статистических данных в состоянии покоя, оценивались жалобы и неврологический статус – до и после курса гирудотерапии.

**Результаты:** На фоне курса гирудотерапии у пациентов с асимптомными каротидными стенозами при анализе неврологического статуса и жалоб отмечено значимое улучшение самочувствия. При проведении функциональной магнитно-резонансной томографии определены различия функциональной связанности между медиальной префронтальной корой и другими областями мозга. В основных структурах сети управляющего контроля и выявления значимости отмечалась активация. Увеличивалась коннективность между ведущими областями головного мозга, что служит признаком улучшения его деятельности.

**Заключение:** Исследование коннективности может служить для изучения работы сетей мозга и для определения эффективности терапии. Курс гирудотерапии значимо изменял функциональную связанность областей головного мозга, изменения коррелировали с уменьшением количества жалоб. Подобная работа является пилотной и будет продолжена для дальнейшей разработки лечебно-профилактических стратегий с включением гирудотерапии у пациентов с высоким риском сосудистых катастроф в условиях санаторно-курортного лечения.

**Ключевые слова:** асимптомный каротидный стеноз, гирудотерапия, фМРТ, коннектом

**Для цитирования:** Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю., Лепёхина А.С., Труфанов Г.Е., Алексеева Т.М., Иванова Н.Е., Ефимова М.Ю., Воронин А.С., Маханова А.М., Михаличева А.А. Изучение функциональной коннективности головного мозга у пациентов с асимптомным каротидным стенозом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 59-63. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-59-63

## STUDY OF THE FUNCTIONAL RELATIONSHIP OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC CAROTIDAL SENOSIS

Pospelova M.L., Efimtsev A.Y., Lepekhina A.S., Trufanov G.E., Alekseeva T.M., Ivanova N.E.,  
Efimova M.Y., Voronin A.S., Makhanova A.M., Mikhailicheva A.A.

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburgh, Russia

Contact person: A.S. Lepekhina, e-mail: anna20.04.1994@yandex.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To explore functional connectivity in patients with asymptomatic internal carotid arteries stenosis of more than 60% when using hirudotherapy.

**Materials and methods:** The analysis of the results of the examination of 15 patients aged 60 to 82 years with asymptomatic stenosis of the carotid arteries in the range of 60–75 % was carried out. The patients underwent a course of hirudotherapy, consisting of 10 sessions. All patients underwent structural and functional magnetic resonance imaging with analysis of statistical data at rest, complaints and neurological status were assessed – before and after the course of hirudotherapy.

**Results:** When using a course of hirudotherapy in patients with asymptomatic internal carotid arteries stenosis, when analyzing the neurological status and complaints, a significant improvement in well-being was noted. During functional magnetic resonance imaging, differences in functional connectivity between the medial prefrontal cortex and other areas of the brain were determined. Activation was noted in the main structures of the network of managerial control and identification of significance. Connectivity between the leading regions of the brain increased, which is a sign of improved brain activity.

**Conclusion:** Connectivity research can be used to study the functioning of brain networks and to determine the effectiveness of therapy. The course of hirudotherapy significantly changed the functional connectivity of the brain regions, the changes correlated with a decrease in the number of complaints. This work is a pilot and will be continued for the further development of treatment-and-prophylactic strategies with the inclusion of hirudotherapy in patients with a high risk of vascular accidents in a treatment.

**Keywords:** asymptomatic carotid stenosis, hirudotherapy, fMRI, connectome

**For citation:** Pospelova ML, Efimtsev AY, Lepekhina AS, Trufanov GE, Alekseeva TM, Ivanova NE, Efimova MY, Voronin AS, Makhanova AM, Mikhailicheva AA. Study of the functional relationship of the brain in patients with asymptomatic carotid stenosis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):59-63. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-59-63

## Введение

Асимптомный каротидный атеросклеротический стеноз (АКАС) является одной из причин возникновения острых сосудистых эпизодов таких как транзиторная ишемическая атака и острое нарушение мозгового кровообращения. Перспективным является изучение компенсаторных механизмов и функциональной коннективности головного мозга у пациентов с АКАС, что может оптимизировать тактику ведения пациентов.

В начале 21 века в нейронауке возникло новое направление – коннектомика, область исследований, включающая в себя картографирование и анализ архитектуры нейрональных связей [1]. Доказано, что изменения в организации нервных сетей (коннектом), – фундаментальная основа церебральной патологии [2]. Это обуславливает необходимость всестороннего изучения механизмов компенсаторных процессов, происходящих в центральной нервной системе на фоне хронической ишемии. В основе компенсации нарушенных функций нервной системы лежат механизмы нейропластичности. Описано несколько механизмов реорганизации коннектома, которые и лежат в основе нейропластичности; среди них – изменение удельного веса существующих связей, рекомбинация, переподключение и регенерация. Использование техники мультимодальной визуализации позволяет выявить у пациентов нарушения структурных и функциональных нейрональных связей [3].

Изучение механизмов нейропластичности при АКАС и выявление изменений коннектома при цереброваскулярных заболеваниях и на фоне лечения представляются актуальными в свете разработки новых профилактических и терапевтических стратегий, а также прогнозирования исходов заболевания. Гирудотерапия является методом комPLEMENTАРНОЙ МЕДИЦИНЫ, который широко распространен в лечении больных с сосудистыми заболеваниями и доказан на патогенетическом уровне [4].

Цель исследования – изучение состояния коннектома у больных с асимптомным каротидным стенозом более 60 % при применении гирудотерапии.

## Материал и методы

Проводилось одноцентровое открытое неконтролируемое исследование состояния рабочей сети покоя у пациентов с АКАС более 60 % на при применении гирудотерапии. Принципы надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации были соблюдены, получена выписка из этического комитета Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (протокол №17 от 14.01.19) с одобрением проведения исследования. Письменное информированное согласие получено от всех участников исследования.

Исследованы 15 пациентов – 10 женского и 5 мужского пола, возраст – от 60 до 82 лет с АКАС внутренних сонных артерий в пределах 60–75 %. Трое пациентов перенесли операцию каротидной эндартерэктомии из одной внутренней сонной артерии, с сохраняющимся стенозом более 65 % контралатеральной ВСА. У всех больных в анамнезе отмечалась гипертоническая болезнь более трех лет. У 2 пациентов – сахарный диабет II типа. Диагноз асимптомного каротидного стеноза ставился на основании жалоб и анамнеза, данных инструмен-

тального обследования (ультразвукового триплексного исследования брахиоцефальных артерий на аппарате Logiq Q7 Expert General Electric). Критерии исключения из исследования: 1. Психоорганическая патология, опухоли головного мозга эпилепсия в анамнезе 2. Тяжелые сопутствующие заболевания (острый инфаркт миокарда (ОИМ), сердечная недостаточность (СН) 3–4 степени, кардиомиопатия, острая инфекция и др.). 3. Прием медикаментов, которые могут исказить результаты терапии (барбитураты, анксиолитики, резерпин, антидепрессанты, наркотические анальгетики).

Было проведено 10 сеансов гирудотерапии на протяжении 2 месяцев (1–2 раза в неделю) по патенту РФ № 2327494, однократно приставляя по 2–5 пиявок. Точками приставки являлись затылочная область и зона над сосцевидными отростками; шейный, поясничный отделы позвоночника, зона копчика; зоны печени, селезенки, сердца. На фоне комPLEMENTАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫЕ ПРОДОЛЖАЛИ ПРИЕМ ГИПОТЕНЗИВНЫХ, АНТИАГРЕГАНТНЫХ, ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.

Оценивался неврологический статус и жалобы пациентов до начала курса лечения с применением гирудотерапии и после через 2 мес.

Проводилась функциональная МРТ в покое до и после применения комPLEMENTАРНЫХ методов лечения. Для сопоставления функциональных данных со структурами головного мозга использовалась импульсная последовательность MP-RAGE (изотропный воксел  $V=0,8 \text{ мм}^3$ ). Время сканирования составило 9 мин; 4,5 мм – толщина среза, 29 срезов, 120 – количество повторений. Больные были проинформированы о проведении исследования с открытыми глазами в состоянии бодрствования. Для каждого пациента поддерживались однородные условия состояния покоя, что минимизировало воздействие на слуховую и зрительную сети.

Далее проводили обработку данных, полученных при магнитно-резонансной томографией, в частности фМРТ в покое и оценивались результаты. Для этого применяли плагин CONN v.18, работающий на базе MATLAB (пакет прикладных программ), предназначенный для детерминации коннективности головного мозга и статистического установления активных зон. Статистический анализ осуществляли с применением непараметрического критерия Мак-Немара для зависимых бинарных величин.

## Результаты

Все пациенты отмечали постоянную или пароксизмальную цефалгию пульсирующего/ноющего характера; несистемные и/или системные мгноленные, кратковременные или длительные головокружения; шум в голове и и/или в ушах; снижение слуха; невозможность смотреть на двигающиеся объекты; мелькание мушек перед глазами.

Неврологический статус: у 5 пациентов отмечалась вялость зрачковых реакций, 4 – нистагм при крайних отведениях, 3 – недостаточность конвергенции, 5 – тремор пальцев вытянутых рук, 8 – асимметрия сухожильных рефлексов, 5 – элементы динамической и статико-локомоторной атаксии, 7 – вегетативная неустойчивость.

На фоне курса гирудотерапии у пациентов с асимптомными каротидными стенозами было отмечено значимое улучшение состояния (табл. 1).

Таблица 1

Оценка эффективности лечения пациентов с асимптомным атеросклеротическим каротидным стенозом (n=15)

Table 1

Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with asymptomatic atherosclerotic carotid stenosis (n=15)

|                                       | До начала курса гирудотерапии (количество пациентов) | После курса лечения (количество пациентов) | Критерий Мак-Немара (p) |
|---------------------------------------|--|--|-------------------------|
| <b>Головная боль:</b><br>пульсирующая | 5  | 0  | не применимо            |
| ноющая                                | 12   | 3  | 0,008                   |
| постоянная                            | 9  | 0  | не применимо            |
| приступообразная и постоянная         | 11   | 4  | 0,023                   |
| односторонняя                         | 10   | 3  | 0,023                   |
| двусторонняя                          | 9  | 2  | 0,023                   |
| в целом головная боль                 | 14   | 4  | 0,004                   |
| <b>Головокружение:</b><br>несистемное | 11   | 4  | 0,023                   |
| системное                             | 1  | 0  | не применимо            |
| мгновенное (секунды)                  | 10   | 3  | 0,023                   |
| кратковременное (минуты, часы)        | 9  | 2  | 0,023                   |
| длительное (дни, недели)              | 5  | 0  | не применимо            |
| в целом головокружения                | 13   | 3  | 0,004                   |
| Шум в голове                          | 8  | 4  | 0,13                    |
| Шум в ушах                            | 6  | 3  | 0,25                    |
| В целом шум в голове и в ушах         | 10   | 5  | 0,073                   |
| Снижение слуха                        | 6  | 5  | 1,0                     |
| Оптико-вестибулярный синдром          | 10   | 2  | 0,013                   |
| Преходящие зрительные расстройства    | 12   | 3  | 0,008                   |

**Примечания:** 1) Ухудшения не зафиксировано не по одному из наблюдаемых показателей; 2) Улучшение составило от 16,7 % до 100 %, в среднем – 58,4 %; 3) Статически значимые изменения состояния наблюдались по следующим показателям – ноющая, приступообразная и ноющая, односторонняя, двусторонняя, и в целом головная боль; несистемное, мгновенное, кратковременное и в целом головокружение; оптико-вестибулярный синдром и преходящие зрительные расстройства; 4) Улучшение в 100 % случаев были достигнуты по следующим показателям: пульсирующая, постоянная головная боль; системное, системное в сочетании с несистемным, длительное головокружение.

Ухудшения состояния пациентов, побочных и аллергических реакций в ходе лечения не было.

После лечения с применением гирудотерапии наблюдалось снижение динамической атаксии у 6 и статиколокомоторной – у троих из 5 больных, вегетативной неустойчивости – у пятерых из 8 больных.

При проведении статистического анализа two-sample t-test между группами до и после курса лечения было выявлено нарастание положительных функциональных связей медиальной префронтальной коры (МПФК) с червем и 10 зоной правого полушария мозжечка при выборе МПФК в качестве области интереса. Данные изменения функциональной связности коррелировали с клиническими проявлениями в виде ослабления выраженности вестибулярных нарушений. Определялось нарастание отрицательных функциональных связей

МПФК с левой средней лобной извилиной и уменьшение выраженности отрицательных функциональных связей МПФК с правой парагиппокампальной извилиной.

После проведения курса лечения в сравнении с результатами до терапии при анализе данных, основанных на теории графов, отмечаются устойчивые связи между задними отделами средней височной, правыми передними отделами верхней височной, левыми отделами нижней височной извилин, зрительной рабочей сетью, лингвальной рабочей сетью, 6 зоной правого полушария мозжечка, червем мозжечка, полюсом затылочной доли и уменьшение выраженности активации правой верхней и нижней лобных извилин – лингвальная сеть (рис. 1, рис. 2, табл. 2).

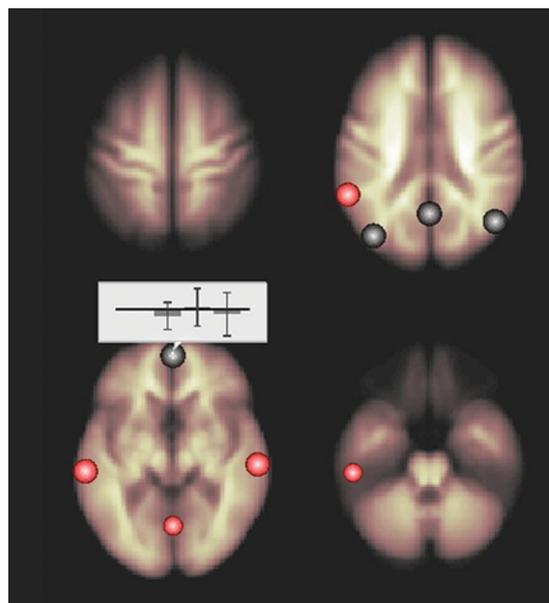


Рис. 1. Результаты внутрigrуппового сравнения до и после курса гирудотерапии

Fig. 1. Results of an intragroup comparison before and after a course of hirudotherapy

**Примечание:** красным цветом отмечены участки, которые связаны с МПФК положительно, синим – отрицательно

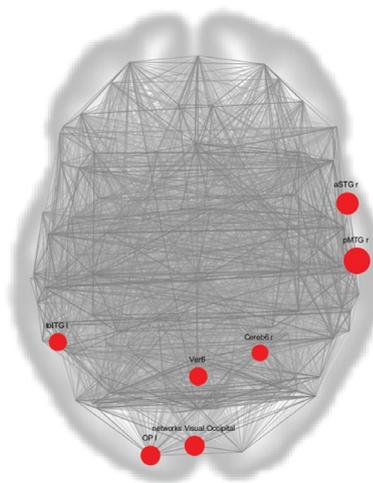


Рис. 2. Картированные данные функциональной связности после курса гирудотерапии

Fig. 2. Functional connectivity data after a course of hirudotherapy

**Примечание:** усиление функциональной связности отмечено красным цветом

Таблица 2

## Выраженность функциональных активаций

Table 2

| Severity of functional activations |          |
|------------------------------------|----------|
| ROI                                | <i>t</i> |
| Network                            | -0,98    |
| Cerebr                             | 1,85     |
| toITG l                            | 1,98     |
| pMTG r                             | 2,95     |
| aSTG r                             | 2,48     |
| Visual Occipital                   | 2,24     |
| OP l                               | 2,19     |
| Vermis 6                           | 2,03     |

Примечание: ROI – зона интереса, *t* – коэффициент Стьюдента

При выборе зоной интереса мозжечковой сети определяется положительная функциональная связанность с правым и левым полушариями мозжечка (8 зон), червем мозжечка, задними отделами поясной извилины и угловыми извилинами и (рис. 3).

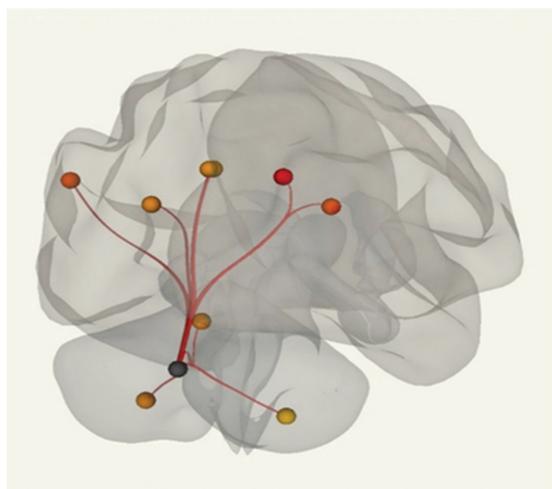


Рис. 3. Мозжечковая сеть

Fig. 3. Cerebellar network

Примечание: межгрупповое сравнение

## Обсуждение

По результатам настоящего исследования, после проведенного курса гирудотерапии у пациентов отмечалось статистически значимое снижение частоты головокружений, цефалгии, шума в голове и ушах. Подобная положительная динамика отмечена ранее нами и рядом других авторов у больных гипертонической ангиоэнцефалопатией и хронической вертебрально-базилярной недостаточностью [5]. Снижение выраженности зрительных нарушений при применении гирудотерапии доказано офтальмологами. В МНТК «Микрохирургия глаза» гирудотерапия используется около 20 лет, ежегодно более 300 пациентов получают курсы гирудотерапии [6].

При исследовании данных функционального МРТ в покое определили активацию основных структур сети управляющего контроля и выявление значимости применения гирудотерапии. Клинически отмечалось ослабление вестибулярных расстройств, что проявлялось усилением функциональной связности МПФК мозжечком. Ослабление связности с левой средней лобной извилиной может говорить об уменьшении тормозящего компонента сети.

По данным некоторых исследований, отмечалась утрата меж- и внутрислоушарных связей между структурами сетей и управляющего контроля и выявления значимости у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения, что служит феноменом разобщения [7, 8]. После проведения лечения с применением комплементарных методов усиливалась связность ведущих структур головного мозга, что может служить признаком изменения функционирования головного мозга в виде восстановления эмоциональных и поведенческих расстройств и когнитивных нарушений у больных с АКАС.

## Заключение

Имеющиеся доказательства патогенетического воздействия гирудотерапии, индуцирующей комплекс реакций, направленных на последовательное устранение ишемии и гипоксии, микроциркуляторных расстройств, нашли свое отражение в значимых изменениях коннектома больных с АКАС, которые коррелировали с уменьшением количества жалоб. Данную работу можно считать пилотной; продолжение исследований даст возможность сблизить методологический аппарат доказательной медицины с наиболее эффективными и хорошо зарекомендовавшими себя методами комплементарной медицины, такими, как гирудотерапия.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сеунг С. Коннектом. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2014. С. 440. ISBN 978-5-9963-1685-4.
2. Fornito A., Bullmore E.T. Connectomics: a New Paradigm for Understanding Brain Disease // *European Neuropsychopharmacology*. 2015. V.25, No. 5 P. 733-748. doi:10.1016/j.euro-neuro.2014.02.011.
3. Fornito A., Zalesky A., Breakspear M. The Connectomics of Brain Disorders // *Nature Reviews Neuroscience*. 2015. V.16, No. 3. P. 159-172. DOI:10.1038/nrn3901.
4. Porshinsky B.S., Saha S., Grossman M.D., et al. Clinical Uses of the Medicinal Leech: a Practical Review // *Journal of Postgraduate Medicine*. 2011. V.57, No. 1. P. 65-71. DOI: 10.4103/0022-3859.74297.
5. Поспелова М.Л., Барнаулов О.Д. Допплерографическая оценка эффективности гирудотерапии пациентов с хронической вертебрально-базилярной недостаточностью и дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010. Т.2, № 34. С. 40-43. DOI:10.24884/1682-6655-2010-9-2-40-43.
6. Семикова Т.С., Семикова М.В. Гирудотерапия в офтальмологической практике // *Новые технологии микрохирургии глаза: Материалы XII научно-практической конференции*. Оренбург: ИПК "Газпромпечат", 2001. С. 65–66. ISBN 5-94397-017-7.
7. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. № 3. С. 64-71. DOI:10.17116/jnevro201811811164.
8. Поспелова М.Л., Зайцев Д.Е., Лепёхина А.С., Ефимцев А.Ю., Алексеева Т.М., Труфанов Г.Е. Когнитивные нарушения у пациентов с асимптомными каротидными стенозами более 70% – показание к оперативному лечению? // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29046> (дата обращения: 01.06.2021).

## REFERENCES

1. Seung S. Konnektom = Connectome. Moscow, Binom. Laboratoriya Znaniy Publ., 2014. P. 440. ISBN 978-5-9963-1685-4 (In Russ.).
2. Fornito A., Bullmore E.T. Connectomics: a New Paradigm for Understanding Brain Disease. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25;5:733-748. DOI:10.1016/j.euroneuro.2014.02.011.
3. Fornito A., Zalesky A., Breakspear M. The Connectomics of Brain Disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16;3:159-172. DOI:10.1038/nrn3901.
4. Porshinsky B.S., Saha S., Grossman M.D., et al. Clinical Uses of the Medicinal Leech: a Practical Review. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2011;57;1:65-71. DOI: 10.4103/0022-3859.74297.
5. Pospelova M.L., Barnaulov O.D. Doppler Study of the Effectiveness of Hirudotherapy in Patients with Chronic Vertebrobasilar Insufficiency and Stage 1 Discirculatory Encephalopathy. *Regionarnoye Krovoobrashcheniye i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2010;2;34:40-43. DOI:10.24884/1682-6655-2010-9-2-40-43 (In Russ.).
6. Semikova T.S., Semikova M.V. Girudoterapiya v Oftalmologicheskoy Praktike = Hirudotherapy in Ophthalmic Practice. *Novyye Tekhnologii Mikrokhirurgii Glaza: Materialy XII Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii = New Technologies of Eye Microsurgery: Materials of the XII Scientific-Practical Conference*. Orenburg, IPK "Gazprompechat" Publ., 2001. P. 65-66. ISBN 5-94397-017-7 (In Russ.).
7. Dobrynina L.A., Gadzhiev Z.SH., Morozova S.N., et al. Executive Functions: Fmri of Healthy Volunteers During Stroop Test and the Serial Count Test. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;3:64-71. DOI:10.17116/jnevro201811811164 (In Russ.).
8. Pospelova M.L., Zaytsev D.Ye., Lepekhina A.S., YEfimtsev A.Yu., Alekseyeva T.M., Trufanov G.Ye. Cognitive Lesion in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses more than 70% – Indication for Surgical Treatment? *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2019;5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29046> (Date of Access: 06/01/2021) (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:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.

В.Е.Зайчик, Г.А. Давыдов

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ЗДОРОВОЙ ТКАНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ НЕЙТРОННО-АКТИВАЦИОННОГО АНАЛИЗА

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф.Цыба –  
филиал НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Обнинск

Контактное лицо: Владимир Ефимович Зайчик, e-mail: vzaichick@gmail.com

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Исследовать возможности определения содержания химических элементов (ХЭ) в образцах тканей молочной железы (МЖ) с помощью инструментального нейтронно-активационного анализа по короткоживущим радионуклидам (ИНАА-КЖР) и оценить содержание доступных определению ХЭ в тканях здоровой МЖ.

**Материал и методы:** Использовали образцы тканей здоровой МЖ, взятые на аутопсиях у женщин, преимущественно погибших от травм ( $n=38$ ). Для определения содержания ХЭ была разработана методика ИНАА-КЖР, в которой для активации радионуклидов в образцах МЖ использовали нейтроны ядерного реактора, а регистрацию гамма-излучения короткоживущих радионуклидов проводили с помощью гамма-спектрометрии высокого разрешения.

**Результаты:** Разработанная методика ИНАА-КЖР позволила определять в образцах МЖ содержание 8 ХЭ: Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr. Точность разработанной методики и достоверность полученных результатов определения содержания этих ХЭ была подтверждена измерениями международного сертифицированного материала сравнения. Были рассчитаны основные статистические характеристики содержания ХЭ в здоровой МЖ, включая среднее арифметическое ( $M$ ), среднеквадратическое отклонение среднего, стандартную ошибку среднего (SEM), минимальное значение, максимальное значение, медиану, а также перцентили с уровнями 0,025 и 0,975. Показано, например, что средние массовые фракции  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm SEM$ , мг/кг сухой ткани) в здоровой молочной железе женщин составляли: Ca  $128 \pm 14$ , Cl  $1014 \pm 146$ , I  $0,82 \pm 0,11$ , K  $196 \pm 20$ , Mg  $80,0 \pm 9,4$ , Mn  $0,27 \pm 0,04$ , Na  $665 \pm 71$  и Sr  $5,20 \pm 0,75$ . Сопоставление элементного состава МЖ с таковым для цельной крови, мышечной и жировой ткани выявило существенные различия, особенно в содержании I и Sr.

**Выводы:** Разработанная методика ИНАА-КЖР позволяет получать надёжные данные о содержании Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr в образцах ткани МЖ. Показано, что содержание некоторых микроэлементов (например, I и Sr) в ткани молочной железы может быть непосредственно связано с функцией этого органа.

**Ключевые слова:** молочная железа, содержание химических элементов, нейтронно-активационный анализ

**Для цитирования:** Зайчик В.Е., Давыдов Г.А. Определение содержания химических элементов в здоровой ткани молочной железы человека методом нейтронно-активационного анализа // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 64-68. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-64-68

## MEASUREMENT OF SOME CHEMICAL ELEMENTS IN NORMAL HUMAN BREAST TISSUE BY NEUTRON-ACTIVATION ANALYSIS

V. Zaichick, G.A. Davydov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: V. Zaichick, e-mail: vzaichick@gmail.com

### ABSTRACT

**Purpose:** To develop the method of chemical element (ChE) content measurement in samples of breast tissue (BT) using the activation by neutrons of nuclear reactor combined with the high-resolution spectrometry of gamma-radiation of short-lived radionuclides (INAA-SLR), and to investigate ChE contents in normal human mammary gland.

**Material and methods:** In the samples of BT taken from female with intact mammary glands (mostly died from trauma,  $n = 38$ ) the contents of calcium (Ca), chlorine (Cl), iodine (I), potassium (K), magnesium (Mg), manganese (Mn), sodium (Na), and strontium (Sr) were measured. To determine these element contents, the method of INAA-SLR was developed.

**Results:** The accuracy of the developed method and the reliability of the results obtained in the study were confirmed by the measurements of international certified reference material IAEA H-4 Animal Muscles and the good agreement with data of its certificate. The main statistic parameters, including, arithmetic mean, standard deviation, standard error of mean, minimum and maximum values, median, percentiles with 0.025 and 0.975 levels was calculated for ChE contents in the normal BT. It was shown, for example, that means of mass fractions  $\pm$  standard errors of means ( $M \pm SEM$ , mg/kg dry tissue) in normal human mammary gland were: Ca  $128 \pm 14$ , Cl  $1014 \pm 146$ , I  $0,82 \pm 0,11$ , K  $196 \pm 20$ , Mg  $80,0 \pm 9,4$ , Mn  $0,27 \pm 0,04$ , Na  $665 \pm 71$  и Sr  $5,20 \pm 0,75$ . It was found that the Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr contents in human mammary gland very differ from the normal level of these elements in whole blood, muscle and adipose tissue, particularly in contents of I and Sr.

**Conclusion:** The method of INAA-SLR allow to obtain the representative data on Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr contents in human BT specimen. It was shown, that such trace elements as I and Sr may be directly involved in the mammary gland function.

**Keywords:** *mammary gland, chemical elements of breast tissue, neutron-activation analysis*

**For citation:** Zaichick V, Davydov GA. Measurement of some chemical elements in normal human breast tissue by neutron-activation analysis. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(2):64-68. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-64-68

## Введение

Исследования молочных желез (МЖ) – одна из актуальнейших проблем современной лучевой диагностики, поскольку в большинстве стран мира, включая Россию, рак МЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин [1, 2]. В то же время, в вопросах диагностики этой патологии существуют большие трудности и противоречия. В частности, широкое использование скрининга с привлечением высокотехнологичных диагностических методов для раннего выявления рака МЖ сопровождается «обвальным» увеличением случайно выявленных образований, требующих квалифицированной дифференциальной диагностики.

Ранее в МРНЦ было обнаружено, что отклонение от нормы содержания и соотношений некоторых химических элементов (ХЭ) в зоне очага поражения органов и тканей является высокоэффективным маркером злокачественной трансформации. Высокая информативная значимость этих новых опухолевых маркеров была показана на примере диагностики злокачественных опухолей предстательной и щитовидной желез, а также новообразований костной ткани [3–7]. Наличие в ткани МЖ относительно высоких концентраций ХЭ, непосредственно связанных с функцией этого органа, например Са, даёт основание полагать, что определение уровней содержания ХЭ как опухолевых маркеров будет полезным и для диагностики злокачественных новообразований МЖ.

Проводимое в МРНЦ исследование направлено на решение крупной научной проблемы, а именно на разработку нового высокоэффективного способа ранней диагностики рака МЖ. Поиск новых высокоинформативных опухолевых маркеров является одним из основных направлений мировой онкологии [1]. Их востребованность носит планетарный характер. МРНЦ является мировым лидером в поиске маркеров, в качестве которых используются уровни содержания и соотношения ХЭ в области очага поражения. В частности, высокая информативность таких маркеров, обнаруженных и предложенных в МРНЦ для диагностики рака предстательной железы, подтверждена исследованиями, проведёнными в США, Великобритании и Израиле [8–11]. Использование уровней содержания и соотношения ХЭ в качестве опухолевых маркеров позволяет разработать новые высокоэффективные и малоинвазивные методы ранней диагностики онкологических заболеваний, а также открывает перспективы для разработки новых методов лучевой диагностики.

В основе поиска новых опухолевых маркеров лежит сформулированная профессором Зайчиком В.Е. ещё в середине 60-х годов прошлого века гипотеза о наличии тканевого элементного гомеостаза, который существенно деформируется при злокачественной трансформации органов и тканей [12]. Для решения поставленных задач планируется использовать самые современные аналитические технологии на базе ядерно-физических методов, таких как энерго-дисперсионный рентген-флуоресцентный анализ (ЕДРФА), инструментальный нейтронно-активационный анализ (ИНАА), атомно-эмиссионный анализ с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрический анализ с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП).

Настоящее исследование преследовало три цели: (1) разработать методику определения содержания ХЭ

в ткани МЖ человека, используя активацию исследуемых образцов ткани нейтронами ядерного реактора с последующей спектрометрией высокого разрешения гамма-излучения образовавшихся короткоживущих радионуклидов (ИНАА-КЖР); (2) с помощью разработанной методики ИНАА-КЖР определить содержание доступных анализу ХЭ в образцах здоровой ткани МЖ; (3) сопоставить уровни содержания ХЭ в ткани МЖ с уровнями этих элементов в крови и некоторых органах человека.

## Материал и методы

Исследовали образцы тканей МЖ, полученные в отделении судмедэкспертизы Городской больницы МСО-8 на аутопсиях 38 женщин (средний возраст  $37 \pm 12$  лет, диапазон 16–55 лет). Большинство этих женщин погибло внезапно преимущественно в результате травмы. Никто из погибших не страдал какими-либо системными или хроническими заболеваниями и никому из них непосредственно перед смертью не проводилось никакого медикаментозного лечения. Период между смертью и временем взятия материала не превышал 24 ч, при этом трупы большую часть времени находились в холодильной камере при  $+5$  °С. Все умершие были жителями Обнинска. Образцы тканей МЖ взвешивали и помещали в полиэтиленовые емкости. После высушивания в замороженном виде до постоянной массы образцы тканей МЖ повторно взвешивали и гомогенизировали.

Для реализации методики ИНАА-КЖР полиэтиленовую ампулу с пробой ткани массой около 20 мг помещали в транспортный контейнер и облучали в горизонтальном канале ядерного реактора ВВР-ц в течение 180 с. Канал оборудован пневматической почтой для быстрой доставки образца в позицию облучения и имеет поток нейтронов на уровне  $1,7 \cdot 10^{13}$  нейтрон·см<sup>-2</sup>·с<sup>-1</sup>. После активации нейтронами пробу дважды подвергали спектрометрическому измерению – через 1 мин и 120 мин после конца облучения. Продолжительность измерений 10 мин и 20 мин соответственно. Измерения проводили на спектрометрической установке, включавшей коаксиальный Ge (Li)-детектор с чувствительным объемом 98 см<sup>3</sup> и спектрометр NUC 8100 с персональным компьютером. Спектрометрическая установка обеспечивала разрешение на уровне 2,9 кэВ на линии 1332 кэВ радионуклида <sup>60</sup>Со.

Измерения проводились относительным способом путём сопоставления результатов измерения исследуемого образца и калибровочных образцов с известным содержанием ХЭ. В качестве калибровочных образцов использовали образцы, приготовленные из смеси особо чистых химических соединений, а также синтетические биологические стандарты на основе фенолоформальдегидной смолы, изготовленные в Институте ядерной физики Грузинской академии наук. Уточнённые нами значения содержания ХЭ в этих стандартах были опубликованы нами ранее [13]. В качестве монитора потока нейтронов использовали диски из тонкой медной фольги.

Для оценки правильности и точности результатов измерений использовали Международный сертифицированный материал сравнения МАГАТЭ CRM IAEA H-4 «Мышцы животных». Десять образцов массой около

20–50 мг, приготовленных из материала этого CRM, были проанализированы в тех же условиях, что и образцы ткани МЖ.

Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерных программ Microsoft Excel. С помощью этого пакета программ были рассчитаны основные статистические характеристики содержания ХЭ, включая среднее арифметическое (М), среднее квадратическое отклонение (SD), стандартную ошибку среднего (SEM), минимальное значение (Мин), максимальное значение (Макс), медиану, а также перцентили с уровнями 0,025 и 0,975.

### Результаты и обсуждение

Разработанная методика ИНАА-КЖР позволила определить содержание 8 ХЭ в тканях МЖ: Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr. Приемлемое согласие полученных значений с данными сертификата CRM IAEA Н-4 «Мышцы животных» свидетельствовало о достаточной точности результатов измерения массовых фракций Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr в образцах ткани МЖ с помощью разработанной методики ИНАА-КЖР (табл. 1).

Таблица 1

Результаты ИНАА-КЖР содержания Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr в международном сертифицированном материале сравнения CRM IAEA Н-4 «Мышцы животных» (мг/кг сухой ткани)

Table 1

INAA-SLR data of Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, and Sr content (mg/kg, dry mass basis) in certified reference material CRM IAEA Н-4 (animal muscle)

| Элемент | Данные сертификата |                             |                   | Наши результаты<br>M±SD |
|---------|--------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------------|
|         | М                  | 95 % доверительный интервал | Тип значения      |                         |
| Ca      | 188                | 163–213                     | Информационное    | 238±59                  |
| Cl      | 1890               | 1810–1970                   | Информационное    | 1950±230                |
| I       | 0,08               | –                           | Информационное    | <1,0                    |
| K       | 15800              | 15300–16400                 | Сертифицированное | 16200±3800              |
| Mg      | 1050               | 990–1110                    | Сертифицированное | 1100±190                |
| Mn      | 0,52               | 0,48–0,55                   | Сертифицированное | 0,55±0,11               |
| Na      | 2060               | 1930–2180                   | Сертифицированное | 2190±140                |
| Sr      | –                  | –                           | –                 | <0,1                    |

Примечание: М – среднее арифметическое, SD – среднее квадратическое отклонение среднего, «–» – нет информации

Содержание Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr было определено во всех образцах, поэтому для этих элементов рассчитывали среднее значение массовой фракции (М), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку среднего (SEM), минимум, максимум, медиану, а также перцентили с уровнем 0,025 и 0,0975 (табл. 2). Значения М, SD, и SEM можно использовать для сопоставления данных для разных групп образцов только при условии нормального закона распределения результатов определения содержания ХЭ в исследуемых образцах. Статистически достоверное выявление закона распределения результатов требует больших объёмов выборок, как правило, в несколько сотен образцов, и, поэтому нечасто используется в медико-биологических исследованиях. В проведённом исследовании мы не могли доказать или опровергнуть «нормальность» распределения полученных результатов из-за недостаточного количества исследованных образцов. Поэтому, помимо значений М, SD, и SEM, были рассчитаны такие статистические характеристики, как медиана, диапазон (минимум–максимум) и перцентили с уровнем 0,025 и 0,0975, которые право-

мерны при любом законе распределения результатов содержания ХЭ в МЖ.

Таблица 2

Основные статистические характеристики содержания Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr (мг/кг сухой ткани) в нормальной ткани молочной железы

Table 2

Basic statistical parameters of Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, and Sr content (mg/kg, dry mass basis) in the normal breast tissue of females

| Элемент | М     | SD    | SEM   | Мин   | Макс | Медиана | P=0,025 | P=0,975 |
|---------|-------|-------|-------|-------|------|---------|---------|---------|
| Ca      | 128   | 87    | 14    | 18    | 350  | 110     | 31,0    | 350     |
| Cl      | 1014  | 865   | 146   | 200   | 4047 | 737     | 203     | 3092    |
| I       | 0,82  | 0,63  | 0,11  | 0,103 | 2,84 | 0,632   | 0,207   | 2,26    |
| K       | 196   | 126   | 20    | 41,0  | 670  | 172     | 46,6    | 414     |
| Mg      | 80,0  | 57,3  | 9,4   | 7,00  | 223  | 58,0    | 13,3    | 210     |
| Mn      | 0,269 | 0,246 | 0,040 | 0,054 | 1,13 | 0,193   | 0,0567  | 1,10    |
| Na      | 665   | 435   | 71    | 168   | 1754 | 563     | 177     | 1606    |
| Sr      | 0,52  | 0,46  | 0,08  | 0,044 | 2,04 | 0,34    | 0,0467  | 1,53    |

Примечание: М – среднее арифметическое, SD – среднее квадратическое отклонение, SEM – стандартная ошибка среднего, Мин – минимальное значение, Макс – максимальное значение, P=0,025 – перцентиль с уровнем 0,025, P=0,975 – перцентиль с уровнем 0,975

Средние массовые фракции (M±SEM, мг/кг сухой ткани) в молочной железе женщин составляли: Ca 128±14, Cl 1014±146, I 0,82±0,11, K 196±20, Mg 80,0±9,4, Mn 0,27±0,04, Na 665±71 и Sr 5,20±0,75. Полученные результаты хорошо согласуются с медианами опубликованных ранее средних значений содержания этих элементов в ткани здоровой МЖ. При этом следует отметить, что разброс опубликованных средних значений для некоторых из исследованных элементов очень большой и составляет несколько математических порядков. По нашему мнению, плохая сопоставимость данных литературы обусловлена, прежде всего, отсутствием должного контроля точности получаемых результатов. Другой, не менее важной причиной, является то, что подавляющее большинство используемых аналитических методов требуют при подготовке к анализу предварительного разрушения образца с целью удаления органической матрицы. Обычно с этой целью используют или сжигание («озоление») образцов в муфельной печи при температуре около 350–600 °С, или их растворение (мокрое сжигание) в кислотах при высоких температурах. Этот этап подготовки проб является критическим для многих аналитических методов, поскольку не исключает трудно контролируемых потерь ХЭ или их привнесения с используемыми для деструкции образцов химических реагентами [14–17].

Разработанная методика ИНАА-КЖР позволяет получать надёжные результаты содержания ХЭ в образцах тканей МЖ, поскольку она является чисто инструментальной и не требует предварительного разрушения образца с целью удаления органической матрицы. Другим важным преимуществом разработанной методики является возможность определения содержания ХЭ в образцах массой всего несколько миллиграмм. Таким образом, представляется возможным использовать для анализа материалы пункционных тканевых биопсий.

Полученные данные для ткани здоровой МЖ были сопоставлены с данными литературы о содержании ХЭ в цельной крови, мышечной и жировой ткани человека [18, 19]. При этом для пересчёта результатов на сухую массу использовали данные о содержании воды в цельной крови, мышечной и жировой ткани, представлен-

ные в докладе № 23 Международной комиссии по радиационной защите [20]. Проведённое сопоставление (табл. 3) показало, что по содержанию Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr ткань МЖ существенно отличается от цельной крови, мышечной и жировой ткани. Особенно обращает внимание повышенное содержание I и Sr. Так, например, содержание I и Sr в ткани МЖ более чем в 3 раза превышает концентрацию этого элемента в цельной крови, а содержание Sr более чем на математический порядок выше уровня этого элемента в жировой ткани. Таким образом, вовлечённость, по меньшей мере, таких микроэлементов, как I и Sr, в функцию молочной железы представляется вполне реальной.

### Заключение

Разработанная методика ИНАА-КЖР позволяет получать надёжные данные о содержании Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na и Sr в образцах ткани МЖ. Содержание некоторых микроэлементов (например, I и Sr) в ткани молочной железы может быть связано с функцией этого органа. Этот феномен необходимо учитывать в исследованиях по этиологии патологий молочной железы, а также при разработке способов дифференциальной диагностики заболеваний этого органа, например доброкачественных и злокачественных опухолей железы, основанных на исследовании элементного состава очага поражения.

Таблица 3

Сопоставление содержания Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, Sr в нормальной ткани молочной железы с содержанием этих элементов в крови, мышечной и жировой ткани (мг/кг сухой ткани)

Table 3

Contents of Ca, Cl, I, K, Mg, Mn, Na, and Sr in the normal breast tissue of females in comparison with levels of these element in human blood, muscle, and adipose tissue (mg/kg, dry mass basis)

| Элемент | Наши результаты   | Данные литературы* |                |                       | Отношения |       |       |
|---------|-------------------|--------------------|----------------|-----------------------|-----------|-------|-------|
|         | Молочная железа I | Кровь [18] II      | Мышцы [18] III | Жировая ткань [19] IV | I/II      | I/III | I/IV  |
| Ca      | 128               | 300                | 182            | 35,6                  | 0,43      | 0,70  | 3,6   |
| Cl      | 1014              | 14430              | 3002           | —                     | 0,070     | 0,34  | —     |
| I       | 0,82              | 0,25               | —              | —                     | 3,28      | —     | —     |
| K       | 196               | 8110               | 11136          | 117                   | 0,024     | 0,018 | 1,68  |
| Mg      | 80,0              | 190                | 905            | 6,5                   | 0,42      | 0,088 | 12,3  |
| Mn      | 0,269             | 0,045              | 0,291          | <0,005                | 5,98      | 0,92  | >53,8 |
| Na      | 665               | 9845               | 3745           | 337                   | 0,068     | 0,178 | 1,97  |
| Sr      | 0,52              | 0,15               | 0,20           | 0,044                 | 3,47      | 2,60  | 11,8  |

**Примечание:** для крови и мышечной ткани представлены медианы опубликованных в работе [18] средних значений, а для жировой ткани приведены средние значения

### Благодарность

Авторы выражают глубокую признательность С. Моисееву (патологоанатому лаборатории судебно-медицинской экспертизы Городской больницы МСО-8, г. Обнинск) за помощь в сборе образцов молочной железы.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Губанов Р.А., Сафин К.Р., Сафина С.З., Байкеев Р.Ф. Оценка информативности определения онкомаркеров при раке молочной железы // Креативная хирургия и онкология. 2011. № 1. С. 59-67.
- White A.J., O'Brien K.M., Niehoff N.M., Carroll R., Sandler D.P. Metallic Air Pollutants and Breast Cancer Risk in a Nationwide Cohort Study. *Epidemiology*. 2019. V.30, No. 1. P. 20-28.
- Зайчик В.Е., Втюрин Б.М., Жербин Е.А., Матвеев Е.Г. Способ дифференциальной диагностики рака щитовидной железы: А. с. № 619859 СССР: МПК5 G01N33/16. НИИ медицинской радиологии АМН СССР // Бюлл. 30. № 2429566. Оpubл. 15.08.1978.
- Бизер В.А., Жербин Е.А., Зайчик В.Е., Калашников В.М., Прошин В.В. Способ диагностики новообразований костей: А. с. № 677748 СССР: МПК5 A61B10/00. НИИ медицинской радиологии АМН СССР // Бюлл. 29. № 2445679. Оpubл. 16.04.1979.
- Дунчик В.Н., Жербин Е.А., Зайчик В.Е., Леонов А.И., Свиридова Т.В. Способ дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей предстательной железы: А. с. № 764660 СССР: МПК5 A61B10/00. НИИ медицинской радиологии АМН СССР // Бюлл. № 35. № 2537192. Оpubл. 23.09.1980.
- Зайчик В.Е., Цыб А.Ф., Дунчик В.Н., Свиридова Т.В. Способ диагностики заболеваний предстательной железы: А. с. № 997281 СССР: МПК5 A61B10/00. НИИ медицинской радиологии АМН СССР // Не подлежит опубликованию в открытой печати. № 3267411. Зарегистр. 14.10.1982.
- Зайчик В.Е., Цыб А.Ф., Втюрин Б.М., Медведев В.С. Способ диагностики скрытого рака щитовидной железы: А. с. № 1096776 СССР: МПК5 A61B10/00, G01N33/48. НИИ институт медицинской радиологии АМН СССР // Бюлл. № 44. № 3407081. Оpubл. 30.11.1985.
- Shilstein S.Sh., Cortesi M., Breskin A., Chechik R., Vartsky D., Raviv G., Kleinman N., Ramon J., Kogan G., Gladyshev V., Moriel E., Huszar M., Volkov A., Fridman E. Prostatic Zn Determination for Prostate Cancer Diagnosis // *Talanta*. 2006. No. 70. P. 914-921.
- Costello L.C., Franklin R.B., Feng P., Tan M., Bagasra O. Zinc and Prostate Cancer: a Critical Scientific, Medical and Public Interest Issue (United States) // *Cancer Causes Control*. 2005. No. 16. P. 901-915.
- Cortesi M., Fridman E., Volkov A., Shilstein S.Sh., Chechik R., Breskin A., Vartsky D., Kleiman N., Kogan G., Moriel E., Gladyshev V., Huszar M., Ramon J., Raviv G. Clinical Assessment of the Cancer Diagnostic Value of Prostate Zn: A Comprehensive Needle-Biopsy Study // *The Prostate*. 2008. No. 68. P. 994-1006.
- Costello L.C., Franklin R.B. Prostatic Fluid Electrolyte Composition for the Screening of Prostate Cancer: a Potential Solution to a Major Problem // *Prostate Cancer Prostate Dis*. 2009. V.12, No. 1. P. 17-24.
- Zaichick V. Medical Elementology as a New Scientific Discipline // *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2006. V.269, № 2. P. 303-309.
- Zaichick V. Applications of Synthetic Reference Materials in the Medical Radiological Research Centre // *Fresenius J. Anal. Chem*. 1995. No. 352. P. 219-223.
- Zaichick V., Zaichick S. Instrumental Effect on the Contamination of Biomedical Samples in the Course of Sampling // *Journal of Analytical Chemistry*. 1996. V.51, No. 12. P. 1200-1205.
- Zaichick V. Sampling, Sample Storage and Preparation of Biomaterials for INAA in Clinical Medicine, Occupational and Environmental Health // *Harmonization of Health-Related Environmental Measurements Using Nuclear and Isotopic Techniques*. Vienna: IAEA, 1997. P. 123-133.
- Zaichick V., Zaichick S. INAA Applied to Halogen (Br and I) Stability in Long-Term Storage of Lyophilized Biological Materials // *J. Radioanal Nucl. Chem*. 2000. V.244, No. 2. P. 279-281.
- Zaichick V. Losses of Chemical Elements in Biological Samples under the Dry Ashing Process // *Trace Elements in Medicine*. 2004. No. 5. P. 17-22.

18. Iyengar G.V., Kollmer W.E., Bowen H.G.M. The Elemental Composition of Human Tissues and Body Fluids. A Compilation of Values for Adults. Weinheim-New York: Verlag Chemie, 1978. 151 p.
19. Kizalaite A., Brimiene V., Brimas G., Kiuberis J., Tautkus S., Zarkov A., Kareiva A. Determination of Trace Elements in Adi-

- pose Tissue of Obese People by Microwave-Assisted Digestion and Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry // Biol. Trace Elem. Res. 2019. V.189, No. 1. P. 10-17.
20. Человек. Медико-биологические данные. М.: Медицина, 1977. 496 с.

## REFERENCES

1. Gubanov R.A., Safm K.R., Safina S.Z., Baykeev R.F. Evaluation of the Information Content of the Definition of Cancer Markers in Breast Cancer. *Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2011;1:59-67 (In Russ.).
2. White A.J., O'Brien K.M., Niehoff N.M., Carroll R., Sandler D.P. Metallic Air Pollutants and Breast Cancer Risk in a Nationwide Cohort Study. *Epidemiol.* 2019;30;1:20-28. DOI:1 (.1097/EDE.0000000000000917.
3. Zaichick V.Ye., Vtyurin B.M., Zherbin Ye.A., Matveyenko Y.G. *Sposob Differentsialnoy Diagnostiki Raka Shchitovidnoy Zhelezy = The Certificate on the Method of Differential Diagnosis of Thyroid Cancer*. № 619859 of the USSR. 1978 (In Russ.).
4. Bizer V.A., Zherbin Ye.A., Zaichick V.Ye., Kalashnikov V.M., Proshin V.V. *Sposob Diagnostiki Novoobrazovaniy Kostey = The Certificate on the Method of Diagnosis of Bone Tumors*. № 677748 of the USSR. 1979 (In Russ.).
5. Dunchik V.N., Zherbin YE.A., Zaichick V.Ye., Leonov A.I., Sviridova T.V. *Sposob Differentsialnoy Diagnostiki Zlokachestvennykh i Dobrokachestvennykh Opukholey Predstatelnoy Zhelezy = The Certificate for the Method of Differential Diagnosis of Malignant and Benign Prostate Tumors*. № 764660 of the USSR. 1980 (In Russ.).
6. Zaichick V.Ye., Tsyb A.F., Dunchik V.N., Sviridova T.V. *Sposob Diagnostiki Zabolevaniy Predstatelnoy Zhelezy = The Certificate for the Method of Diagnosis of Prostate Diseases*. № 997281 of the USSR. Not Subject to Publication in the Open Press. 1982. (In Russ.).
7. Zaichick V.Ye., Tsyb A.F., Vtyurin B.M., Medvedev V.S. *Sposob Diagnostiki Skrytogo Raka Shchitovidnoy Zhelezy = The Certificate for the Method of Diagnosis of Latent Thyroid Cancer*. № 1096776 of the USSR. 1985 (In Russ.).
8. Shilstein S.Sh., Cortesi M., Breskin A., Chechik R., Vartsky D., Raviv G., Kleinman N., Ramon J., Kogan G., Gladyshev V., Moriel E., Huszar M., Volkov A., Fridman E. Prostatic Zn Determination for Prostate Cancer Diagnosis. *Talanta*. 2006;70:914-921. DOI:10.1016/j.talanta.2006.05.053.
9. Costello L.C., Franklin R.B., Feng P., Tan M., Bagasra O. Zinc and Prostate Cancer: a Critical Scientific, Medical and Public Interest Issue (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16:901-915. DOI: 10.1007/s10552-005-2367-y.
10. Cortesi M., Fridman E., Volkov A., Shilstein S.Sh., Chechik R., Breskin A., Vartsky D., Kleiman N., Kogan G., Moriel E., Gladyshev V., Huszar M., Ramon J., Raviv G. Clinical Assessment of the Cancer Diagnostic Value of Prostate Zn: A Comprehensive Needle-Biopsy Study. *The Prostate*. 2008;68:994-1006.
11. Costello L.C., Franklin R.B. Prostatic Fluid Electrolyte Composition for the Screening of Prostate Cancer: a Potential Solution to a Major Problem. *Prostate Cancer Prostate Dis*. 2009;12;1:17-24. DOI: 10.1038/pcan.2008.19.
12. Zaichick V. Medical Elementology as a New Scientific Discipline. *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2006;269;2:303-309. https://doi.org/10.1007/s10967-006-0383-3.
13. Zaichick V. Applications of Synthetic Reference Materials in the Medical Radiological Research Centre. *Fresenius J. Anal. Chem*. 1995;352:219-223. https://doi.org/10.1007/BF00322330.
14. Zaichick V., Zaichick S. Instrumental Effect on the Contamination of Biomedical Samples in the Course of Sampling. *Journal of Analytical Chemistry*. 1996;51;12:1200-1205. DOI: 10.4236/jct.2017.82011.
15. Zaichick V. Sampling, Sample Storage and Preparation of Biomaterials for INAA in Clinical Medicine, Occupational and Environmental Health. *Harmonization of Health-Related Environmental Measurements Using Nuclear and Isotopic Techniques*. Vienna, IAEA, P. 123-133.
16. Zaichick V., Zaichick S. INAA Applied to Halogen (Br and I) Stability in Long-Term Storage of Lyophilized Biological Materials. *J. Radioanal Nucl. Chem*. 2000;244;2:279-281. https://doi.org/10.1023/A: 1006734114204.
17. Zaichick V. Losses of Chemical Elements in Biological Samples under the Dry Ashing Process. *Trace Elements in Medicine*. 2004;5:17-22.
18. Iyengar G.V., Kollmer W.E., Bowen H.G.M. The Elemental Composition of Human Tissues and Body Fluids. A Compilation of Values for Adults. Weinheim-New York, Verlag Chemie, 1978. 151 p.
19. Kizalaite A., Brimiene V., Brimas G., Kiuberis J., Tautkus S., Zarkov A., Kareiva A. Determination of Trace Elements in Adipose Tissue of Obese People by Microwave-Assisted Digestion and Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry. *Biol. Trace. Elem. Res*. 2019;189;1:10-17. DOI: 10.1007/s12011-018-1450-7.
20. *Chelovek. Mediko-Biologicheskiye Dannyye = Person. Medical and Biological Data*. Moscow, Meditsine Publ., 1977. 496 p. (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:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.

О.В. Бойправ<sup>1</sup>, Н.Н. Гринчик<sup>2</sup>, В.Д. Гузов<sup>3</sup>, Д.И. Пеньялоса Овальес<sup>1</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТОЛЩИНЫ СЛОЯ КОМПОЗИЦИОННЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТА БАРИЯ НА ОСЛАБЛЕНИЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова

Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Научно-производственное унитарное предприятие «АТОМТЕХ» ОАО «МНИПИ»,  
Минск, Республика Беларусь

Контактное лицо: Ольга Владимировна Бойправ, e-mail: boiprav@tut.by

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Установление закономерностей ослабления рентгеновского излучения, которыми характеризуются композиционные покрытия на основе сульфата бария и водного щелочного раствора силиката натрия, в зависимости от толщины слоя нанесения таких покрытий.

**Материал и методы:** Проведение эксперимента заключалось в изготовлении экспериментальных образцов композиционных покрытий на основе сульфата бария и водного щелочного раствора силиката натрия и проведении испытаний изготовленных экспериментальных образцов. Испытания изготовленных экспериментальных образцов композиционных покрытий проводились с помощью поверочной установки рентгеновского излучения УПР-АТ300, прецизионного дозиметра ДКС-АТ5350 в комплексе с ионизационной камерой ТМ23361 (PTW Freiburg), поверенного во ВНИИМ им. Д.И. Менделеева (Россия) на государственных эталонах Российской Федерации.

**Результаты:** Установлено, что путем увеличения с 0,5 мм до 2,0 мм толщины слоя нанесения указанных покрытий можно обеспечить увеличение в 2,0–3,5 раза значений кратности ослабления рентгеновского излучения в диапазоне средних энергий 30,0–60,0 кэВ.

**Выводы:** Полученные результаты рекомендованы для использования в рамках решения задач, связанных с экранированием помещений (рентген-кабинеты) либо зон помещений (зоны досмотра в аэропортах), в которых располагаются источники рентгеновского излучения.

**Ключевые слова:** коэффициент ослабления, рентгеновское излучение, композиционное покрытие, сульфат бария

**Для цитирования:** Бойправ О.В., Гринчик Н.Н., Гузов В.Д., Пеньялоса Овальес Д.И. Исследование влияния толщины слоя композиционных покрытий на основе сульфата бария на ослабление рентгеновского излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 69–72. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-69-72

## STUDY OF THE INFLUENCE OF THE LAYER THICKNESS OF COMPOSITE COATINGS BASED ON BARIUM SULPHATE ON THE ATTENUATION OF X-RAY RADIATION

O.V. Boiprav<sup>1</sup>, N.N. Grinchik<sup>2</sup>, V.D. Guzov<sup>3</sup>, D.I. Penialosa Ovalies<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>A.V. Lykov Institute of Heat and Mass Transfer, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Scientific and Production Unitary Enterprise ATOMTECH JSC MNIPI, Minsk, Republic of Belarus

Contact person: O.V. Boiprav, e-mail: boiprav@tut.by

### ABSTRACT

**Purpose:** Defining the regularities in X-ray radiation attenuation, which characterize composite coatings based on barium sulfate and the aqueous alkaline sodium silicate solution, depending on the thickness of the layer of such coatings deposition.

**Material and methods:** The experiment consisted in the manufacture of experimental samples of composite coatings based on barium sulfate and the aqueous alkaline solution of sodium silicate and testing of the manufactured experimental samples. Tests of the manufactured experimental samples of composite coatings were carried out using UPR-AT300 calibration X-ray unit, DKS-AT5350 precision dosimeter in combination with a TM23361 ionization chamber (PTW Freiburg), attorney at Mendeleev All-Russian Research Institute of Metrology (Russia) on the state standards of the Russian Federation.

**Results:** It has been established that by increasing from 0.5 mm to 2.0 mm of the thickness of the deposition layer of these coatings, it is possible to ensure an increase of 2.0–3.5 times of X-ray attenuation ratio values in the range of average energies 30.0–60.0 keV.

**Conclusion:** The obtained results are recommended for use in solving problems related to the shielding of premises (X-ray rooms) or areas of premises (inspection zones at airports) in which X-ray sources are located.

**Keywords:** attenuation coefficient, X-ray radiation, composite coating, barium sulfate

**For citation:** Boiprav OV, Grinchik NN, Guzov VD, Penialosa Ovalies DI. Study of the Influence of the Layer Thickness of Composite Coatings Based on Barium Sulphate on the Attenuation of X-Ray Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):69-72. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-69-72

## Введение

В настоящее время при решении задач, связанных с экранированием помещений, в которых располагаются источники рентгеновского излучения, наблюдается тенденция перехода от использования свинцовой фольги или листов, на поверхность которых нанесено свинцовое покрытие, к использованию гипсовых композиционных панелей, содержащих сульфат бария [1, 2]. Это обусловлено более низкой стоимостью и более высокой экологичностью сульфата бария по сравнению со свинцом. Кроме того, гипсовые композиционные панели, содержащие сульфат бария, характеризуются следующими преимуществами по сравнению со свинцовой фольгой и листами, на поверхность которых нанесено свинцовое покрытие:

- 1) процесс получения гипсовых композиционных панелей с требуемыми габаритными размерами и формой является более технологичным по сравнению с процессом получения фольги или листов с аналогичными габаритными размерами и формой;
- 2) процесс закрепления гипсовых панелей на стенах экранируемых помещений характеризуется меньшей длительностью по сравнению с процессом закрепления фольги или листов на стенах таких помещений.

Однако в рамках исследований, результаты которых представлены в работе [3], установлено, что процесс изготовления композиционных материалов на основе сульфата бария и гипсового вяжущего характеризуется технологической нестабильностью ввиду агломерации частиц сульфата бария при гидратации гипсового вяжущего. В целях исключения указанного недостатка авторами настоящей работы предложено в ходе изготовления композиционных материалов на основе сульфата бария использовать в качестве связующего вещества водный щелочной раствор силиката натрия. В отличие от гипсового связующего, указанный водный раствор характеризуется меньшей вязкостью, что обуславливает возможность обеспечить равномерное распределение по его объему частиц сульфата бария в ходе изготовления композиционных материалов.

Цель исследований заключалась в установлении закономерностей изменения значений коэффициента ослабления рентгеновского излучения, которыми характеризуются композиционные покрытия на основе сульфата бария и водного щелочного раствора силиката натрия, в зависимости от толщины слоя нанесения таких покрытий.

## Материал и методы

Проведение эксперимента заключалось в:

- изготовлении экспериментальных образцов композиционных покрытий на основе сульфата бария и водного щелочного раствора силиката натрия;
- проведении испытаний изготовленных экспериментальных образцов.

Процесс изготовления экспериментальных образцов заключался в следующем.

1. Смешивание сульфата бария и водного щелочного раствора силиката натрия в оптимальном объемном соотношении, которое составляет 7,0:3,0. Установлено, что указанное объемное соотношения является оптимальным, т. к. увеличение с 7,0 до 8,0 и более объемных единиц содержания сульфата ба-

рия в смеси приводит к снижению прочности получаемых на ее основе композиционных покрытий и материалов, а снижение с 7,0 до 6,0 и менее тех же объемных единиц приводит к снижению значений коэффициента ослабления рентгеновского излучения композиционных покрытий и материалов.

2. Нанесение с помощью шпателя полученной смеси на рентгенопрозрачную подложку, характеризующуюся радиационной прозрачностью (целлюлозную, полимерную и т.п.).
3. Высушивание при стандартных условиях [4] смеси, нанесенной на подложку.
4. Определение с помощью микрометра толщины слоя полученного композиционного покрытия.
5. По необходимости повтор действий, соответствующих этапам 2–4, до тех пор, пока не будет получено композиционное покрытие требуемой толщины.

Для проведения исследований были изготовлены экспериментальные образцы композиционных покрытий трех типов. Экспериментальный образец композиционного покрытия первого типа характеризовался толщиной 0,5 мм, экспериментальные образцы композиционных покрытий второго и третьего типов – толщиной 1,0 и 2,0 мм соответственно.

Испытания изготовленных экспериментальных образцов композиционных покрытий проводились с помощью:

- поверочной установки рентгеновского излучения УПР-АТ300;
- прецизионного дозиметра ДКС-АТ5350 совместно с ионизационной камерой ТМ23361 (PTW Freiburg), поверенной во ВНИИМ им. Д.И. Менделеева (Россия) на государственных эталонах Российской Федерации.

В ходе проведения испытаний экспериментальных образцов камера устанавливалась на расстоянии 1000 мм от фокусного пятна трубки на оси пучка рентгеновского излучения, диаметр равномерного поля при этом составлял 110 мм. Испытываемый экспериментальный образец располагался перед камерой на расстоянии 5 мм от ее переднего края.

Внешний вид установки в ходе проведения испытаний одного из экспериментальных образцов представлена рис. 1.

Сведения о режимах генерации излучения, в которых проводились испытания экспериментальных образцов, представлены в табл. 1.

В табл. 1 использованы следующие обозначения:  $U$  – напряжение на рентгеновской трубке, кВ;  $I$  – анодный ток рентгеновской трубки, мА;  $E$  – средняя энергия рентгеновского излучения, кэВ.

Перед проведением испытаний каждого из экспериментальных образцов выполнялась оценка гомогенности их поверхностей и выбор рабочих областей этих поверхностей, которые в ходе испытаний были использованы как области воздействия пучка излучения. Для этого выполнялось следующее.

1. Расчет значений коэффициента ослабления излучения, которые соответствуют определенным областям поверхности экспериментального образца в соответствии со следующей методикой.

- 1.1. Пятикратная регистрация величины ионизирующего тока измерительной камерой в точке измерения в режиме наименьшей энергии излучения.



Рис. 1. Внешний вид установки в ходе проведения испытаний одного из экспериментальных образцов

Fig. 1. The equipment appearance during testing of an experimental sample

Таблица 1

**Режимы генерации излучения, в которых проводились испытания**

Table 1

**The radiation modes under which the tests were carried out**

| U, кВ | I, мА | Добавленная фильтрация*, мм | E**, кэВ |
|-------|-------|-----------------------------|----------|
| 50    | 2     | 2,444 (Al)                  | 32,2     |
| 70    | 2     |                             | 39,1     |
| 90    | 2     |                             | 45,7     |
| 110   | 2     |                             | 51,3     |
| 130   | 2     |                             | 56,0     |
| 150   | 2     |                             | 60,3     |
| 200   | 2     | 1,216 (Cu)                  | 101,0    |
| 250   | 2     | 1,822 (Cu)                  | 124,0    |
| 300   | 2     | 2,489 (Cu)                  | 147,0    |

Примечания: \* Собственная фильтрация трубки составляет 3 мм Be,

\*\* Значение получено с помощью методов математического моделирования

1.2. Расчет среднего значения величины ионизационного тока измерительной камеры в точке измерения в режиме той же энергии излучения.

1.3. Выбор на поверхности экспериментального образца девяти непересекающихся областей.

1.4. Установка экспериментального образца перед измерительной камерой таким образом, чтобы пучок излучения воздействовал на одну из выбранных на этапе 1.3 областей его поверхности.

1.5. Повтор действий, соответствующих этапам 1.1 и 1.2.

1.6. Расчет значения коэффициента ослабления излучения для исследуемой области поверхности экспериментального образца ( $K_{осл}$ ), по формуле:

$$K_{осл} = I_0 / I_p \tag{1}$$

где  $I_0$  – рассчитанное среднее значение ионизационного тока измерительной камеры в точке измерения без образца;  $I_p$  – то же самое с образцом.

1.7. Повтор действий, соответствующих этапам 1.3–1.6, до тех пор, пока не будут получены значения коэффициентов ослабления, соответствующих совокупности каждой из выбранных на этапе 1.3 областей поверхности экспериментального образца.

2. Расчет среднего значения коэффициента ослабления ( $\langle K_{осл} \rangle$ ) по формуле

$$\langle K_{осл} \rangle = \frac{K_{осл1} + K_{осл2} + \dots + K_{осл9}}{9},$$

где  $K_{осл1}, K_{осл2}, \dots, K_{осл9}$  – значения коэффициента ослабления образца, соответствующие первой, второй и т.д., девятой выбранным областям поверхности образца.

3. Выбор области поверхности экспериментального образца, которой соответствует значение коэффициента ослабления излучения, наиболее близкое к среднему значению коэффициента ослабления экспериментального образца.

4. Выделение выбранной области экспериментального образца с целью обеспечения удобства ее распознавания как рабочей области в ходе дальнейших испытаний образца.

В ходе проведения испытаний каждого из экспериментальных образцов выполнялось следующее.

1. Определение режима излучения, в котором будет проводиться испытание экспериментального образца.
2. Пятикратная регистрация величины ионизационного тока измерительной камеры в точке измерения в определенном режиме.
3. Расчет среднего значения величины ионизационного тока измерительной камеры в точке измерения в определенном режиме.
4. Установка экспериментального образца в измерительной камере таким образом, чтобы пучок излучения воздействовал на его рабочую область.
5. Повтор действий, соответствующих этапам 2 и 3.
6. Расчет по формуле (1) значения коэффициента ослабления излучения, соответствующего определенному режиму последнего.
7. Повтор действий, соответствующих этапам 1–6, до тех пор, пока не будут получены значения коэффициента ослабления излучения, соответствующие совокупности всех режимов последнего (см. табл. 1).

В ходе проведения испытаний экспериментальных образцов значения ионизационных токов приводились к нормальным условиям и корректировались поправкой чувствительности камеры на изменение энергии излучения.

**Результаты и обсуждение**

На рис. 2 представлены зависимости коэффициента ослабления от средней энергии рентгеновского излучения и от толщины нанесенного на образцы слоя покрытия, полученные на основе результатов измерений.

Из рис. 2 видно, что значения коэффициента ослабления рентгеновского излучения изменяются в пределах от 1,1 до 8,7 отн. ед. в зависимости от толщины слоя нанесения этих покрытий и средней энергии указанного излучения.

Установлено, что увеличение с 0,5 до 1,0 мм толщины слоя композиционного покрытия на основе сульфата бария не приводит к существенному изменению значений коэффициента ослабления рентгеновского излучения, которыми характеризуется это покрытие. Увеличение с 1,0 до 2,0 мм толщины слоя такого покрытия приводит к

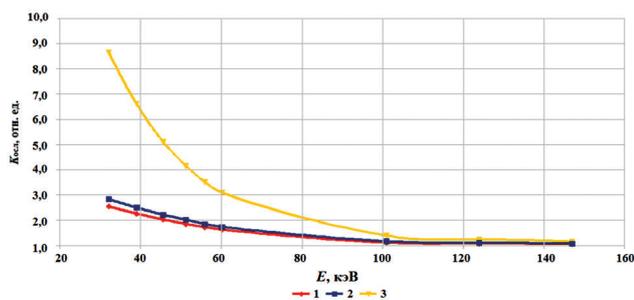


Рис. 2. Зависимости коэффициента ослабления рентгеновского излучения в экспериментальных образцах от средней энергии излучения

**Примечания:** 1 – экспериментальный образец 0,5 мм;  
2 – экспериментальный образец 1,0 мм;  
3 – экспериментальный образец 2,0 мм

Fig. 2. Dependences of the X-ray attenuation coefficient of the tested experimental samples on the average radiation energy

увеличению с 1,6–2,6 до 3,1–8,7 отн. ед. значений коэффициента ослабления рентгеновского излучения при напряжении на рентгеновской трубке от 50,0 до 150,0 кВ.

Исследованные композиционные покрытия обеспечивают незначительное ослабление рентгеновского излучения, значения напряжения генерации которого составляют более 150,0 кВ. Это обусловлено тем, что проникающая способность такого излучения значительно

превышает толщину исследованных композиционных покрытий [5].

### Заключение

На основе полученных результатов был сделан вывод, что композиционные покрытия на основе сульфата бария и водного щелочного раствора силиката натрия с толщиной слоя нанесения 2,0 мм представляются перспективными для использования в целях экранирования низкоэнергетического рентгеновского излучения.

Способы практического использования таких покрытий могут быть следующими.

1. Нанесение на стены помещений, в которых располагаются источники рентгеновского излучения (рентген-кабинеты).
2. Изготовление панелей, предназначенных для облицовки стен помещений, в которых располагаются источники рентгеновского излучения, путем нанесения исследованных покрытий на поверхности листовых рентгено-прозрачных материалов (например, целлюлозных).
3. Изготовление перегородок, предназначенных для экранирования отдельных зон помещений, в которых располагаются источники рентгеновского излучения (зоны досмотра аэропортов), путем нанесения исследованных покрытий на поверхности листов гипскартона.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тада Кацуми, Ямаката Коудзи, Йокояма Итару, Катсумото Кодзи. Композиция для строительного материала и гипсовая плита, а также способ строительства с их использованием и стена // Патент Российской Федерации № RU2393563C2. Оpubл. 27.06.2010.
2. Гребнер Госберт, Фогель Петра, Кремер Георг, Шеллер Лотар, Хуммель Ханс-Ульрих. Способ получения строительной плиты на основе сульфата кальция/сульфата бария // Патент Российской Федерации № RU 2440314. Оpubл. 20.01.2012.
3. Булат А.Ф., Иванов В.А., Звягильский Е.Л., Голов К.С., Большаков В.И. Сравнительные исследования радиационно-защитных наполнителей композиционных материалов на основе фосфогипсового вяжущего // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2015. Т.6/11, № 78. С. 25–29. DOI: 10.15587/1729-4061.2015.54902.
4. McNaught A.D., Wilkinson A. Standard Conditions for Gases. IUPAC // Compendium of Chemical Terminology. Oxford, 1997.
5. Виноградов А.В. Зеркальная рентгеновская оптика. Л.: Машиностроение, 1989. 463 с.

### REFERENCES

1. Tada Katsumi, Yamakata Koudzi, Yokoyama Itaru, Katsumoto Kodzi. *Kompozitsiya dlya Stroitel'nogo Materiala i Gipsovaya Plita, a takzhe Sposob Stroitel'stva s ikh Ispol'zovaniyem i Stena* = Composition for Building Material and Gypsum Board, as Well as a Method of Construction Using them and a Wall. Patent of the Russian Federation No. RU2393563C2. Publ. 27.06.2010 (In Russian).
2. Gröbner Gosbert, Vogel Petra, Kremer Georg, Scheller Lothar, Hummel Hans-Ulrich. *Sposob Polucheniya Stroitel'noy Plity na Osnove Sulfata Kal'tsiya/Sulfata Bariya* = A Method of Producing a Building Board Based on Calcium Sulfate/Barium Sulfate. Patent of the Russian Federation No. RU 2440314. Publ. 20.01.2012 (In Russian).
3. Bulat A.F., Ivanov V.A., Zvyagil'skiy E.L., Golov K.S., Bolshakov V.I. Comparative studies of radiation-protective fillers of composite materials based on phosphogypsum binder. *Vostochno-Yevropeyskiy Zhurnal Peredovykh Tekhnologiy* = Eastern European Journal of Advanced Technologies. 2015;6/11;78:25-29. DOI: 10.15587 / 1729-4061.2015.54902 (In Russian).
4. McNaught A.D., Wilkinson A. Standard Conditions for Gases. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology. Oxford, 1997.
5. Vinogradov A.V. *Zerkalnaya rentgenovskaya optika* = X-Ray Mirror Optics. Leningrad, Mashinostroenie Publ., 1989. 463. (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:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.

П.С. Кызласов, Ф.Г. Колпациниди, Д.В. Казанцев, В.И. Дога, А.Н. Башков, О.В. Паринов

## НЕТРАВМАТИЧЕСКИЙ РАЗРЫВ ФОРНИКСА С ЭКСТРАВАЗАЦИЕЙ КОНТРАСТА

Кафедра урологии и андрологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования  
Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: П.С. Кызласов тел., e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Описание клинического случая хирургического лечения нетравматического разрыва форникса почечной чашечки, с экстравазией контрастного вещества в паранефральную клетчатку.

**Материал и методы:** На базе отделения урологии Центра урологии и андрологии Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России было проведено хирургическое лечение пациентке со спонтанным разрывом форникса чашечки на фоне обструкции мочеточника, обусловленного камнем.

**Результаты:** Учитывая сопутствующую патологию в виде явления обструктивного пиелонефрита, принято решение о дренировании верхних мочевыводящих путей (ВМП) наружным стентом. Через 7 дней пациентке произведена замена наружного стента на внутренний. Больной проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия, с положительным клиническим и лабораторным эффектом. Через 7 дней выполнена ретроградная пиелография. Нарушения целостности полостной системы левой почки не выявлено. Произведена замена наружного стента на внутренний. Через 2 месяца выполнена уретеролитоэкстракция слева.

**Заключение:** Из данных мировой литературы, собственного опыта можно сделать заключение, что спонтанный, нетравматический разрыв форникса – крайне редкое, urgentное урологическое заболевание. Мы предполагаем, что развитие данного процесса аналогично синдрому Бурхаве, так как в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС), как и в пищеводе, имеются гладкомышечные волокна. С целью немедленного оказания помощи таким пациентам необходимо в экстренном порядке дренировать ВМП. Для своевременной диагностики данного состояния требуется быстрая тактика в виде немедленного проведения УЗИ, рентгенологических методов диагностики, а так же компьютерной томографии. Оперативное пособие по поводу удаления камней в данном случае необходимо отложить на 2–3 недели.

**Ключевые слова:** разрыв почечной чашки, самопроизвольный разрыв чашечки, травма почки, экстравазация мочи, уринома, камни в почках

**Для цитирования:** Кызласов П.С., Колпациниди Ф.Г., Казанцев Д.В., Дога В.И., Башков А.Н., Паринов О.В. Нетравматический разрыв форникса с экстравазией контраста // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 73-75. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-73-75

## NON-TRAUMATIC FORNIX RUPTURE WITH CONTRAST EXTRAVASATION

P.S. Kyzlasov, F.G. Kolpacynidi, D.V. Kazantsev, V.I. Doga, A.N. Bashkov, O.V. Parinov

Department of Urology and Andrology, Medical and Biological University of Innovation  
and Continuing Education of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Russia, Moscow

Contact person: P.S. Kyzlasov, e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** Description of a clinical case of surgical treatment of nontraumatic rupture of the renal calyx fornix, with extravasation of contrast agent into the perirenal tissue.

**Material and methods:** Provided surgical treatment to a patient with spontaneous rupture of the calyx fornix on the background of ureteral obstruction caused by a stone.

**Results:** Considering the concomitant pathology in the form of obstructive pyelonephritis, it was decided to drain the upper urinary tract with an external stent. After 7 days, the patient underwent replacement of the external stent with the internal one. The patient underwent antibacterial, anti-inflammatory therapy, with a positive clinical, laboratory effect. Retrograde pyelography was performed 7 days later. Violations of the integrity of the cavity system of the left kidney were not revealed. The external stent was replaced with an internal one. After 2 months, ureterolitho-extraction was performed on the left.

**Conclusion:** From the data of the world literature and our own experience, we can conclude that spontaneous, non-traumatic rupture of the fornix is an extremely rare, urgent urological disease. We assume that the development of this process is similar to the Burhave syndrome, since smooth muscle fibers are present in the esophagus as well as in the esophagus. In order to provide immediate assistance to such patients, it is necessary to urgently drain the upper urinary tract. Timely diagnosis of this condition requires rapid tactics in the form of immediate ultrasound, radiological diagnostic methods, as well as computed tomography. The operational manual on the removal of stones in this case should be postponed for 2–3 weeks.

**Keywords:** rupture of the renal cup, spontaneous rupture of the calyx, kidney injury, urinary extravasation, urinoma, kidney stones

**For citation:** Kyzlasov PS, Kolpacynidi FG, Kazantsev DV, Doga VI, Bashkov AN, Parinov OV. Non-traumatic fornix rupture with contrast extravasation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):73-75. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-73-75

**Введение:**

В 1700 г. Бонет описал состояние, характеризующееся разрывом почечной капсулы, с кровоизлиянием в субкапсулярное и околопочечное пространство, охарактеризовав его как «спонтанную апоплексию почечной капсулы». Позднее в 1856 г. данное состояние было названо синдромом Вундерлиха [1, 2].

Однако в мировой литературе первые упоминания о самопроизвольном разрыве почечной чашечки появились в 1985 г. в статье Abeshouse «Spontaneous rupture of hydronephrotic renal pelvis with massive hemorrhage» [3]. Нетравматический разрыв почечной чашечки – очень редкое ургентное урологическое состояние, требующее неотложной хирургической помощи. В результате экстрavasации мочи в перинефральную клетчатку развивается уринома, абсцесс, уросепсис, а так же почечная недостаточность. Чаще всего разрыв форникса возникает в результате наличия конкремента и обычно носит односторонний характер [4]. Обструкция мочевыводящих путей затрудняет отток мочи из почки, в результате чего повышается градиент давления в чашечно-лоханочной системе почки, что может привести к её разрыву [5]. Возникший в результате повышения давления гидронефроз может быть следствием мочекаменной болезни, инфицирования опухолевого процесса, а также беременности [6, 7]. До настоящего времени нет единого мнения о диагностических алгоритмах, а также о тактике лечения данных пациентов, несмотря на то, что данное состояние относится к ургентным и требует незамедлительной хирургической помощи. Нередки случаи неверной диагностической тактики, посмертного установления разрыва чашечно-лоханочной системы почки, а так же неоправданной отсрочки оперативного лечения.

**Материал и методы**

Больная Е. поступила в урологическое отделение Центра урологии и андрологии Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России с жалобами на тянущие боли в поясничной области слева, с иррадиацией в подвздошную область слева, на учащенное мочеиспускание, тошноту.

Из анамнеза известно, что была мочекаменная болезнь (МКБ) на протяжении трех лет, отмечала самостоятельное отхождение конкрементов. Вышеописанные жалобы начала отмечать утром, самостоятельно принимала но-шпу, спазмалгон, без положительного эффекта. Вечером почувствовала ухудшение самочувствия. Утром следующего дня вызвала бригаду СМП, доставлена в отделение урологии Центра урологии и андрологии для обследования и лечения.

При физикальном исследовании: живот симметричный, участвует в акте дыхания, перитонеальной симптоматики нет. Пальпация области почек умеренно болезненна слева, симптом поколачивания слабоположительный слева.

По данным лабораторного исследования: лейкоцитоз  $12,0 \times 10^9/\text{л}$ , Гемоглобин 123 г/л, в биохимическом анализе крови креатинин 112 мкмоль/л, лейкоцитурия 25 единиц в поле зрения. Выполнена обзорная урография – выявлен конкремент нижней трети левого мочеточника диаметром 3 мм (рис. 1). На серии экскреторных урограмм выявлен затек контрастного вещества в паранефральную клетчатку в области нижнего полюса левой почки (рис. 2).

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) мочевыделительной системы (рис. 3). Отмечается дефект нижних чашечек левой почки с затеком контрастного вещества в перинефрий.

На основании вышеописанных жалоб, анамнеза, дополнительных методов исследования лабораторных и инструментальных данных – ситуация была расценена как разрыв форникса чаши левой почки. Сформирован клинический диагноз: МКБ. Камень нижней трети левого мочеточника. Самопроизвольный разрыв форникса чашечки нижнего полюса левой почки. Острый левосторонний обструктивный пиелонефрит.



Рис. 1. Стрелка-конкремент нижней трети левого мочеточника

Fig. 1. Arrow indicates one third of the lower left ureter

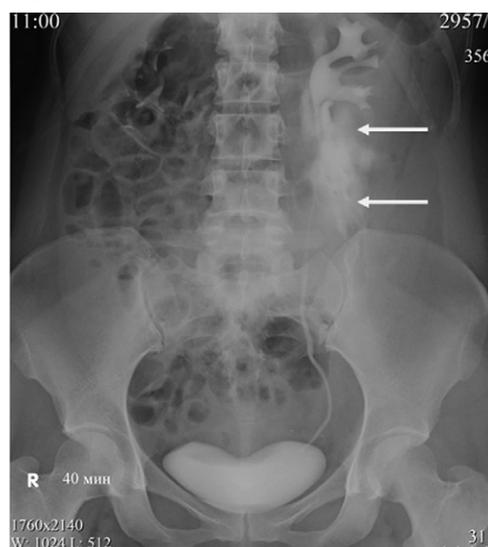


Рис.2 Контрастирование ЧЛС. Стрелка – уринома слева

Fig. 2. Contrast Of The Cup-Pelvis System. Arrow – urinoma on the left



Рис. 3. Компьютерная томограмма. Экстравасация контрастного вещества в паранефральную клетчатку. Уринома слева

Fig. 3. Computed tomography. Extravasation of the contrast agent into the paranephral tissue. Urinoma on the left

### Результаты

Учитывая явления обструктивного пиелонефрита, принято решение о дренировании ВМП наружным стентом. Выполнена цистоскопия. Устья мочеточников в типичных местах, точечные. С известными трудностями в ВМП слева установлен наружный стент 7Ch. Получен стаз мочи (направлена на посев). Больной проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия, с положительным клиническим и лабораторным эффектом. Через 7 дней выполнена ретроградная пиелография. Нарушения целостности полостной системы левой почки не выявлено. Произведена замена наружного стента на внутренний. Через 2 месяца выполнена уретеролитоэкстракция слева.

### Выводы

Нетравматический разрыв ЧЛС является редким ургентным состоянием, с малым количеством достоверно описанных случаев, с отсутствием понимания и изучением механизмов развития и протекания патологических процессов. Поэтому нередки случаи неверной диагностики, неоправданной отсрочки оперативного лечения и выявления разрыва чашечно-лоханочной системы только по данным аутопсий.

Из данных мировой литературы, собственного опыта можно сделать заключение, что спонтанный нетравматический разрыв форникса – крайне редкое, ургентное урологическое заболевание. Наибольшее количество авторов предполагает, что причиной разрыва свода почечной чашечки является МКБ, а именно повышение градиента давления в лоханке, приводящее к разрыву ЧЛС. Однако, учитывая размер камня, можно предположить, что в данном клиническом случае у пациентки развился торпидный отек мочеточника, приведший к диссинергии сокращения мышечных волокон лоханки, чашечек и мочеточника. Таким образом мы предполагаем, что развитие данного процесса аналогично синдрому Бурхаве, так как в ЧЛС, как и в пищеводе, имеются гладко мышечные волокна [8]. С целью немедленного оказания помощи таким пациентам необходимо в экстренном порядке дренировать верхние мочевыводящие пути. Для своевременной диагностики данного состояния требуется быстрая тактика в виде немедленного проведения УЗИ, рентгенологических методов диагностики, а также компьютерной томографии. Оперативное пособие по поводу удаления камней в данном случае необходимо отложить на 2–3 недели.

### REFERENCES / СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Albi G., del Campo L., Tagarro D. Wunderlich's Syndrome: Causes, Diagnosis and Radiological Management. *Clin. Radiol.* 2002;57;9:840-845.
2. Daliakopoulos S.I. Spontaneous Retroperitoneal Hematoma: a Rare Devastating Clinical Entity of a Pleiada of Less Common Origins. *J. Surg. Tech. Case. Rep.* 2011;3;1:8-9. doi:10.4103/2006-8808.78462.
3. Aliabadi H.A., Cass A.S., Ireland G.W., Matsuura J.K. Spontaneous Rupture of Hydronephrotic Renal Pelvis with Massive Hemorrhage. *Urology.* 1985;25;1:17-21. doi:10.1016/0090-4295(85)90555-2.
4. Miranda R., Latorre P., Raurich R. Bilateral Spontaneous Renal Pelvis Rupture During a Computed Tomography: Report of One Case. *Rev. Med. Chil.* 2017;145;4:544-548. doi:10.4067/S0034-98872017000400016. (In Spanish). [Miranda R., Latorre P., Raurich R. Ruptura Pieloureteral Espontánea Bilateral Durante un Urotac: Caso Clínico // *Rev. Med. Chil.* 2017. V.145, No. 4. P. 544-548. doi:10.4067/S0034-98872017000400016].
5. Sayeed R., Nyamekye I., Kinder R. Unsuspected Rectal Adenocarcinoma Causing a Urinoma. *Int. J. Urol.* 1997;4;1:99-100. doi:10.1111/j.1442-2042.1997.tb00151.x.
6. Chen T., Su Y., Tang L., Chang W., Chen C. Spontaneous Rupture of Renal Pelvis. *International Journal of Gerontology.* 2007;1;3:131-133.
7. Morgan T.N., Bandari J., Shahait M., Averch T. Renal Forniceal Rupture: Is Conservative Management Safe? *Urology.* 2017;109:51-54. doi:10.1016/j.urology.2017.07.045.
8. Pytel A.Ya., Pytel Yu.A. X-ray Diagnostics of Urological Diseases. Moscow Publ., 2003. P. 18-19 (In Russ.). [Пытель А.Я., Пытель Ю.А. Рентгенодиагностика урологических заболеваний. Москва, 2003. 18-19].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

**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:** 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.

## К 125-ЛЕТИЮ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ РАДИАЦИОННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУЧНЫХ ДИСЦИПЛИН

Под общей редакцией членов РАН Л.А. Ильина, А.С. Самойлова и И.Б. Ушакова вышел в свет оригинальный биобиблиографический справочник «Видные отечественные ученые в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности» (М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. 616 с.).

Это событие чрезвычайно примечательно для 2021 года – года 125-летия мировой радиобиологии и 75-летия Института биофизики (ныне – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России) – форпоста отечественных медико-биологических исследований по действию радиации на живые системы. Книга включает профессиональную информацию о 506 отечественных ученых, плодотворно творивших в области радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности и гигиены и многих других родственных научных направлений (радиационная биохимия, цитология, генетика, физиология, дозиметрия ионизирующих излучений, радиационная фармакология, экология, иммунология, космическая радиобиология и радиобиология опухолей и т.д.), достижениями которых гордится мировая и отечественная наука.

Издание является уникальным, поскольку это, фактически, полнокровная история отечественной радиобиологии в научных лицах с конца XIX века и до настоящего времени, заключенная в одну книгу. Излагая историю радиационных медико-биологических наук (а их более двух десятков), авторский коллектив пошел сложным архивно-аналитическим путем, положив в основу научные биографии видных ученых и их приоритетные научно-практические результаты и важнейшие публикации. Справочная информация реально и объективно отражает период становления радиобиологии, как фундаментальной науки, и период эффективного практического использования ее достижений, прежде всего, в медицине. Редколлегия и авторский коллектив издания, составленные еще в 2017 г. из представителей более чем 30 научных и лечебных радиологических учреждений страны и ВУЗов, предложили единые объективные критерии для включения известных ученых в число персоналий книги. Включены и ныне работающие видные исследователи, в том числе и еще достаточно молодые, но соответствующие принятым редколлегией критериям.

В книге подробно представлены основоположники и пионеры отечественной радиобиологии: И.Р. Тарханов, Д.Ф. Решетилло, Е.С. Лондон и другие ученые-первопроходцы. Их работы явились прочной экспериментально-теоретической базой последующих углубленных исследований.

Содержание справочника раскрывает достижения выдающихся отечественных ученых, которые позволили уже в 1950-х годах разработать национальные нормы радиационной безопасности, а также обеспечить поступательное развитие атомной промышленности и атомной энергетики нашей страны. Исследования таких выдающихся ученых и их коллективов позволили обеспечить радиационную безопасность персонала ядерных предприятий и населения, проживающего вблизи этих объектов: Н.А. Куршаков, А.К. Гуськова, А.А. Летавет, Ф.Г. Кротков, А.Н. Марей, И.Б. Кеирим-Маркус, П.В. Рамзаев и другие.

Из материалов книги очевидно, насколько колоссален объем, размах и глубина исследований отечественных ученых в области профилактики радиационных поражений. Работы, выполненные научными коллективами под руководством А.С. Мозжухина, В.П. Парибока, Ф.Ю. Рачинского, П.П. Саксонова, Н.Н. Суворова и других исследователей позволили поставить отечественные достижения в этой области на мировой уровень.

Результаты научных исследований таких выдающихся отечественных ученых как Л.А. Ильин, Р.М. Алексахин, Ю.А. Израэль и многих других позволили в значительной мере минимизировать последствия глобальной аварии на Чернобыльской атомной электростанции. В настоящее время научный базис в области радиобиологии и смежных дисциплин позволяет успешно решать задачи развития атомной энергетики и энергетической безопасности нашей страны, а также проблему обеспечения безопасности ядерного наследия.

По большому счету, ядерные технологии сегодня широко и успешно используются везде: в промышленности, медицине, сельском хозяйстве, военном деле и, конечно, науке. Залогом безопасного использования источников радиации является тот багаж знаний о механизмах действия радиации и возможностях восстановления и компенсации нарушенных функций на всех уровнях биологической интеграции. Этим багажом знаний располагает современная отечественная радиобиология, и те современные научные радиобиологические школы, которые сформировались за 125 лет работы в различных сопряженных областях медицины, биологии, физики, химии и даже математики: К.К. Аглинцев и Ю.М. Штуккенберг, Н.В. Тимофеев-Ресовский и Н.В. Лучник, П.Д. Горизонтов и Н.Г. Даренская, А.М. Кузин и Ю.И. Москалёв, Н.Г. Гусев и В.М. Клечковский и многие другие. сегодня эти научные школы продолжают лучшие традиции своих радиобиологических предшественников.

Уместно отметить, что достижения отечественных радиобиологов получили международное признание. Так, тщательный и объективный анализ последствий аварии на Чернобыльской АЭС в значительной мере обогатил современные представления о последствиях аварийного облучения человека. Многие отечественные радиобиологи активно участвовали и в настоящее время участвуют в работе международных организаций (МАГАТЭ, НКДАР ООН, МКРЗ и др.), деятельность которых направлена на совершенствование системы радиационной безопасности человека.

Важную и весьма значительную роль сыграли военные радиобиологи, занимающиеся фундаментально-прикладными оборонными исследованиями с разработкой средств профилактики и защиты от поражающего действия ионизирующих излучений: Т.К. Джаракьян и В.И. Легеза, В.Б. Фарбер и К.С. Мартиросов, Б.И. Давыдов и В.В. Васин, С.С. Жихарев и И.Ф. Жильцов, Ю.А. Классовский и В.А. Резонтов и многие другие. Среди них значителен вклад основоположников и пионеров космической радиобиологии, обосновавших возможность полета живых существ в верхние слои атмосферы и затем и полета человека в космос: А.В. Лебединский, Ю.Г. Григорьев, В.В. Антипов и другие.

Работы многих ученых из представленных в Справочнике стали открыты для широкого прочтения только спустя многие годы. То, что они, наконец, представлены в книге – своего рода закономерное осуществление исторической справедливости по отношению к отечественной науке и преданным ей ученым, сыгравшим огромную роль в создании надежного «ядерного щита» нашей страны. Мало было известно по разным причинам о многих харизматичных ученых. Сведения о них во многом возвращены в Историю Науки.

Примерно десятую часть ученых (50 человек) вышедшего Справочника представляют члены государственных академий – АН СССР/РАН, АМН СССР/РАМН и ВАСХНИЛ/РАСХНИЛ. Среди этих замечательных исследователей почти нет тех, кто всю свою творческую жизнь занимался изучением влияния радиации на живые системы и прежде всего человека. Исключение составляют, пожалуй, только несколько человек. Тем не менее все они, проводя радиационные медико-биологические исследования в разные периоды своей научной карьеры, внесли значительный вклад в разработку проблем медицинской радиобиологии и радиационной безопасности, оставив крупные научные труды и значительные практические внедрения. Именно на их радиобиологических работах продолжают учиться молодые ученые.

Важно отметить, что авторы-составители Справочника включили в книгу и весьма значимый научный отряд физико-технических специалистов, без которых радиобиология и радиационная медицина никогда не стали бы одними из самых количественных медико-биологических дисциплин. Дозиметрия различных видов излучений, математическое моделирование радиационного поражения на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях интеграции, закономерности кинетики различных изотопов в биосистемах и организме человека – вот одни из важнейших компонентов наук, рожденных великим открытием В.К. Рентгена в конце XIX века.

Эти уникальные исследователи, являясь новаторами-представителями «точных наук», приложили много творческих усилий, чтобы сделать родные им медико-биологические дисциплины также более «точными», да и сами ученые стали полноправными выдающимися радиобиологами. Упомяну ярких отечественных представителей «health physics» разных периодов: К.К. Аглинцев, В.В. Бочкарёв, К.И. Гордеев, Н.Г. Гусев, В.И. Иванов, Б.М. Исаев, И.Б. Кеирим-Маркус, Е.Е. Ковалёв, А.П. Козлов, И.А. Лихтарев, У.Я. Маргулис, А.А. Моисеев, Г.М. Обатуров, Ю.В. Сивинцев, А.Д. Туркин, В.Ф. Хохлов и другие.

В заключение вполне можно согласиться с мнением титульных редакторов вышедшей книги о том, что история отечественной радиобиологии и медицины в лицах чрезвычайно интересна и поучительна. Верно и то, что с выходом в свет капитального Справочника появляется основательная база для продолжения летописи отечественных ученых в этих актуальных областях науки. Слово за научной молодежью!

*Академик РАН В.А. Тутельян,  
заместитель академика-секретаря отделения медицинских наук РАН*

## СПРАВКА

### к докладу доктора биологических наук, профессора Кравцова Вячеслава Юрьевича на тему: «Гомельская клетка»

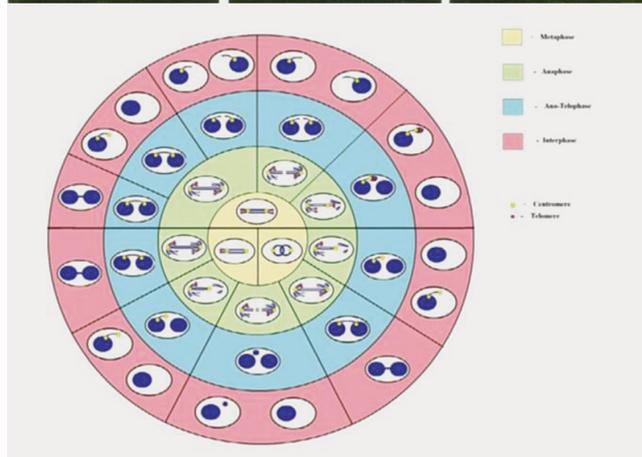
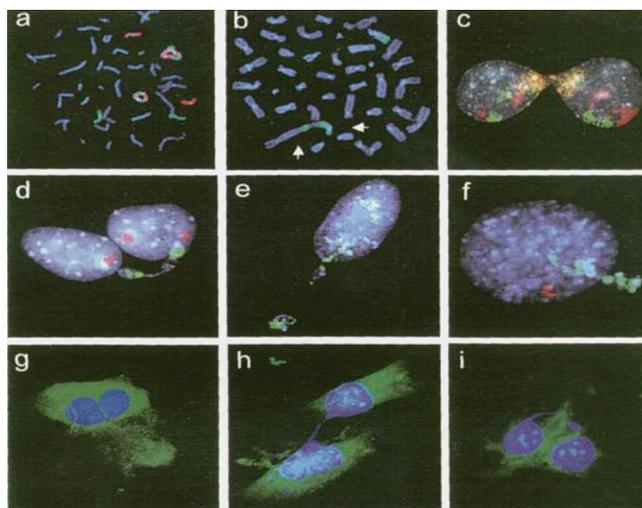
Двадцать шестого апреля 1986 г. произошла Чернобыльская катастрофа. В результате аварии на ЧАЭС радиоактивному загрязнению подверглось более 200 тыс. квадратных километров территории Европы, из них около 70 % – это территория Белоруссии, России и Украины. В ликвидации последствий аварии участвовало более 600 тыс. человек, а 340 тыс. человек были эвакуированы или переселены в течение 1986–1991 гг. К числу установленных медицинских последствий Чернобыльской катастрофы относятся лучевая болезнь у 134 участников аварийных работ в первые сутки развития аварии, из которых 28 человек погибли в первые 4 месяца, 19 человек – до 2006 г.; у ликвидаторов аварии – радиационно обусловленные заболевания лейкозом (величина атрибутивного риска 45–60 %); статистически значимое увеличение на 18 % заболеваемости всеми типами солидных раков у лиц, получивших дозы более 150 мЗв.

Среди медицинских последствий аварии для населения статистически достоверным признано увеличение заболеваемости раком щитовидной железы среди лиц, которые в момент облучения были детьми и подростками. Неблагоприятные психологические последствия объясняются не только боязнью переоблучения, но и нарушением установившегося социально-экономического уклада жизни, особенно в условиях вынужденного переселения. В результате принятых долгосрочных мер защиты, распада радионуклидов, естественного самоочищения загрязненных территорий, дозы облучения населения, проживающего в зоне радиоактивного загрязнения, значительно снизились. В настоящее время основной задачей становится переход к нормальной жизнедеятельности с изменением юридического статуса населенных пунктов зоны радиоактивного загрязнения. Акцентировано внимание на необходимости сохранения чернобыльского опыта, так как ликвидация последствий подобных аварий в условиях быстрого развития ядерной энергетики во всем мире становится интернациональной задачей.

Сегодня, более чем через 30 лет после чернобыльской катастрофы, мы в итоге имеем именно эти реалии. Главный негативный итог чернобыльской трагедии очевиден и доказан временем: **«Среди медицинских последствий аварии для населения статистически достоверным признано увеличение заболеваемости раком щитовидной железы среди лиц, которые в момент облучения были детьми и подростками».** В настоящее время требуется получить полное научное знание о том, что же произошло, каковы суть и механизмы биофизических процессов, – специфического влияния радиационных факторов аварии на ЧАЭС на развитие тиреопатологии у «детей Чернобыля»? Что стало мишенью «йодного удара» у «детей Чернобыля» и можно ли считать эти пораженные мишени патоморфологическими маркерами облучения при неуправляемых цепных ядерных реакциях? Судя по названию заявленного доклада, можно догадаться, что это «Гомельская клетка».

Мишенью для радиации является молекула ДНК, а двунитевые разрывы ДНК сразу в нескольких местах (хромосомах), могут реализоваться в дицентрические и кольцевые хромосомы. Классические цитогенетические маркеры лучевых воздействий на человека – это дицентрические и кольцевые хромосомы. Деление клеток с

дицентриками неизбежно приводит к появлению клеток с аномальными интерфазными ядрами определенной формы, при этом аномальная часть ядра в прямом смысле состоит из aberrантных дицентрических и кольцевых хромосом (Кравцов и соавт., 1998; Gisselson et al., 2000). Цитогенетические механизмы возникновения межъядерных хроматиновых мостов, «хвостатых» ядер, микроядер и гигантских ядер, при воздействии радиации представлены на разработанной нами схеме (Kravtsov et al., 2017). Очевидно, что представленные формы кариопатологии имеют один общий цитогенетический (дицентрический) генезис; они же и есть клеточные маркеры облучения. Весь представленный спектр кариопатологий обнаруживается в клетках периферической крови у облученных людей, а сами маркерные клетки легко определяются в рутинных мазках периферической крови (Kravtsov et al., 2000).



В «йодный период» после аварии имело место накопление радиоизотопов йода в щитовидной железе и это не могло не привести к патологическим изменениям пролиферирующих тироцитов. В клеточных популяциях растущей щитовидной железы должны возникнуть межъядерные хроматиновые мосты и «хвостатые ядра» – остатки разорвавшихся мостов.

Наблюдаются ли кариопатологические изменения в виде мостов и «хвостатых» ядер в тироцитах после

«йодного удара» в Чернобыле? Вероятность обнаружения таких кариопатологий очень велика, поскольку воздействие радиоактивного йода, выброшенного в период апрель–май 1986 г. привело к тому, что поглощенная доза облучения в щитовидной железе у пострадавших в среднем составила 1,2 Гр.

Могут ли сохраняться радиационно-индуцированные кариопатологические изменения (мосты и «хвостатые» ядра) в тироцитах длительное время годами (десятилетиями, пожизненно)? Известно, например, что лимфоциты с дицентриками быстро элиминируются. Вероятность обнаружения мостов и «хвостатых» ядер в тироцитах очень высока даже через десятилетия, если облучение радиоактивным йодом произошло в детском возрасте. В онтогенезе клетки фолликулярного эпителия проходят 4–15 делений, а максимальная пролиферативная активность тироцитов приходится на детский и подростковый возраст. Дицентрики запускают циклы разрыв–слияние–мост на 10–12 клеточных делений и только после этого элиминируются. Поэтому кариопатологические изменения (мосты) в тироцитах должны сохраняться пожизненно у облученных радиоактивным йодом в детском и подростковом возрасте, в котором ещё формируется щитовидная железа и проходят митозы в её фолликулярном эпителии. Таким образом, учитывая неизбежность попадания в мишень, высокие дозы накопления радиойода в щитовидной железе (в среднем 1,2 Гр) и высокую воспроизводимость биофизических эффектов, мы обязаны найти универсальный патоморфологический маркер «йодного удара». (Иначе биофизика это не точная наука).

Мы проводили цитопатологические исследования щитовидной железы в архивах препаратов Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь, исследовали ретроспективно более 1000 «детей Чернобыля». Расчетная поглощенная доза облучения обследуемых варьировала от 0,2 Гр до 2,3 Гр и в среднем составила 1,2 Гр. Средний возраст на момент аварии в группе гомельских пациентов составил  $8,9 \pm 1,7$  лет. Средний срок реализации заболеваемости щитовидной железы с формированием зоба в обследованной группе составил  $13,8 \pm 1,8$  лет. Оказалось, что частота встречаемости тироцитов с мостами и «хвостатыми» ядрами в 5–10 раз превышает таковой показатель в группах сравнения, как при одно- и многоузловых зобах ( $p < 0,001$ ), так и при папиллярном раке ( $p < 0,0001$ ).

В фолликулярном эпителии среди клеток с мостами в 10–20 % случаев выявлялись мосты аномально большой длины (20–50 мкм). Такой мост мог начинаться из ядра тироцита с одной стороны кластера и заканчиваться в ядре другого тироцита, расположенного в другом участке этого кластера. Гигантские мосты наблюдались, как правило, в кластерах ядра которых также были связаны между собой аномально длинным хроматиновым мостом. Гигантские мосты имели несколько меньшую толщину, чем обычные. Иногда в кластерах клеток, сохранивших в цитологических мазках объемную структуру (в так называемых клеточных блоках) было очевидно, что гигантский мост мог располагаться над или под соседними клетками, а сами клетки, ядра которых эти мосты соединяли, были весьма отдалены друг от друга.

Рост микрофолликулов и накопление в них коллоида при низкой митотической активности в фолликулярном эпителии способствовали тому, что мосты, образованные дицентриками, растягивались медленно и длительно. Таким образом, можно предположить, что гигантские мосты – это свидетели отдаленных лучевых

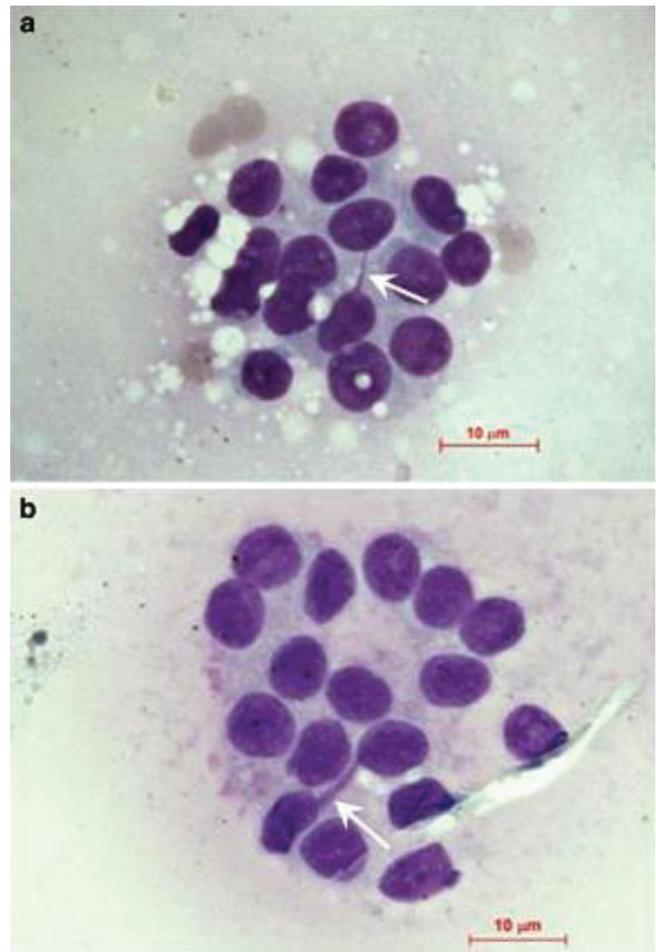


Рис. 1. Межъядерные хромосомные мостики между ядрами тироцитов. Цитологический мазок биопсийного материала одноузлового зоба щитовидной железы, окрашенный лазурью 2-косин по Романовскому, увеличение в 1000 раз

Fig. 1. Internuclear chromosome bridges between thyrocyte nuclei. Cytological smear of biopsy material of single-nodular goiter of thyroid gland, stained with azure 2-cosin by Romanovsky. 1,000-power magnification

воздействий и, вероятнее всего, они были индуцированы в йодный период Чернобыльской аварии (в момент «йодного удара»). Наконец, отметим, пожалуй, самый важный в этом сообщении факт, что гигантские мосты в фолликулярном эпителии мы наблюдали только лишь в мазках из зобов у пациентов из Гомельской области. Не было зарегистрировано ни одного случая выявления тироцитов с гигантскими межъядерными мостами ни у одного из пациентов группы сравнения

Формула нашего патента (№2442161), зарегистрированного в Российской Федерации и Республике Беларусь, звучит так: «Задачей предполагаемого изобретения является выявление факта облучения щитовидной железы человеческого организма, возникающего преимущественно после радиационных воздействий изотопами йода. Задача решается за счет того, что предложен способ выявления пациентов, облученных радиоактивными изотопами йода включающий определение хромосомных aberrаций в исследуемом материале, в качестве критерия хромосомных aberrаций регистрируют аномалии ядер, и по повышенной частоте встречаемости выявляют пациентов с повышенным содержанием хромосомных aberrаций в популяциях клеток, ПРИЧЕМ в качестве исследуемого материала используют тироциты из пункта щитовидной желе-

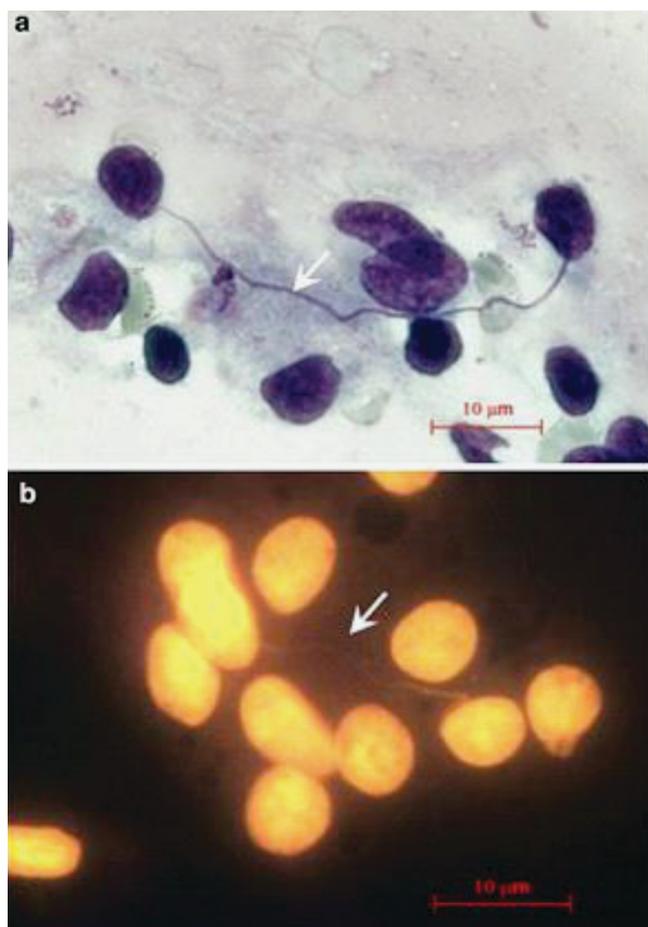


Рис.2. Гигантские (длиной 50 мкм) межъядерные хромосомные мостики между ядрами тироцитов. Цитологический мазок биопсийного материала одноузлового зоба, окрашенный лазурью-2еозином по Романовскому (а) и бромистым этидием (б). Увеличение в 1000 раз

Fig.2. Giant (50 µm long) internuclear chromosome bridges between thyrocyte nuclei. Cytological smear of biopsy material of single-nodular goiter, stained with azure-2eosin by Romanovsky (a) and Ethidium bromide (b). 1,000-power magnification

зы, аномалии ядер выявляют в виде «межъядерных хромосомных мостов» длиной от 5 и более мкм в клеточных кластерах пунктата, при наличии аномалии ядер устанавливают факт наличия предшествующего воздействия радиоактивного йода на щитовидную железу пациента».

В настоящее время, основываясь на собственных экспериментальных данных, мы определили зависимость от дозы для показателя «частота клеток с мостами после первого постлучевого митоза в облученных клеточных популяциях», и она имела классический для радиационной цитогенетики вид линейно-квадратичной функции:  $Y = 0,003 + 0,014D + 0,019D^2$  (Kravtsov et al., 2018).

Таким образом, найдена и представлена предсказанная клетка – тироцит «Гомельская клетка», которая является поражённой мишенью и патоморфологическим маркером облучения радиоизотопами йода при неуправляемых цепных ядерных реакциях. «Дети Чернобыля» отличаются «Гомельской клеткой», точнее все, кто в детском и подростковом возрасте оказались или окажутся незащищёнными от «йодного удара» будут иметь «Гомельскую клетку» всю жизнь.

Гомельская клетка – это патоморфологическая точка в Чернобыльской катастрофе.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «БИОФИЗИКА»

К публикации принимаются оригинальные статьи, краткие сообщения, аналитические обзоры, клинические случаи, дискуссионные материалы, хроника, рецензии на книги, лекции, нормативные документы.

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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 <sup>1,2</sup> 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!)

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

### **РЕФЕРАТ**

#### Цель:

#### Материал и методы:

#### Результаты:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с ПРОПИСНОЙ буквы: Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию. Объем реферата не должен превышать 1 страницу, но не менее 250 слов. При несоблюдении указанного объема статья будет сразу возвращена на доработку без рассмотрения по существу.

На третьей странице располагается реферат на английском языке, причем буквального соответствия текстов английского и русского рефератов не требуется. Приветствуется написание реферата на уровне «Native English».

### **ABSTRACT**

#### Purpose: или Background:

#### Material and methods:

#### Results:

#### Conclusion:

6. Оригинальные статьи имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, **шрифт жирный**, размер 12):

#### **Введение**

#### **Материал и методы**

#### **Результаты и обсуждение**

#### **Заключение или Выводы** (по пунктам)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (прописные буквы, шрифт 12 обычный, выравнивание по левому краю). Статьи теоретического и концептуального характера обычно не имеют раздела **Материал и методы**.

Обзоры литературы имеют:

#### **Введение**

**Разделы** по отдельным обсуждаемым вопросам и **Заключение**. Вместо реферата приводится **СОДЕРЖАНИЕ (CONTENTS)** со списком этих разделов.

7. Текст статьи начинается на четвертой странице. Общий объем оригинальной статьи – до 15 страниц при указанном выше форматировании (вместе с рисунками и таблицами), количество ссылок в списке литературы – не более 20. Структура содержания должна содержать разделы: «Введение», «Материал 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 «Материал и методы» описывают методы исследования, группы пациентов, включенных в исследование, дизайн (схему) экспериментов / наблюдений, а также материалы, методы исследований, приборы, оборудование и другие условия проведения экспериментов / наблюдений. Описанные методы исследования должны гарантировать возможность воспроизведения результатов. Надо указать, какое программное обеспечение и статистические критерии использовались для математической обработки данных. Следует указать, какая величина уровня значимости ( $p$ ) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,01).

В разделе «Результаты» представляют фактические результаты исследования (текст, таблицы, графики, диаграммы, уравнения, фотографии, рисунки).

Раздел «Обсуждение» содержит интерпретацию полученных результатов, в том числе оценку соответствия гипотезе авторов и литературным данным, предложения по практическому применению и по направлению дальнейших исследований. Следует избегать повторения сведений из раздела «Введение» и подробного перечисления данных из раздела «Результаты».

Общий объем литературного обзора – до 25 страниц при указанном выше форматировании. Список литературы не должен превышать 60 ссылок.

8. На полях слева отмечаются места, где первый раз встречается упоминание об очередном рисунке или таблице. Не допускается вставлять рисунки и таблицы непосредственно в текст, все они должны быть приведены на отдельных страницах после списка литературы.

Все формулы должны быть набраны в математическом редакторе Word MS Equation. Номера формул пишут прямым шрифтом у правого поля рукописи и заключаются в круглые скобки. Каждую таблицу и каждый рисунок приводят на отдельной странице без номера.

Слова *Таблица 1* пишут светлым курсивом и располагают у левого поля над таблицей. Строкой ниже следует тематическое название таблицы жирным шрифтом (строчные буквы) с выравниванием по центру, заливка полей таблицы не производится. Расшифровка входящих в таблицу символов и (или) сокращений приводится в Примечании: (С прописной буквы, шрифт светлый прямой с подчёркиванием), которое располагают под левым нижним углом таблицы. Сам текст примечания – без подчёркивания. При отсутствии данных в какой-либо ячейке (ячейках) таблицы ставится прочерк в виде тире «-», а не дефиса «-».

Все графики и диаграммы на рисунках принимаются к печати как черно-белые, так и цветные, выполненные в MS Excel, или как диаграммы MS Word. Рисунки и фотографии должны быть 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, графиках и диаграммах, 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.

9. Библиографическое описание ссылок состоит их 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](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 автома-

тически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования Vancouver версии АМА.

## 10. Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы.

### **Общая структура оформления ссылки:**

| Авторы<br>(Authors)                    | Название журнала<br>(Journal title)              | Том<br>(Volume)                    | Номер<br>(Issue)          |
|--|--|------------------------------------|---------------------------|
| Veroneci U, Maisonneuve P, Decenci A., | Tamoxifen: an enduring star. J Natl Cancer Inst. | 2007 Feb 21;                       | 99(4):258-60.             |
|  | Заголовок статьи<br>(Article title)              | Год выхода<br>(Date<br>of public.) | Страницы*<br>(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:**

Крылов АС, Рыжков АД, Крылова МА, Михайлова ЕВ, Станякина ЕЕ, Жуков ГА и др. Радионуклидная диагностика с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом злокачественных опухолей головы и шеи у детей. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019;2(3):47-57. [Krylov AS, Ryzhkov AD, Krylova MA, Mikhailova EV, Stanyakina EE, Zhukov GA, et al. Radionuclide diagnosis with <sup>99m</sup>Tc- MIBI of malignant tumors of the head and neck in children. Oncological Journal: Radiation Diagnosis, Radiation Therapy. 2019;2(3):47-57. (In Russ.)].

### **Обычная статья в международном журнале с указанием DOI и PMID:**

Stenzl A. Salvage lymph node dissection in recurrent prostate cancer patients. Eur Urol. 2011;60(5):944-5. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.027. PMID: 21862206.

### **Статья в сборнике научных трудов:**

Grignon DJ. Neoplasms of the urinary bladder. In: Urologic Surgical Pathology. Eds.: Bostwick DG, Eble JN. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, Inc, 1997. P.216-305.

### **Тезисы доклада в материалах конференции:**

Christensen S, Oppacher F. An analysis Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG. Editors. EuroGP 2002: Proceedings of the 5<sup>th</sup> European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. P. 182-91.

11. 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 средне-квадратического 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  $^{99m}\text{Tc}$ , стадия  $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$ , показатель  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{T}_2$ -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.

12. 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.

#### **13. Соблюдение прав больных и правил биоэтики**

Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена и инициалы больных, номера больниц и историй болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только она не представляет большую научную ценность или если больной (или его родитель/опекун) не предоставит письменное согласие на публикацию. В таком случае авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить их личность, после публикации будет доступен через Интернет. Для публикации результатов оригинальной работы авторы должны предоставить в редакцию письменное информированное согласие больного (больных) на распространение информации и сообщить об этом в статье, разместив после списка литературы следующее указание:

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

Если статья включает обзор 1 клинического случая:

**Информированное согласие.** Пациент(ка) подписал(а) информированное согласие на публикацию своих данных.

Если пациент не достиг 18 лет:

**Информированное согласие.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Если в исследование/обзор включены несколько пациентов детского возраста:

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

При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указать, соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных:

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

14. Стиль изложения материала в статье должен отвечать общепринятым нормам русского литературного языка. Перед отправкой статьи в редакцию тщательно прочтите весь текст и исправьте все выявленные ошибки. Особенно следите за правильностью использования знаков препинания.

Если рецензенты и редакторы предлагают исправить работу, то рецензия с замечаниями отправляется автору. Переработанный экземпляр статьи вновь представляется в редакцию журнала по электронной почте.

## ТРЕБОВАНИЯ К СОДЕРЖАНИЮ НАУЧНОЙ СТАТЬИ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «БИОФИЗИКА»

Научная статья должна содержать следующие разделы:

- Название, список авторов с указанием аффилиации (принадлежности к организации).
- Реферат – оформляется по ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76).
- Введение – включает обоснование актуальности темы исследования, обзор литературы по теме исследования, формулировку цели (обязательно) и задач исследования.
- Материалы и методы – описываются 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. Указывается программное обеспечение и перечень статистических критериев использованных для математической обработки данных.
- Результаты – представляют фактические результаты исследования (текст, таблицы, графики, диаграммы, уравнения, фотографии, рисунки).
- Обсуждение содержит интерпретацию полученных результатов, в том числе оценку соответствия гипотезе авторов и литературным данным, предложения по практическому применению и по направлению дальнейших исследований.
- Заключение или выводы.
- Список цитируемых источников – в виде пронумерованного списка библиографических ссылок – не в алфавитном порядке, а в порядке их цитирования в основном тексте статьи. Библиографическое описание выполняется по ГОСТ Р 7.0.100-2018.
- Наличие или отсутствие конфликта интересов. Необходимо указывать источник финансирования исследования в виде названия выполняемой по госзаданию плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации.
- Указание о соблюдении прав больных и правил биоэтики – информированное согласие пациента(ов) на участие в исследовании.

### ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РЕФЕРАТА

Текст реферата должен отличаться лаконичностью, четкостью, убедительностью формулировок, отсутствием второстепенной информации.

Реферат включает следующие разделы содержания исходного документа:

- Предмет, тема, цель работы.
- Метод или методология проведения работы.
- Результаты работы.
- Область применения результатов.
- Выводы.
- Дополнительная информация, ключевые слова.

В реферате необходимо отразить:

- актуальность, предмет, тему, цель работы – указывают в том случае, если они не ясны из названия статьи;
- метод или методологию проведения работы – целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы; широко известные методы только называются;
- результаты работы описывают предельно точно и информативно;
- область применения результатов важно указывать для патентных документов;
- выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в исходном документе;
- дополнительная информация включает ключевые слова, данные, не существенные для основной

цели исследования, но имеющие значение вне его основной темы; можно указывать название организации, в которой выполнена работа, сведения об авторе исходного документа, ссылки на ранее опубликованные документы и т.п.

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, но не менее 250 слов. При несоблюдении указанного объема статья будет сразу возвращена на доработку без рассмотрения по существу.

Реферат дублируется на английском языке, причем буквального соответствия текстов английского и русского рефератов не требуется. Приветствуется написание реферата на уровне «Native English».

## РОСАТОМ ОБЕСПЕЧИЛ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ СУВЕРЕНИТЕТ ПРОДУКЦИИ ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ



ISOTOPE  
ROSATOM

«Всерегionalное объединение «Изотоп» (входит в дивизион «Русатом Хэлскеа», аккумулирующий экспертизу Госкорпорации «Росатом» в области здравоохранения) оперативно обеспечило медицинские учреждения России отечественной продукцией для радионуклидной диагностики и терапии.

Радиоизотопная диагностика дает возможность выявлять заболевания на ранних стадиях и своевременно начинать лечение, которое также при наличии показаний может включать в себя применение эффективных терапевтических радиофармпрепаратов. Некоторые медицинские учреждения Российской Федерации ранее использовали изотопную продукцию как российского, так и иностранного производства. Предприятиям «Росатома» удалось в сжатые сроки организовать технологический суверенитет данной продукции.

Оперативные поставки необходимого объема радионуклидной продукции для диагностики и терапии в лечебные учреждения страны на еженедельной основе осуществляет «В/О «Изотоп». А производит большую часть изотопной продукции для ядерной медицины АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» — центр производства радиофармацевтических препаратов и активных фармацевтических субстанций, стабильно закрывающий потребности российских медиков и пациентов в наиболее востребованных радиофармпрепаратах на основе йода-131 и технеция-99m.

Генераторы технеция-99m используются в диагностике онкологических, кардиологических, нейроэндокринных и других заболеваний при проведении процедур на ОФЭКТ. Радиофармпрепараты на основе йода-131 используются в терапии заболеваний щитовидной железы.

На российском рынке ранее были доступны радиофармпрепарат (йод-131) производства Венгрии и медицинские изделия (генераторы технеция-99m) производства Франции и Польши. В связи со сложившейся логистической ситуацией поставки короткоживущей продукции из европейских государств остановлены. Сейчас они полностью замещены отечественной продукцией. В частности, по генераторам технеция доля Госкорпорации «Росатом» на российском рынке на данный момент составляет 100%.

Более 50 лет «В/О «Изотоп» поставляет продукцию «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» в клиники по всей России. На текущий момент география поставок охватывает все регионы России — более 180 радионуклидных отделений от Калининграда до Владивостока.

«Бесперебойные и безопасные поставки короткоживущей радионуклидной продукции для ядерной медицины — всегда были и остаются одним из ключевых приоритетов Госкорпорации «Росатом». Экспертиза предприятий отечественной атомной отрасли в производстве данной продукции насчитывает более полувека. Обеспечение доступности технологий ядерной медицины в регионах Россий-

ской Федерации, в том числе востребованных радиофармпрепаратов, имеет важное социальное значение, так как напрямую связано с мероприятиями здравоохранения, направленными на борьбу с онкологическими и другими распространенными заболеваниями в стране» — прокомментировал заместитель генерального директора по коммерческим вопросам «В/О «Изотоп» Антон Шаргин.

На текущий момент радиоизотопная продукция медицинского назначения Госкорпорации «Росатом» позволяет проводить порядка одного миллиона диагностических и терапевтических процедур в России ежегодно.

В технологической цепочке радиофармпрепаратов в рамках импортозамещения задействованы и другие предприятия госкорпорации «Росатом», в том числе ГНЦ НИИАР (АО «Наука и инновации»), а также Ленинградская АЭС (Концерн «Росэнергоатом»). Например, на Ленинградской АЭС облучаются мишени для дальнейшего производства радиофармпрепаратов на основе йода-131 на площадке «НИФХИ им. Л.Я. Карпова».

### Справка:

**АО «Русатом Хэлскеа»** — дивизион, аккумулирующий экспертизу Госкорпорации «Росатом» в области здравоохранения. Компания создана на базе предприятий и институтов «Росатома» с целью комплексного развития медицинских технологий в России и за рубежом. «Русатом Хэлскеа» развивается по четырем основным направлениям: комплексные решения для медицины; производство и поставка изотопной продукции; оборудование для диагностики и терапии; решения для ионизирующей обработки медицинской продукции.

**АО «В/О «Изотоп»** — официальный поставщик продукции изотопного комплекса Госкорпорации «Росатом» на международный рынок и ключевой поставщик данной продукции на внутренний рынок. Предприятие основано в 1958 году. В настоящее время среди партнеров АО «В/О «Изотоп» — более 100 зарубежных компаний, расположенных в 50 странах мира, и порядка 600 организаций в России, в том числе медицинские учреждения, промышленные предприятия и научные организации. [www.isotop.ru](http://www.isotop.ru)

**Радиофармпрепарат (РФП)** — это лекарственный препарат в готовой для использования форме, который в своем составе содержит один или несколько радиоактивных изотопов (радионуклидов). Терапевтические РФП применяются в основном, в онкологии для лечения неоперабельных новообразований (опухолей или метастазов). Также широко применяются в ревматологии и эндокринологии для лечения синовитов и заболеваний щитовидной железы.

Диагностические РФП применяются в диагностике широкого спектра заболеваний, например, для оценки распространенности метастатического процесса при онкологическом заболевании, или для диагностики работы сердечно-сосудистой и других систем организма.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС  
В ON-LINE КАТАЛОГЕ  
«ПРЕССА РОССИИ»  
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»  
71450



## ЗАСЕДАНИЕ КОМИТЕТА ПО РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЕ И ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ (CRPPH) 29 – 31 марта 2022г.



С 29 по 31 марта в режиме видеоконференции состоялось 80-е ежегодное совещание Комитета по радиационной защите и охране здоровья населения. Встреча была посвящена подведению итогов года, а также формированию стратегической программы на 2022 – 2025 г.

В мероприятии приняли участие более 85 представителей из 24 государств-членов Агентства и ряда международных организаций (МАГАТЭ, МКРЗ, ВОЗ, МАРЗ, МОТ). Работу совещания возглавлял председатель Комитета Тьерри Шнайдер (Франция).

С российской стороны в мероприятии приняла участие Наталия Константиновна Шандала, заместитель генерального директора по науке

и биофизическим технологиям ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Она представила Комитету ежегодный отчет, в котором отмечалось, что работа российских специалистов способствовала укреплению информационного взаимодействия в виртуальном пространстве и проводилась в рамках Экспертной группы по целостному процессу принятия решений о выводе из эксплуатации и управлении сложными объектами, а также Рабочей группы по вопросам ядерных аварийных ситуаций.

Работа Комитета за отчетный период признана удовлетворительной. Следующее заседание состоится в период с 4 марта по 6 апреля 2023 г.