

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2022

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2022

67

3

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST



РУСАТОМ
ХЭЛСКЕА
РОСАТОМ

РОСАТОМ ПОСТРОИТ ЦЕНТР ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

15 июня 2022 года в Санкт-Петербурге состоялось подписание Соглашения о намерениях сотрудничества между Правительством Ставропольского края и Акционерным обществом «Русатом Хэлскеа» дивизионом, аккумулирующим экспертизу Госкорпорации «Росатом» в области здравоохранения.

Соглашение подписано в рамках первого дня работы 25-го Петербургского международного экономического форума.

Подписанный документ закрепил намерения сторон в отношении создания в Ставропольском крае центра ядерной медицины для оказания специализированной лечебной медицинской помощи в области онкологии в условиях круглосуточного и дневного стационаров.

Проект по созданию «Росатомом» сети медицинских центров отвечает целям национального проекта «Здравоохранение» и позволит повысить доступность, своевременность и качество оказания необходимой онкологической помощи населению в регионах России. Центр будет ежегодно оказывать более двух тысяч медицинских услуг жителям Ставропольского края, а также пациентам из сопредельных регионов. Плановая дата начала строительства – 2023 год. Сегодня «Русатом Хэлскеа» уже успешно реализует подобные проекты в Липецкой области и Республике Башкортостан.

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

«Наша приоритетная задача – быть партнером государства в деле увеличения продолжительности и повышения качества жизни россиян. Проект строительства в регионах РФ центров ядерной медицины – важный шаг в повышении доступности высоких технологий исцеляющего атома для граждан страны. В центре пациенты смогут получить полный комплекс лечебно-диагностических услуг. Благодаря высокому уровню функционирования онкологических служб и региональных систем здравоохранения Ставрополья центр станет одним из лучших в стране. Кроме того, мы серьезно подходим к подготовке кадров для обеспечения эффективного функционирования сети центров ядерной медицины и планируем реализовать программу обучения медицинского персонала в регионах работы».

«Ставрополье – активный участник реализации нацпроекта "Здравоохранение", профильных федеральных программ. С одной стороны, мы решаем

задачи укрепления материально-технической базы первичного звена. С другой стороны – усиливаем сферу специализированных видов медпомощи. В том числе – для пациентов с онкологическими заболеваниями. В этом году в крае планируется построить 25 объектов здравоохранения. Мы откроем центр амбулаторной онкопомощи в Ессентуках. А в 2024 году запланирован ввод в эксплуатацию строящегося сегодня нового корпуса краевого онкодиспансера – он станет одним из крупнейших и современнейших объектов такого рода на Юге России и Северном Кавказе. Для нас важно, в этой работе нашими партнерами становятся крупные российские компании с высоким научным и производственным потенциалом – такие как Росатом. Со своей стороны, мы намерены оказать полное содействие тому, чтобы проект по созданию нового медцентра в крае как можно скорее был воплощен в жизнь и начал помогать защищать здоровье наших земляков», – сказал **Губернатор Ставропольского края Владимир Владимиров**.

«Росатом», исторически развивающий технологии ядерной медицины, нацелен на создание собственной пациентоориентированной экосистемы в здравоохранении, для оказания населению всего комплекса качественных медицинских услуг.

Госкорпорация «Росатом» входит в пятерку крупнейших мировых поставщиков сырьевой изотопной продукции, применяемой в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Дивизион «Русатом Хэлскеа» является производителем медицинского оборудования для лучевой и брахитерапии, реализует проекты строительства центров ядерной медицины в нескольких регионах России и строит сеть многофункциональных центров обработки и стерилизации медицинских изделий.

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. № 3

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.м.н., проф.;

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

Редакционная коллегия 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;
Шандаля 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

Александр С.С. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Балон 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

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: 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 20.06.2022. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 12,25 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2022

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiya i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2022. Vol. 67. No 3

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

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;
Vaynsen 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;
Kotrov 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

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'yin L.A.** – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; **Kazymbet P.K.** – Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan; **Oganessian 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 NDL website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru

Requirements: 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

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

The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814

Signed to print 20.06.2022. Format 60×90/8. Offset printing. 12,25 printed sheets. 1000 copies. Order 2022

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2022. ТОМ 67. № 3

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Феномен противолучевой защиты индрилином крупных животных (собак) и его экстаполяция на человека <i>Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	13	Медико-санитарные последствия радиационных аварий при обращении с отработанным ядерным топливом <i>Грачев М.И., Саленко Ю.А., Симаков А.В., Фролов Г.П., Клочков В.Н., Абрамов Ю.В., Теснов И.К.</i>
	21	Радиационная обстановка в районе расположения рудника № 2 Лермонтовского производственного объединения «Алмаз» <i>Бельских Ю.С., Шандала Н.К., Титов А.В., Исаев Д.В., Семенова М.П., Серегин В.А., Дороньева Т.А., Гуцина Ю.В., Филонова А.А.</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	26	Использование результатов гематологических тестов для прогнозирования степени тяжести острых лучевых поражений на раннем этапе <i>Соловьев В.Ю., Гудков Е.А.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	30	Оценка влияния артериального давления на психофизиологическую адаптацию работников предприятий Госкорпорации «Росатом» <i>Туков А.Р., Орлов Ю.В., Калинина М.Ю., Новикова Т.М.</i>
	36	Показатели оценки профессиональных рисков работников объектов использования атомной энергии <i>Проскурякова Н.Л.</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	41	Перспективы развития протонной терапии в России <i>Иванов Е.М., Клёнов Г.И., Максимов В.И., Хорошков В.С., Черных А.Н.</i>
	47	Определение радиочувствительности пациентов с раком слизистой оболочки полости рта по частоте клеток с полисомией хромосом 7 и 11 при фракционированной гамма-лучевой терапии <i>Голуб Е.В., Полькин В.В., Михайлова Г.Ф., Шкаврова Т.Г., Цепенко В.В., Севрюков Ф.Е., Медведев В.С.</i>
	53	Реконструктивно-пластические операции с использованием эндопротеза в сочетании с лучевой терапией у больных первично-операбельным раком молочной железы ($C_{T_{1-2}}N_{0-1}M_0$) <i>Багдасарова Д.В., Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н., Хмелевский Е.В., Герасимов А.Н., Дуадзе И.С., Джабраилова Д.Ш.</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	59	Методы радиофторирования: исторический очерк и современное состояние <i>Озерская А.В., Белугин К.В., Липайкин С.Ю., Токарев Н.А., Чанчикова Н.Г., Ларькина М.С., Подрезова Е.В., Белоусов М.В., Юсубов М.С.</i>
	67	Современные медицинские радионуклиды для иммуно-ПЭТ <i>Ремизов П.Д.</i>
	75	Клиническое изучение радиофармацевтического лекарственного препарата «Нанотех, ^{99m}Tc» для выявления сторожевых лимфатических узлов у пациенток с раком молочной железы <i>Лабушкина А.А., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Силаева Н.В., Лукина О.Е., Крживицкий П.И., Новиков С.Н.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	83	Spatial Distributions of the Dose Created Phantom Pencil Beam of Mono-Energy and Bremsstrahlung Photons in a Water with Energies from 0.25 to 20 MeV <i>Klimanov V.A., Kolyvanova M.A., Moiseev A.N.</i>
НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ	89	Экспресс-диагностика состояния здоровья работников опасных производств <i>Бобров А.Ф., Новикова Т.М., Проскурякова Н.Л., Седин В.И., Щелканова Е.С., Фортунатова Л.И., Калинина М.Ю.</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	94	Особенности обеспечения радиационной безопасности в ФГБУ ФНКЦРИО ФМБА России <i>Удалов Ю.Д., Тихомиров Н.Е., Шаропова Т.В., Касымова О.А.</i>

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY. 2022. VOL 67. № 3

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	5	The Phenomenon of Radiation Protection of Large Animals (Dogs) with Indralin and its Extrapolation to Humans <i>Vasin M.V., Ilyin L.A., Ushakov I.B.</i>
RADIATION SAFETY	13	Health Effects in Case of Radiation Accidents When Managing Spent Nuclear Fuel <i>Grachev M.I., Salenko Yu.A., Simakov A.V., Frolov G.P., Klochkov V.N., Abramov Yu.V., Tesnov I.K.</i>
	21	Current Radiation Situation at the Remedied Dumps of Mine No. 2 of the Lermontov Production Association Almaz <i>Belskikh Yu.S., Shandala N.K., Titov A.V., Isaev D.V., Semenova M.P., Seregin V.A., Doroneva T.A., Gushchina Yu.V., Filonova A.A.</i>
RADIATION MEDICINE	26	Application of Hematological Test Results for Severity Assessment of Acute Radiation Injury on Early Stages <i>Soloviev V.Yu., Gudkov E.A.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	30	Assessment of the Influence of Blood Pressure on Psychophysiological Adaptation of Employees of the Rosatom State Corporation <i>Tukov A.R., Orlov Yu.V., Kalinina M.Yu., Novikova T.M.</i>
	36	Criteria for assessing professional risks of employees of nuclear industry enterprises <i>Proskuryakova N.L.</i>
RADIATION THERAPY	41	Prospects for the Development of Proton Therapy in Russian <i>Ivanov E.M., Klenov G.I., Maksimov V.I., Khoroshkov V.S., Chernykh A.N.</i>
	47	Detection of Radiosensitivity of Patients with Oral Cancer Using the Frequency of Cells with Polysomy 7 and 11 Chromosomes in Process of Fractionated Gamma-Radiotherapy <i>Golub E.V., Polkin V.V., Mikhailova G.F., Shkavrova T.G., Tsepenco V.V., Sevrukov F.E., Medvedev V.S.</i>
	53	Combination Therapy of Breast Cancer Patients (^6Co, ^{125}I, ^{192}Ir) after Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Implant Based Reconstruction <i>Bagdasarova D.V., Zikiryakhodzaev A.D., Usov F.N., Khmelevsky E.V., Gerasimov A.N., Duadze I.S., Dzhabrailova D.Sh.</i>
NUCLEAR MEDICINE	59	Radiofluorination Methods: Historical Overview and Current State <i>Ozerskaya A.V., Belugin K.V., Lipaikin S.Y., Tokarev N.A., Chanchikova N.G., Larkina M.S., Podrezova E.V., Belousov M.V., Yusubov M.S.</i>
	67	Novel Immuno-PET Medical Radionuclides <i>Remizov P.D.</i>
	75	Clinical study of the radiopharmaceutical drug “Nanotech, $^{99\text{m}}\text{Tc}$” to identify sentinel lymph nodes in patients with breast cancer <i>Labushkina A.A., Klementyeva O.E., Kodina G.E., Silaeva N.V., Lukina O.E., Krzhivitskii P.I., Novikov S.N.</i>
RADIATION PHYSICS, ENGINEERING AND DOSIMETRY	83	Spatial Distributions of the Dose Created Phantom Pencil Beam of Mono-Energy and Bremsstrahlung Photons in a Water with Energies from 0.25 to 20 MeV <i>Klimanov V.A., Kolyvanova M.A., Moiseev A.N.</i>
NON-IONISING RADIATION	89	Express diagnostics of the health condition of workers in hazardous industries <i>Bobrov A.F., Novikova T.M., Proskuryakova N.L., Sedin V.I., Shchelkanova E.S., Fortunatova L.I., Kalinina M.Yu.</i>
TO HELP THE PRACTITIONER DOCTOR	94	Features of Ensuring Radiation Safety in the FSCCRO of FMBA of Russia <i>Udalov Yu.D., Tikhomirov N.E., Sharapova T.V., Kasymova O.A.</i>

М.В. Васин¹, Л.А. Ильин², И.Б. Ушаков²**ФЕНОМЕН ПРОТИВОЛУЧЕВОЙ ЗАЩИТЫ ИНДРАЛИНОМ
КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ (СОБАК) И ЕГО ЭКСТАПОЛЯЦИЯ НА ЧЕЛОВЕКА**¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва²Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: М.В. Васин, e-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Испытание эффективности радиопротекторов на крупных животных является важным этапом внедрения лекарственных средств в медицинскую практику. Проведены уникальные по своим масштабам в мировой практике, всесторонние исследования радиопротектора экстренного действия препарата Б-190 (индралина) в опытах на собаках. Установлена его высокая противолучевая эффективность при гамма-, гамма-нейтронном и протонном (высоких энергий) облучении. При гамма-облучении фактор уменьшения дозы (ФУД) индралина при оптимальной дозе 30 мг/кг на собаках был равен 3 – результат который не был зарегистрирован на крупных животных ни по одному из известных радиопротекторов. Важно, что при неравномерном облучении (экранирование живота, головы или таза) защитный эффект индралина удваивается. Препарат активен также при пероральном применении. Проведен анализ экстраполяции экспериментальных данных по противолучевым свойствам индралина с крупных животных (собак) на человека по изменению активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах периферической крови. Активация СДГ при стресс-реакции на острую гипоксию, в том числе, под воздействием индралина связана с выбросом адреналина и норадреналина. Катехоламины реализуют свое действие через бета-адренорецепторы на лимфоцитах. Установлена тесная корреляционная связь между дозой и противолучевым эффектом индралина и ростом активности СДГ лимфоцитов ($r = 0,99$ $p < 0,01$). Экстраполяция ожидаемого противолучевого эффекта индралина на человека проводили по формуле: $\text{ФУД} = 0,3988e^{0,009181x}$ [$r = 0,995$ (0,78–0,9999), $p < 0,01$], где x – активность СДГ. ФУД индралина (100 мг в/м) для человека составил 1,6, при его пероральном применении в дозе 450 мг – 1,3.

Ключевые слова: гамма-, гамма-нейтронное, протонное облучение, индралин, собаки, ФУД, СДГ, экстраполяция

Для цитирования: Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б. Феномен противолучевой защиты индралином крупных животных (собак) и его экстраполяция на человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 5–12. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12

DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12

M.V. Vasin¹, L.A. Ilyin², I.B. Ushakov²**The Phenomenon of Radiation Protection of Large Animals (Dogs) with Indralin
and its Extrapolation to Humans**¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia²A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: M.V. Vasin, e-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

CONTENT

Testing the effectiveness of radioprotectors in large animals is an important stage in the introduction of drugs into the practice of medicine. Unique in scale and world practice, comprehensive studies of the radioprotector of emergency action of the drug B-190 (indralin) in experiments on dogs were carried out. Its high radioprotective efficiency was established with gamma, gamma-neutron and proton high energy irradiation. Under gamma irradiation of dogs indralin at an optimal dose of 30 mg/kg had DRF equal 3, the result of which was not recorded in large animals by any of known radioprotectors. It is important that under non-uniform radiation (shielding of abdomen, head or pelvis), protective effect of indralin doubles. The drug is also active in peroral use. Analysis of extrapolation of experimental data on radioprotective properties of indralin from large animals (dogs) to humans on measurement of succinate dehydrogenase (SDH) activity in lymphocytes of peripheral blood is carried out. Activation of SDH during stress response to acute hypoxia, including under the influence of indralin, is associated with the release of adrenaline and noradrenaline. Catecholamines realize their effect through beta-adrenoceptors on lymphocytes. A close correlation was established between the dose and radioprotective effect of indralin and the growth of SDH lymphocyte activity ($r = 0,99$ $p < 0,01$). Extrapolation of expected radioprotective effect of indralin per person was carried out according to the formula: $\text{DRF} = 0,3988e^{0,009181x}$ [$r = 0,995$ (0,78–0,9999) $p < 0,01$], where x is the activity of SDH. DRF of indralin (100 mg intramuscularly) for humans was 1.6. When orally administered indralin at a dose of 450 mg DRF was 1.3.

Keywords: gamma-, gamma-neutron-, proton radiation, indralin, dogs, DRF, SDH, extrapolation

For citation: Vasin MV, Ilyin LA, Ushakov IB. The Phenomenon of Radiation Protection of Large Animals (Dogs) with Indralin and its Extrapolation to Humans. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):5–12. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12

Введение

Испытания эффективности радиопротекторов на крупных животных является важным этапом внедрения лекарственных средств в медицинскую практику. Это необходимо, прежде всего, для более адекватной экстраполяции экспериментальных данных на человека. Экстраполяция данных по противолучевым свойствам радиопротекторов является весьма непростой и ответственной научной задачей, поскольку по ней проводится в основном расчет эффективности средств защиты от поражающего действия ионизирующей радиации, в том числе, для конкретных аварийных ситуаций [1, 2]. Это имеет прямое отношение к отечественному радиопротектору экстренного действия препарату Б-190, входящему в состав ряда аптек для персонала атомной энергетики и силовых ведомств России.

В отношении экстраполяции экспериментальных данных на человека по препарату Б-190 были представлены расчеты в ранее изданной монографии [3]. Тем не менее, этот вопрос вновь и вновь поднимается на научных форумах, предполагая дальнейшее теоретическое обоснование применяемых инструментальных для точного прогнозирования практических результатов научных изысканий в этой области знаний. Дело в том, клинические испытания радиопротекторов в практике лучевой терапии онкологических больных при фракционированном локальном облучении опухолей дают неточный, как правило, заниженный результат потенциальных противолучевых свойств препарата.

Противолучевые свойства индралина на собаках

Первые исследования на крупных животных (собаках и обезьянах) показали, что известные в 1950–60 гг. радиопротекторы из ряда аминотиолов и тионизотиурония – цистамин, цистеамин, АЭТ [4–10], и производное серотонина мексамин [11–15] обладают противолучевыми свойствами, однако выявленная активность препаратов была более скромной по сравнению с результатами, наблюдаемыми на мелких лабораторных животных и, как правило, не превышала 50 % для серосодержащих соединений и 20–30 % для мексамина. В 1970-е годы поиск новых эффективных радиопротекторов завершился открытием наиболее активных к настоящему времени противолучевых соединений, которые в опытах на крупных животных (собаки, обезьяны) обладали 100 %-ным радиозащитным действием при облучении в дозах, близких к LD_{100} . Это относится, прежде всего, к препарату амифостин (WR-2721), который был разработан в Научно-исследовательском институте им. Уолтера Рида (Walter Reed Army Institute of Research, Washington, США) и представляет собой 3-аминопропил-2-аминоэтилтиофосфат [16–22]. Амифостин обладает выраженными противолучевыми свойствами на собаках и обезьянах при парентеральном введении, но не защищает крупных животных при пероральном применении [23–25].

Общей чертой у изученных радиопротекторов было сокращение ширины защитного действия при переходе от мелких к крупным животным [26, 27] (табл. 1). Это связано, прежде всего, с механизмом реализации противолучевых свойств радиопротекторов, в основе которого лежит частичная нейтрализация кислородного эффекта как радиобиологического феномена, в том числе, за счет их гипоксического фармакологического эффекта. Проведенное нами сравнительное исследование противолучевых свойств гипоксической гипоксии в опытах на мышцах, крысах и собаках позволило установить, что снижение эффективности гипоксии в данном ряду от

мышей к собакам связано со снижением интенсивности потребления кислорода при увеличении массы животного, сопряженным со снижением отношения площади поверхности животного, как главного источника теплоотдачи организма в окружающую среду, к его массе (табл. 2) [28, 29]. Исходный уровень потребления кислорода животным и человеком предопределяет степень развития тканевой гипоксии при проявлении в организме гипоксической или циркуляторной гипоксии. Более низкий исходный уровень потребления кислорода, например, при гипотермии, предоставляет большие возможности для адаптивных процессов в клетке к воздействию острой гипоксии [30]. Этим объясняется снижение противолучевых свойств гипоксической гипоксии и мексамина на крупных животных и их потенциально низкая эффективность как средств защиты у человека.

Таблица 1

Токсичность и терапевтический индекс $[LD_{50}/ED_{50}]$ аминотиолов, мексамина и индралина при парентеральном применении [26, 27]

Toxicity and therapeutic index $[LD_{50}/ED_{50}]$ of aminothiols, mexamine and indralin in parenteral use [26, 27]

Препарат	Мыши		Крысы		Собаки	
	LD_{50}	LD_{50}/ED_{50}	LD_{50}	LD_{50}/ED_{50}	LD_{50}	LD_{50}/ED_{50}
Цистамин	400	4	135	1,5	73,3	1,5
МПА	850	4	400	2	125	1,4
АЭТ	470	5	322	3	100	1,6
Цистафос	950	6	260	4	–	–
Амифостин	525	9	360	5	321	4
Мексамин	262	54	135	6	–	–
Индралин	519	24	1039	17	187	31

Таблица 2

ФУД газовой гипоксической смеси (ГГС) в опытах на мышцах и крысах [25]

Hypoxic gas mixture DRF in mice and rats [25]

Группы	Содержание кислорода в ГГС, %					
	15	12	10	8	7	5
Мыши	1,11	1,20	1,31	1,42	1,55	–
Крысы	1,03	1,08	1,16	1,29	1,42	1,71

Исключением из перечисленных наблюдений является защита препаратом Б-190 (индралин), при которой отмечена обратная ситуация: большая эффективность и большая широта действия на крупных животных, чем на мышцах и крысах [26, 27]. В табл. 3 представлены уникальные данные, полученные Г.А. Черновым с сотр., о противолучевых свойствах индралина в опытах на собаках при сверхсмертельных дозах гамма-облучения при мощности 2,7–3,0 Гр/мин (табл. 3) [3]. При внутримышечном применении индралина в дозе 30 мг/кг ФУД препарата достигает максимальное теоретически возможное значение, равное 3. Это следует из расчетной зависимости доза–эффект индралина на собаках, представленной на рис. 1 и описываемой экспоненциальным уравнением: $Y = 3,244 (1 - e^{-0,08259x})$ при $R^2 = 0,96$, $S_y = 0,34$, где Y – ФУД, x – доза индралина, мг/кг.

Расчет ФУД был произведен по дозовым зависимостям эффекта препарата при гамма-облучении собак в дозе 3,8 ($LD_{90/45}$) и 4,0 Гр ($LD_{100/45}$), описываемыми полиномами: $Y = 3,34x^2 + 0,77x + 1,04$ (3,8 Гр) и $Y = 0,56x^2 + 4,75x - 12,15$ (4 Гр) (рис. 2) [3], при учете, что LD_{50} гамма-облучения для собак по литературным данным соответствует 2,6–2,7 Гр [32–34]. При оптимальной дозе 30 мг/кг индралин сохраняет высокие противолучевые свойства при повторном трехкратном гамма-облучении в 4 Гр (суммарная доза 12 Гр) с интервалом через 2 мес (табл. 4) [32].

Таблица 3

**Противолучевая эффективность индралина (в/м)
в опытах на собаках при смертельных дозах гамма-облучения**
**Radioprotective efficacy of indralin (IM) in dog experiments
at lethal doses of gamma-radiation [3]**

Группа	Доза облучения, Гр	Доза индралина, мг/кг	Количество животных	Выживаемость %
Контроль	4,0	—	10	0
Индралин	4,0	10	62	90,3
	6,0	10	10	60,0
	6,0	30	10	100,0
	7,0	30	10	100,0
	8,0	30	20	55,0

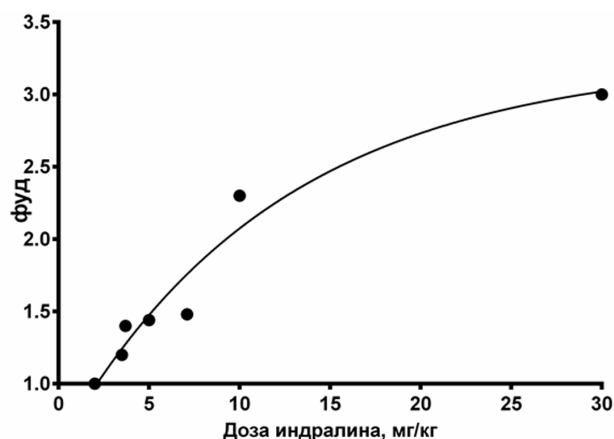


Рис. 1. ФУД индралина при его внутримышечном введении собакам в зависимости от дозы препарата при гамма-облучении (2,7–3,0 Гр/мин)

Fig. 1. DRF of indralin (im) in dogs depending on the dose of the drug at gamma-irradiation (2,7–3,0 Gy/min)

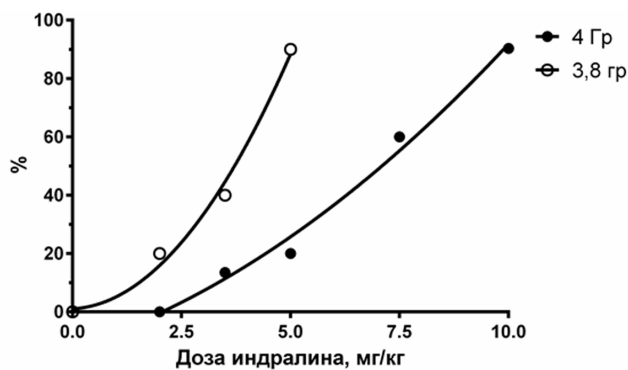


Рис. 2. Зависимость доза-эффект противолучевых свойств индралина при его внутримышечном введении собакам при гамма-облучении в дозе 3,8 и 4,0 Гр (2,7–3,0 Гр/мин)

Fig. 2. Dose-response relationship of radioprotective properties of indralin (im) in dogs with gamma irradiation at a dose of 3.8 and 4.0 Gy (2.7–3.0 Gy/min)

Таблица 4

**Радиозащитная эффективность индралина (30 мг/кг, в/б)
при повторном гамма-облучении**
**Radioprotective efficacy of indralin (30 mg/kg, iv)
at repeated gamma-exposure of dogs at a dose of 4 Gy [33]**

Кратность облучения	Суммарная доза, Гр	Количество собак	Выживаемость, %
Контроль	4,0	10	0
1-кратное	4,0	15	100*
2-кратное	8,0	15	93,3*
3-кратное	12,0	10	70*

Примечание: * $p < 0,05$

Индралин также обладает выраженными противолучевыми свойствами при гамма-нейтронном и протонном

облучении собак (табл. 5 и 6) [3, 36]. ФУД индралина в дозе 20 мг/кг при гамма-нейтронном облучении собак был близок к 2,2–2,6, что соответствует эффекту препарата при дозе 10 мг/кг при гамма-облучении. При протонном облучении собак ФУД индралина в дозе 10–20 мг/кг был равен 1,5–1,7. По всей вероятности, он был ниже при корпускулярном облучении примерно в 1,5 раза.

При пероральном введении собакам индралина в дозе 20–30 мг/кг ФУД препарата достигает 1,35–1,5, т.е. в этих условиях его эффект снижается в 2 раза по сравнению с парентеральным введением данных доз радиопротектора (табл. 7) [3]. Доза 25 мг/кг при пероральном применении индралина соответствует по эффекту препарата в дозе 4 мг/кг при его внутримышечном введении, что соответствует ФУД = 1,35. При пероральном применении продолжительность действия индралина увеличивается в 2 раза (с 30 мин до 1 ч) [3]. Более низкая эффективность индралина при пероральном применении связана с его более низкой достигаемой концентрацией в крови и тканях из-за более медленного его поступления в кровь по сравнению с парентеральным введением [35]. В случае неравномерного облучения (при частичном экранировании области живота, головы или таза собак) противолучевые свойства индралина увеличиваются в 2 раза (ФУД = 4,7 при дозе препарата 10 мг/кг) (табл. 6 и 8) [3, 36].

Таблица 5

**Противолучевые свойства индралина (20 мг/кг, в/м)
в условиях смешанного гамма-нейтронного облучения**
**Radioprotective properties of indralin (20 mg/kg, im)
at mixed gamma-neutronal irradiation [3]**

Группа	Доза, Гр	Количество собак	Выживаемость, %	СПЖ, сутки
Контроль	3,35	8	12,5	15,3
Индралин	3,35	6	83,3	11,0
Контроль	3,45–3,6	12	0	12,8
Индралин	3,45–3,6	12	58,3	15,0
Контроль	3,66–3,75	12	0	10,4
Индралин	3,66–3,75	12	75,0	14,3
Контроль	3,90–4,05	6	0	9,3
Индралин	3,90–4,05	11	54,5	12,0
Контроль	4,25–4,35	4	0	10,5
Индралин	4,25–4,35	12	8,3	10,4

Таблица 6

Противолучевые свойства индралина при внутримышечном введении в зависимости от дозы препарата при комбинированном применении с экранированием области таза в условиях облучения протонами с энергией 240 МэВ [32]

Radioprotective properties of indralin (im) depending on the dose of the drug when combined use with shielding of the pelvis under conditions of radiation with protons with energy of 240 MeV [32]

Группа	Доза, Гр	Доза индралина, мг/кг	Количество собак	Выживаемость, %	СПЖ, сутки
Контроль	4,0	—	23	0	13,4 ± 0,38
Индралин	4,0	10	8	50,0*	14,7 ± 3,0
	4,0	20	11	63,6*	17,0 ± 2,0
	4,0	40	9	66,7*	16,0 ± 1,26
	5,0	10	7	0	13,3 ± 0,49
	5,0	20	6	33,4*	12,2 ± 0,86
Экранирование области таза (за экраном 2,5 Гр)	4,0	—	16	12,5	15,4 ± 0,65*
	5,0	—	9	0	13,5 ± 0,36
Индралин + экран	4,0	40	4	100*	—
	5,0	10	11	54,5*	14,6 ± 1,05
	5,0	20	12	66,6*	15,2 ± 1,96

Примечание: * $p < 0,05$

Таблица 7

Противолучевые свойства индралина при пероральном введении в зависимости от дозы препарата до гамма-облучения (3,65 Гр) [3]

Radioprotective properties of indralin when administered orally, depending on the dose of the drug at gamma-exposure (3,65 Gy) [3]

Группа	Доза препарата, мг/кг	Время введения до облучения, мин	Количество собак	Выживаемость, %
Контроль	—	—	35	5,7
Индралин	15	15	10	0
	20	15	46	47,8
	30	15	48	72,9

Таблица 8

Противолучевые свойства индралина (10 мг/кг, в/м) при комбинированном применении с экранированием области головы и живота в условиях облучения импульсным потоком электронов с энергией 8 МэВ

Radioprotective properties of indralin (10 mg/kg, im) in combined application with shielding of the head and abdomen under the conditions of irradiation with an electron stream with an energy of 8 MeV [3]

Группы	Количество собак	Доза, Гр	Доза за экраном		Выживаемость, %	СПЖ, сут
			голова	живот		
Контроль	7	9–11	—	—	0	5,2
Экранирование (Э)	6	9–11	2,7	3,2	0	15
Индралин + Э	16	9–11	2,6	3,3	75,0	16
	15	12–13	3,2	4,1	60,0	6,3

Экстраполяция экспериментальных данных по противолучевым свойствам индралина с животных на человека на основе изменения активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови

Ранее предлагалось оценивать переносимость острой гипоксии различного генеза, в том числе, под действием радиопротекторов по повышению активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови [3, 31, 37–39]. Активность СДГ определяли гистохимически по методу [40]. На рис. 3 представлена дозовая зависимость роста активности СДГ в крови под воздействием индралина у человека, собак и мышей. По данным [41], кривая графика выходит на плато на уровне 175 %. В настоящее время данный метод усовершенствован, что позволяет фиксировать более высокие уровни изменения фермента [42].

Какова природа данного эффекта? Митохондриальный комплекс СДГ имеет двойную функцию, катализируя окисление сукцината до фумарата в цикле Кребса и участвуя в окислительном фосфорилировании дыхательной цепи. Важным адаптивным свойством СДГ является способность фермента поддерживать тканевое дыхание при блокаде комплекса I дыхательной цепи в условиях острой гипоксии [43, 44]. Это позволяет СДГ контролировать генерацию активных форм кислорода (АФК) [45]. Существует обратная взаимосвязь между симпатической и парасимпатической нервной системой по активации СДГ и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы [46]. Ранее было установлено, что адреналин и норадреналин повышают активность СДГ [47, 48]. Это действие осуществляется через бета-адренорецепторы [49], которые есть на лимфоцитах [50]. Выявлен колебательный процесс в изменении активности СДГ, индуцированный адреналином, положительно коррелирующий с повышением в крови концентрации цАМФ и отрицательно с повышением концентрации цГМФ [51]. Это свидетельствует о непрерывном взаимодействии по механизму обратной связи между адренергической и холинергиче-

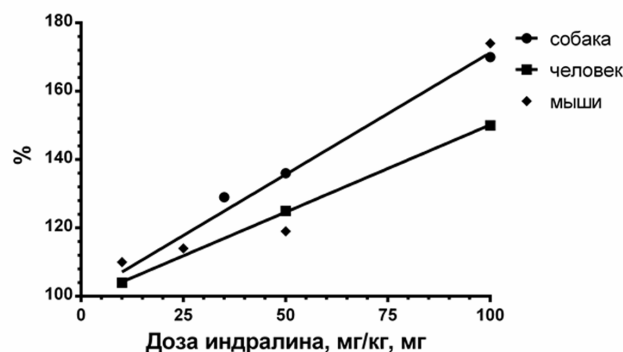


Рис. 3. Зависимость доза–эффект индралина при его внутримышечном введении собакам по изменению активности СДГ лимфоцитов крови

Примечание: доза в мг для человека и собаки массой 10 кг, доза в мг/кг для мышей

Fig. 3. Dose-response relationship of indralin (im) on changes in blood lymphocyte SDH activity in humans, dogs and mice

Note: dose in mg for humans and dogs weighing 10 kg, dose in mg/kg for mice

ской системами организма. Вне организма в опытах *in vitro* адреналин способен повышать активность СДГ, но без развития колебательного процесса [41, 52].

Острая гипоксия вызывает стресс-реакцию, сопровождающуюся выбросом в кровь глюкокортикоидов и катехоламинов, и рост активности СДГ под их воздействием отражает степень выраженности данной стресс-реакции и, в конечном итоге, степень переносимости острой гипоксии, в том числе, вызванной радиопротектором [31, 53]. Каков механизм данной рефлекторной реакции на тканевую острую гипоксию? В первые минуты острой тканевой гипоксии происходит генерация АФК, индуцирующих гликолиз и локальный ацидоз [54]. Первичные афферентные сенсорные нейроны воспринимают снижение pH ниже 6 через ацидочувствительные ионные каналы ASIC и TRPV1, а также через двух-поровые калиевые каналы K_{2p} , регулирующие соотношение внутри- и внеклеточного pH, с участием ряда других сенсоров гипоксии (пуриновые рецепторы и др.) [55]. Повышенный уровень катехоламинов в крови при стрессе стимулирует срочные адаптивные сдвиги в организме и поддерживает функцию жизненно важных органов в этих условиях, в том числе, за счет интенсификации тканевого дыхания и синтеза АТФ [56]. Активация СДГ в лимфоцитах под действием катехоламинов отражает данные процессы в клеточном иммунитете в условиях гипоксии [57].

На рис. 4 представлен график индикации противолучевой эффективности индралина по изменению активности СДГ лимфоцитов крови в опытах на собаках и мышах. Данная зависимость описывается экспоненциальными уравнениями:

ФУД = $0,3988e^{0,009181x}$ [$r = 0,995$ (0,78–0,9999), $p < 0,01$], где x – активность СДГ (собаки);

ФУД = $0,5168e^{0,006267x}$ [$r = 0,993$ (0,69–0,9999), $p < 0,01$], где x – активность СДГ (мыши).

Какова патогенетическая сущность данной взаимосвязи? Индралин по своим фармакологическим свойствам является прямым альфа₁(В)-адреномиметиком. Он повышает АД путем сокращения прекапилляров, увеличивает периферическое сопротивление, тем самым создавая острую циркуляторную гипоксию в радиочувствительных тканях [3, 58]. Известно, что альфа₁(В)-адреноагонисты обладают широким спектром действия:

осуществляет трофическую функцию, повышает клеточную выживаемость при окислительном стрессе путем энергетического репрограммирования во многих тканях через PPAR δ с активацией AMPK, что сопровождается усилением митохондриального окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ [59, 60]. Механизм противолучевого действия индралина напрямую связан с его воздействием на альфа $_1$ (В)-адренорецепторы [61, 62], что вызывает циркуляторную и тканевую гипоксию, а повышение активности СДГ при его применении является мерилем степени выраженности данной гипоксии. Выброс катехоламинов при стресс-реакции вносит определенный вклад в повышение радиорезистентности организма, в том числе при применении радиопротекторов [63].

Вполне естественен вопрос – может ли всплеск активности СДГ лимфоцитов крови при применении индралина быть вызван его прямым воздействием на лимфоциты через расположенные на них альфа $_1$ -адренорецепторы [64, 65]. Ранее отмечалось, что реакция СДГ на норадреналин осуществляется через бета-адренорецепторы [48, 49], на которые индралин не действует. Выявлена была также тесная связь и положительная корреляция между подъемом волны СДГ в лимфоцитах и колебаниями содержания цАМФ и отношения цАМФ/цГМФ в крови при стимуляции адреналином [51]. Известно, что активация аденилатциклазы и связанной с ней рост концентрации цАМФ осуществляется через бета-адренорецепторы из семейства Gs-протеин сцепленных рецепторов. В наших исследованиях в опытах *in vitro* индралин на среде Хенкса существенно не влиял на активность СДГ лимфоцитов человека. В концентрации 0,00015 %, что соответствует при его внутримышечном введении человеку дозы 100 мг (1,5 мг/кг), уровень СДГ в лимфоцитах повышался на 15 %. Если учесть по данным в опытах на собаках, что концентрация в крови индралина составляет только 20 % от вводимой внутримышечно дозы, то при концентрации 0,00003 % он не влияет на активность данного фермента [35]. Таким образом, представленная индикация (по росту активности СДГ лимфоцитов крови) выраженности острой гипоксии под воздействием индралина и вызванного ею противолучевого эффекта вполне оправдана [36].

Возвращаясь к данным рис. 4, можно отметить, что при оптимальных дозах индралина для собак и мышей противолучевой эффект радиопротектора на собаках был в 2 раза выше, чем в опытах на мышах при равной реакции СДГ лимфоцитов. Возможная причина этого состоит в том, что при определении ФУД препарата по тесту выживаемости у мышей неизбежно испытываются дозы, вызывающие кишечный синдром ОЛБ, при котором особенно биогенные амины и их производные мало эффективны. ФУД индралина на мышах по тесту 30 сут выживаемости 1,3 и по тесту 7 сут выживаемости 1,2 [35]. У собак, как и у человека, картина иная. Диапазон между дозой, вызывающей кишечный синдром, и абсолютно смертельной дозой при костномозговом синдроме в 1,5 раза больше, чем у мышей. По этой причине и есть больший диапазон доз проявить защиту при костномозговом синдроме.

В итоге, при реакции СДГ лимфоцитов крови у человека в виде ее подъема на 50 % при внутримышечном введении индралина (100 мг) ФУД радиопротектора составит величину 1,6. Какова эффективность таблетированной формы индралина Б-190 при дозе препарата после приема внутрь 450 мг (3 таблетки по 150 мг)? По данным опытов на собаках, при пероральном введении индралина в крови создается концентрация препарата,

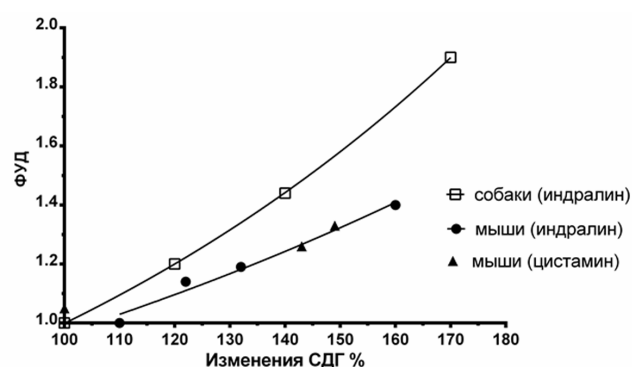


Рис. 4. Взаимосвязь противолучевого эффекта индралина с его влиянием на активность СДГ лимфоцитов крови в опытах на мышах и собаках

Fig. 4. Relationship of radioprotective effect of indralin with its effect on blood lymphocyte SDH activity in mice and dogs

составляющая 2 % от вводимой дозы, что соответствует для человека 0,000013 %. Принимая во внимание, что противолучевой эффект индралина при внутримышечном введении по расчетным данным по ФУД равен 1,6 при концентрации препарата в крови 0,00003 %, то можно ожидать при снижении содержания препарата в крови в 2 раза уменьшения его защитных свойств в 2 раза, т.е. при его применении в дозе 450 мг ФУД будет близок к величине 1,3.

Изученный показатель активность СДГ лимфоцитов крови наиболее адекватен поставленной задаче, поскольку отражает общую стресс-реакцию на острую гипоксию безотносительно какого она генеза – циркуляторная или цитотоксическая. Когда за основу экстраполяции берутся фармакодинамические сдвиги под действием индралина, выделяется только циркуляторная гипоксия. Это определяется показателем изменения напряжения кислорода в ткани, предельные изменения которого до 50 % сами по себе в радиобиологическом аспекте для крупных животных ничтожны, а как индикатор степени защиты человека этот параметр мало приемлем [3, 38].

Заключение

Исходя из общепринятой мировой практики скрининга новых лекарственных, в том числе противолучевых, средств, а также результатов настоящего исследования, известно, что сама по себе констатация фармакологического эффекта на крупных животных необходима, но недостаточна. Описанный феномен противолучевого эффекта индралина на собаках с ФУД = 3 уникален, поскольку подобного действия у известных противолучевых средств в мире никто не наблюдал, включая применяемый в практике онкорadiологии препарат амифостин, разработанный в США. Представленные в статье результаты получены благодаря всестороннему исследованию индралина на различных видах животных, которое позволило выявить видовые особенности в реализации его эффекта, важные для экстраполяции экспериментальных данных на человека. Особо значимы для практики фармакохимической защиты полученные сведения о высокой эффективности индралина при пероральном применении на крупных животных. В этом состоит серьезное преимущество препарата перед другими известными противолучевыми средствами. Не меньшее значение имеет установленная защитная активность индралина при корпускулярном излучении, что также отсутствует у большинства других известных протекторов. Для разрабатываемых радиопротекторов, принимая во внимание экстраординарность их

практического применения, особую значимость имеют вопросы экстраполяции полученных данных на человека. Прежде всего, важно подтверждение высокой активности препарата на крупных животных, эволюционно-физиологически более близких к человеку, чем мелкие лабораторные грызуны. Рассмотренный в работе метод экстраполяции эффекта индралина на человека по изменению активности СДГ в лимфоцитах крови интере-

сен тем, что позволяет судить о реакции организма на острую гипоксию организма различного генеза, включая цитотоксическую или тканевую гипоксию, связанную с фармакологическим воздействием. Результаты расчетов свидетельствуют о высокой противолучевой эффективности индралина у человека, равной по ФУД при парентеральном применении 1,6, а при пероральном использовании – не менее 1,3.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ильин Л.А., Ушаков И.Б., Васин М.В. Противолучевые средства в системе радиационной защиты персонала и населения при радиационных авариях // Медицинская радиология. радиационная безопасность. 2012. Т.57, № 3. С. 26–31.
- Ушаков И.Б., Васин М.В. Лекарственные средства и природные антиоксиданты как компоненты противорадиационных контрмер в космических полетах // Медицинская радиология. радиационная безопасность. 2017. Т.62, № 4. С. 66–78.
- Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Минздрав РФ, 1994. 435 с.
- Crouch B.G., Overman R.R. Chemical Protection Against X-Irradiation Death in Primates: a Preliminary Report // Science. 1957. No. 125. P. 1092–1093.
- Jacobus D.P. Protection of the Dog Against Ionizing Radiation // Fed. Proc. 1959. No. 18. P. 74.
- Jacobus D.P., Dacquisto M.D. Anti-Radiation Drug Development // Military Med. 1961. No. 126. P. 698.
- Разоренова В.А. Защитное действие меркамина при экспериментальном остром лучевом поражении // Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М.: Медгиз, 1960. С. 351–359.
- Разоренова В.А., Щербова Е.Н. О профилактическом применении цистеинамина и цистамина при острой лучевой болезни // Мед. радиол. 1961. Т.6, № 3. С. 266–269.
- Benson R.E., Michaelson S.M., Downs W. Toxicological and Radioprotection Studies on S-Beta-Aminoethyl Isothiouonium Bromide (AET) // Radiat. Res. 1961. V.15, № 5. P. 561–567.
- Мозжухин А.С., Рачинский Ф.Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. М.: Атомиздат, 1964. 244 с.
- Семенов Л.Ф. Профилактика острой лучевой болезни. Л.: Медицина, 1967. 215 с.
- Жеребенко П.Г. Противолучевые свойства индолилалкиламинов. М.: Атомиздат, 1971. 200 с.
- Чернов Г.А., Трушина М.Н., Суворов Н.Н. Радиозащитная эффективность перорального применения мексамина у собак // Радиобиология. 1973. Т.13, № 3. С. 464–468.
- Трушина М.Н., Знаменский В.В., Чернов Г.А., Лемберг В.К. Радиозащитный эффект перорального применения мексамина у обезьян // Радиобиология. 1973. Т.13, № 5. С. 719–722.
- Семенов Л.Ф., Лапин Б.А., Стрелков Р.Б. и др. Сравнительное исследование противолучевой эффективности мексамина и газовой гипоксической смеси в опытах на обезьянах-резус // Вестн. АМН СССР. 1978. № 8. С. 83–88.
- Akerfeldt S., Ronnback C., Nelson A. Radioprotective Agents: Results with S-(3-amino-2-Hydroxypropyl)Phosphorothioate, Amidophosphorothioate and Owe Related Compounds // Radiat. Res. 1967. V.31, № 4. P. 850–855.
- Piper J., Stringfellow C., Elliot R., Johnston T. S-2 (Omegaminoalkylamino)-Ethylphosphorothioates and Related Compounds as Potential Antiradiation Agents // J. Med. Chem. 1969. V.12, № 2. P. 236–243.
- Piper J.R., Rose L.M., Johnson T.P. et al. S-2-Omega-Diaminoalkyl Dihydrogen Phosphorothioates as Antiradiation Agents // J. Med. Chem. 1979. V.22, № 6. P. 613–639.
- Yuhas J.M., Storer J.B. Chemoprotection Against Threemodes of Radiation Death in the Mice // Int. J. Radiat. Biol. 1969. V.15, № 3. P. 233–237.
- Yuhas J.M. Biological Factors Affecting the Radioprotective Efficiency of S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid (WR-2721) LD_{50/30} Doses // Radiat. Res. 1970. V.44, № 3. P. 621–628.
- Yuhas J.M. Biological Factors Affecting the Radioprotective Efficiency of S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid (WR-2721) LD_{50/7} Doses // Radiat. Res. 1971. V.47, № 2. P. 226–229.
- Yuhas J.M., Proctor J.O., Smith L.H. Some Pharmacologic Effects of WR-2721: Their Role in Toxicity and Radioprotection // Radiat. Res. 1973. V.54, № 2. P. 222–233.
- Lu Z. Optimization of Amifostine Administration for Radioprotection. Doctor's thesis (Ph.). University of Michigan, 2007, 143 p.
- Wagner M., Sedlmeier H., Metzger E. et al. Untersuchungen zu Toxizität und Strahlenschutz Effect der Chemischen Strahlenschutzsubstanz WR-2721 bei Beagle-Hunden. Teil II: Strahlenschutzeffekt des WR-2721 // Strahlentherapie 1980. No. 156. P. 655–662.
- Stork E.J., Melville G.S.J., Gass A.E. S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid Hydrate as a Radioprotectant in Rodents and Primates. SAM-TR-68-120. Tech Rep SAM, 1968.
- Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В. Широта радиозащитного действия индралина в сравнительных исследованиях на различных видах животных // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т.37, № 6. С. 896–904.
- Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficiency and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotonergic Agents and Aminothiols in Experiments with Small and Large Animals // J. Radiat. Res. 2015. V.56, № 1. P. 1–10. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru087>
- Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М.: Книга-Ме-муар, 2020. 239 с.
- Васин М.В. Сравнительная характеристика модификации радиочувствительности мышей и крыс гипоксической гипоксией // Радиобиология. 1986. Т.26, № 4. С. 563–565.
- Антипов В.В., Васин М.В., Гайдамакин А.Н. Видовые особенности реагирования СДГ лимфоцитов у животных на острую гипоксическую гипоксию и ее связь с радиорезистентностью организма // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1989. Т.23, № 2. С. 63–66.
- Овакимов В.Г., Ярмоненко С.П. Модификация противолучевого эффекта гипоксической гипоксии при искусственной гипербарии организма // Радиобиология. 1975. Т.15, № 1. С. 69–73.
- Norris W.P., Fritz T.E., Rehfeld C.E., Poole G.M. Response of Beagle Dog to Cobalt-60 Gamma-radiation. Determination of the LD50 and Description of Associated Changes // Radiat. Res. 1968. No. 35. P.681–708.
- MacVittie T.J., Monroy R., Vigmeulle R.M. et al. The Relative Biological Effectiveness of Fission-Neutron-Gamma Radiation on Hematopoietic Syndrome in the Canine: Effect of Therapy on Survival // Radiat. Res. 1991. V.128, No. 1. P. S29–S36.
- MacVittie T.J., Jackson W. Acute Radiation-Induced GI-ARS and H-ARS in a Canine Model of Mixed Neutron/Gamma Relative to Reference Co-60 Gamma Radiation: A Retrospective Study // Health Phys. 2020. V.119, No. 3. P. 351–357. doi: 10.1097/HP.0000000000001215.
- Васин М.В. Поиск и исследование новых эффективных средств фармакохимической защиты организма от поражающего действия ионизирующего излучения в ряду индолилалкиламинов: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: ГНИИИ АиКМ МО, 1977. 510 с.
- Шашков В.С., Ефимов В.И., Васин М.В. и др. Индралин как новый эффективный радиопротектор при воздействии протонов высоких энергий // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2010. Т.44, № 1. С.15–20.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В., Антипов В.В. Роль клеточной гипоксии в противолучевом эффекте радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39, № 2–3. С. 238–248.
- Васин М.В., Ушаков И.Б. Активация комплекса II дыхательной цепи во время острой гипоксии как индикатор ее переносимости // Биофизика. 2018. Т.63, № 2. С. 329–333.
- Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60, № 4. С. 378–395.
- Нарциссов Р.П. Применение *n*-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1969. Т.56, № 5. С. 85–92.
- Королева Л.В. Радиочувствительность организма и противолучевая эффективность радиопротекторов в условиях сочетанного воздействия ионизирующего излучения и нормобарической гипероксии. Дис. ... канд. мед. наук. М.: ГНИИИ АиКМ МО, 1990. 134 с.
- Kondrashova M., Zakharchenko M., Khunderyakova N. Preservation of the in Vivo State of Mitochondrial Network for ex Vivo Physiological Study of Mitochondria // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009. V.41, № 10. P. 2036–2050. doi: 10.1016/j.biocel.2009.04.020.
- Кондрашова М.Н., Маевский Е.И., Бабаян Г.В. и др. Адаптация к гипоксии посредством переключения метаболизма на превращения янтарной кислоты // Митохондрии. Биохимия и ультраструктура. Пути-но: Наука, 1973. С. 112–129.
- Dhingra R., Kirshenbaum L.A. Succinate Dehydrogenase/Complex II Activity Obligatorily Links Mitochondrial Reserve Respiratory Capacity to Cell Survival in Cardiac Myocytes // Cell. Death Dis. 2015. V.6, № 10. P. e1956. doi: 10.1038/cddis.2015.310.
- Rustin P., Munnich A., Rötig A. Succinate Dehydrogenase and Human Diseases: New Insights into a Well-Known Enzyme // Europ. J. Hum. Genet. 2002. V.10, No. 5. P. 289–291. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200793.
- Kondrashova M., Zakharchenko M., Zakharchenko A., et al. Study of Succinate Dehydrogenase and α -Ketoglutarate Dehydrogenase in Mitochondria Inside Glass-Adhered Lymphocytes under Physiological Conditions – the Two Dehydrogenases as Counterparts of Adrenaline and Acetylcholine

- Regulation // Dehydrogenases / Ed. Canuto R.A. InTech, 2012. P. 235-264. doi: 10.5772/50059. <https://www.intechopen.com/chapters/40939>.
47. Ветренко Л.М. Действие некоторых нейромедиаторов на активность сукцинатдегидрогеназы // Биохимия. 1973. Т.38, № 1. С. 22-27.
 48. Sivaramakrishnan S., Panini S.R., Ramasarma T. // Indian J. Biochem. Biophys. 1983. V.20, № 1. P. 23-28.
 49. Sivaramakrishnan S., Ramasarma T. Noradrenaline Stimulates Succinate Dehydrogenase Through Beta-Adrenergic Receptors // Indian J. Biochem. Biophys. 1983. V.20, № 1. P. 16-22.
 50. Sanders V.M. The Beta2-Adrenergic Receptor on T and B Lymphocytes: Do We Understand it Yet? // Brain Behav. Immun. 2012. V.26, № 2. P. 195-200. doi: 10.1016/j.bbi.2011.08.001.
 51. Васин М.В., Петрова Т.Б., Королева Л.В. Влияние адреналина на циклические нуклеотиды и активность сукцинатдегидрогеназы // Физиолог. журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1991. Т.77, № 4. С. 106-108.
 52. Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В. и др. Реакция сукцинатоксидантной системы митохондрий лимфоцитов крови человека на адреналин in vitro у здоровых и больных нейрососудистой дистонией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т.134, № 4. С. 393-396.
 53. Васин М.В., Ушаков И.Б. Активация комплекса II дыхательной цепи во время острой гипоксии как индикатор ее переносимости // Биофизика. 2018. Т.63, № 2. С. 329-333.
 54. Hernansanz-Agustín P., Enriquez J.A. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria // Antioxidants. 2021. V.10, № 3. P. 415. doi: 10.3390/antiox10030415.
 55. Holzer P. Acid-Sensitive Ion Channels and Receptors // Handb. Exp. Pharmacol. 2009. No. 194. P. 283-332. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_9.
 56. Picard M., McEwen B.S., Epel E.S., Sandi C. An Energetic View of Stress: Focus on Mitochondria // Front. Neuroendocrinol. 2018. No. 49. P. 72-85. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.01.001.
 57. Sharma D., Farrar J.D. Adrenergic Regulation of Immune Cell Function and Inflammation // Seminars Immunopathol. 2020. No. 42. P. 709-717.
 58. Васин М.В., Чернов Г.А., Королева Л.В. и др. К механизму противолучевого действия индралина // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т.36, № 1. С. 36-46.
 59. Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А., Ковтун В.Ю. К фармакологическому анализу противолучевого действия индралина // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т.41, № 3. С. 307-309.
 60. Васин М.В., Ганышина Т.С., Мирзоян Р.С. и др. Митигирующий эффект нитратов (монизола) на фармакодинамические сдвиги в сердечно-сосудистой системе под действием радиопротектора индралина // Бюллетень эксперим. биол. мед. 2018. Т.165, № 3. С. 340-343.
 61. Lee Y.-J., Kim H.S., Seo H.S., et al. Stimulation of Alpha-Adrenergic Receptor Ameliorates Cellular Functions of Multiorgans Beyond Vasomotion Through PPAR δ // PPAR Res. 2020. No. 2020. P. 3785137. doi:10.1155/2020/3785137.
 62. O'Connell T.D., Jensen B.C., Baker A.J., Simpson P.C. Cardiac Alpha1-Adrenergic Receptors: Novel Aspects of Expression, Signaling Mechanisms, Physiologic Function, and Clinical Importance // Pharmacol. Rev. 2013. V.66, № 1. P. 308-333. doi: 10.1124/pr.112.007203.
 63. Васин М.В., Ушаков И.Б., Антипов В.В. Потенциальная роль реакции катехоламинов на острую гипоксию в модификации противолучевого действия радиопротекторов // Бюл. эксперим. биол. мед. 2015. Т.159, № 5. С. 549-552.
 64. Ricci A., Bronzetti E., Conterno A. et al. α -Adrenergic Receptor Subtypes in Human Peripheral Blood Lymphocytes // Hypertension. 1999. V.33, № 2. P. 708-712.
 65. Bao J.-Y., Huang Y., Wang F. et al. Expression of α -AR subtypes in T-lymphocytes and role of the α -ARs in mediating modulation of T-cell function // Neuroimmunomodul. 2007. No. 14. P. 344-353.

REFERENCES

1. Ilin L.A., Ushakov I.B., Vasin M.V. Radioprotective Drugs in the System of Radiation Protection of Exposed Radiation Workers and Population in the Case of Radiation Accidents // *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2012;57;3:26-31. (In Russian).
2. Ushakov I.B., Vasin M.V. The Drugs and Natural Antioxidants as the Components of Anti-Radiation Countermeasures During Space Flights. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62;4:66-78. (In Russian).
3. Ilin L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N. Indralin is an Emergency Radioprotector. *Protivoluchevyye Svoystva, Farmakologiya, Mekhanizm Deystviya, Klinika* = Anti-Radiation Properties, Pharmacology, Mechanism of Action, Clinic. Moscow, Minzdrav RF Publ., 1994. 435 p. (In Russian).
4. Crouch B.G., Overman R.R. Chemical Protection Against X-Irradiation Death in Primates: a Preliminary Report. Science. 1957;125:1092-1093.
5. Jacobus D.P. Protection of the Dog Against Ionizing Radiation. Fed. Proc. 1959;18:74.
6. Jacobus D.P., Dacquist M.D. Anti-Radiation Drug Development. Military Med. 1961;126:698.
7. Razorenova V.A. Protective Action of Mercamine in Experimental Acute Radiation Injury. *Voprosy Patogeneza, Eksperimental'noy Terapii i Profilaktiki Luchevoj Bolezni* = Issues of Pathogenesis, Experimental Therapy and Prevention of Radiation Sickness. Moscow, Medgiz Publ., 1960. P. 351-359. (In Russian).
8. Razorenova V.A., Shcherbova Ye.N. On the Prophylactic Use of Cysteamine and Cystamine in Acute Radiation Sickness. *Meditsinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1961;6;3:266-269. (In Russian).
9. Benson R.E., Michaelson S.M., Downs W. Toxicological and Radioprotection Studies on S-Beta-Aminoethyl Isothiouonium Bromide (AET). Radiat. Res. 1961;15;5:561-567.
10. Mozhukhin A.S., Rachinskiy F.Yu. *Khimicheskaya Profilaktika Radiatsionnykh Porazheniy* = Chemical Prophylaxis of Radiation Injuries. Moscow, Atomizdat Publ., 1964. 244 p. (In Russian).
11. Semenov L.F. *Profilaktika Ostroy Luchevoj Bolezni* = Prevention of Acute Radiation Sickness. Leningrad, Meditsina, 1967. 215 p. (In Russian).
12. Zherebchenko P.G. *Protivoluchevyye Svoystva Indolilalkilaminov* = Antiradiation Properties of Indolylalkylamines. Moscow, Atomizdat Publ., 1971. 200 p. (In Russian).
13. Chernov G.A., Trushina M.N., Suvorov N.N. Radioprotective Efficacy of Oral Mexamine in Dogs *Radiobiologiya*. 1973;13;3:464-468. (In Russian).
14. Trushina M.N., Znamenskiy V.V., Chernov G.A., Lemberg V.K. Radioprotective Effect of Oral Mexamine in Monkeys. *Radiobiologiya*. 1973;13;5:719-722. (In Russian).
15. Semenov L.F., Lapin B.A., Strelkov R.B., et al. Comparative Study of the Anti-Radiation Efficacy of Mexamine and Gaseous Hypoxic Mixture in Experiments on Rhesus Monkeys. *Vestnik AMN SSSR*. 1978;8:83-88. (In Russian).
16. Akerfeldt S., Ronnback C., Nelson A. Radioprotective Agents: Results with S-(3-amino-2-Hydroxypropyl) Phosphorothioate, Amidophosphorothioate and Owe Related Compounds. Radiat. Res. 1967;31;4:850-855.
17. Piper J., Stringfellow C., Elliot R., Johnston T. S-2(Omegaminoalkylamino)-Ethylidihydrogen Phosphorothioates and Related Compounds as Potential Antiradiation Agents. J. Med. Chem. 1969;12;2:236-243.
18. Piper J.R., Rose L.M., Johnson T.P. et al. S-2-Omega-Diaminoalkyl Dihydrogen Phosphorothioates as Antiradiation Agents. J. Med. Chem. 1979;22;6:613-639.
19. Yuhass J.M., Storer J.B. Chemoprotection Against Threemodes of Radiation Death in the Mice. Int. J. Radiat. Biol. 1969;15;3:233-237.
20. Yuhass J.M. Biological Factors Affecting the Radioprotective Efficiency of S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid (WR-2721) LD_{50/30} Doses. Radiat. Res. 1970;44;3:621-628.
21. Yuhass J.M. Biological Factors Affecting the Radioprotective Efficiency of S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid (WR-2721) LD_{50/7} Doses. Radiat. Res. 1971;47;2:226-229.
22. Yuhass J.M., Proctor J.O., Smith L.H. Some Pharmacologic Effects of WR-2721: Their Role in Toxicity and Radioprotection. Radiat. Res. 1973;54;2:222-233.
23. Lu Z. Optimization of Amifostine Administration for Radioprotection. Doctor's thesis (Ph.). University of Michigan, 2007. 143 p.
24. Wagner M., Sedlmeier H., Metzger E. et al. Untersuchungen zu Toxizität und Strahlenschutz Effect der Chemischen Strahlenschutzsubstanz WR-2721 bei Beagle-Hunden. Teil II: Strahlenschutzeffekt des WR-2721. Strahlentherapie 1980;156:655-662.
25. Stork E.J., Melville G.S.J., Gass A.E. S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid Hydrate as a Radioprotectant in Rodents and Primates. SAM-TR-68-120. Tech Rep SAM, 1968.
26. Vasin M.V., Chernov G.A., Antipov V.V. The Breadth of the Radioprotective Action of Indralin in Comparative Studies on Various Animal Species. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1997;37;6:896-904. (In Russian).
27. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficiency and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotonergic Agents and Aminothiols in Experiments with Small and Large Animals. J. Radiat. Res. 2015;56;1:1-10. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru087>
28. Vasin M.V. *Protivoluchevyye Lekarstvennyye Sredstva* = Anti-Radiation Medicines. Moscow, Kniga-Memuar Publ., 2020. 239 p. (In Russian).
29. Vasin M.V. Comparative Characteristics of Modification of Radiosensitivity of Mice and rats by Hypoxic Hypoxia. *Radiobiologiya*. 1986;26;4:563-565. (In Russian).
30. Antipov V.V., Vasin M.V., Gaydamakin A.N. Specific Features of the Response of SDH Lymphocytes in Animals to Acute Hypoxic Hypoxia and Its Relationship with Radioresistance of the Organism. *Kosmicheskaya Biologiya i Aviakosmicheskaya Meditsina* = Space Biology and Aerospace Medicine. 1989;23;2:63-66. (In Russian).
31. Ovakinov V.G., Yarmonenko S.P. Modification of the Anti-Radiation Effect of Hypoxic Hypoxia During Artificial Hibernation of the Body. *Radiobiologiya*. 1975;15;1:69-73. (In Russian).
32. Norris W.P., Fritz T.E., Rehfeld C.E., Poole G.M. Response of Beagle Dog to Cobalt-60 Gamma-radiation. Determination of the LD50 and Description of Associated Changes. Radiat. Res. 1968;35:681-708.
33. MacVittie T.J., Monroy R., Vigneulle R.M. et al. The Relative Biological Effectiveness of Fission-Neutron-Gamma Radiation on Hematopoietic Syndrome in the Canine: Effect of Therapy on Survival. Radiat. Res. 1991;128;1:S29-S36.
34. MacVittie T.J., Jackson W. Acute Radiation-Induced GI-ARS and H-ARS in a Canine Model of Mixed Neutron/Gamma Relative to Reference Co-60 Gamma Radiation: A Retrospective Study. Health Phys. 2020;119;3:351-357. doi: 10.1097/HP.0000000000001215.

35. Vasin M.V. *Poisk i Issledovaniye Novykh Effektivnykh Sredstv Farmakokhimicheskoi Zashchity Organizma ot Porazhayushchego Deystviya Ioniziruyushchego Izlucheniya v Ryadu Indolilalkilaminov* = Search and Study of New Effective Means of Pharmacochimical Protection of the Body from the Damaging Effects of Ionizing Radiation in the Series of Indolilalkylamines, Doctor's Thesis in Medicine. Moscow, GNIi AiKM MO Publ., 1977. 510 p. (In Russian).
36. Shashkov V.S., Yefimov V.I., Vasin M.V., et al. Indralin - a Novel Effective Radioprotector During Irradiation by High-Energy Protons. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2010;44;1:15-20 (In Russian).
37. Vasin M.V., Ushakov I.B., Koroleva L.V., Antipov V.V. The Role of Cellular Hypoxia in the Anti-Radiation Effect of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1999;39;2:3238-248 (In Russian).
38. Vasin M.V., Ushakov I.B. Activation of Respiratory Chain Complex II as a Hypoxia Tolerance Indicator During Acute Hypoxia. *Biofizika* = Biophysics. 2018;63;2:329-333 (In Russian).
39. Vasin M.V. B-190 (Indralin) in the Light of History of Formation of Ideas of the Mechanism of Action of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;4:378-395. (In Russian).
40. Nartsissov R.P. Application of p-Nitrotetrazolium Violet for Quantitative Cytochemistry of Human Lymphocyte Dehydrogenases. *Arkhiv Anatomii, Gistologii i Embriologii*. 1969;56;5:85-92. (In Russian).
41. Koroleva L.V. *Radiochuvstvitelnost Organizma i Protivoluchevaya Effektivnost Radioprotektorov v Usloviyakh Sochetannogo Vozdeystviya Ioniziruyushchego Izlucheniya i Normobaricheskoy Giperoksii* = Radiosensitivity of The Body and Anti-Radiation Efficiency of Radioprotectors under Conditions of Combined Exposure to Ionizing Radiation and Normobaric Hyperoxia. Diss. Candidate's Thesis in Medicine. Moscow Publ., 1990. 134 p. (In Russian).
42. Kondrashova M., Zakharchenko M., Khunderyakova N. Preservation of the in Vivo State of Mitochondrial Network for ex Vivo Physiological Study of Mitochondria. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009;41;10:2036-2050. doi: 10.1016/j.biocel.2009.04.020.
43. Kondrashova M.N., Mayevskiy Ye.I., Babayan G.V., et al. Adaptation to Hypoxia by Switching Metabolism to the Transformation of Succinic Acid. *Mitochondria. Biokhimiya i Ultrastruktura* = Mitochondria. Biochemistry and Ultrastructure. Pushchino, Nauka Publ., 1973. P. 112-129 (In Russian).
44. Dhinra R., Kirshenbaum L.A. Succinate Dehydrogenase/Complex II Activity Obligatorily Links Mitochondrial Reserve Respiratory Capacity to Cell Survival in Cardiac Myocytes. *Cell. Death Dis.* 2015;6;10:e1956. doi: 10.1038/cddis.2015.310.
45. Rustin P., Munnich A., Rötig A. Succinate Dehydrogenase and Human Diseases: New Insights into a Well-Known Enzyme. *Europ. J. Hum. Genet.* 2002;10;5:289-291. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200793.
46. Kondrashova M., Zakharchenko M., Zakharchenko A., et al. Study of Succinate Dehydrogenase and α -Ketoglutarate Dehydrogenase in Mitochondria Inside Glass-Adhered Lymphocytes under Physiological Conditions – the Two Dehydrogenases as Counterparts of Adrenaline and Acetylcholine Regulation. *Dehydrogenases*. Ed. Canuto R.A. InTech, 2012. P. 235-264. doi: 10.5772/50059. <https://www.intechopen.com/chapters/40939>.
47. Vetrenko L.M. The Effect of Some Neurotransmitters on the Activity of Succinate Dehydrogenase. *Biokhimiya* = Biochemistry. 1973;38;1:22-27 (In Russian).
48. Sivaramakrishnan S., Panini S.R., Ramasarma T. *Indian J. Biochem. Biophys.* 1983;20;1:23-28.
49. Sivaramakrishnan S., Ramasarma T. Noradrenaline Stimulates Succinate Dehydrogenase Through Beta-Adrenergic Receptors. *Indian J. Biochem. Biophys.* 1983;20;1:16-22.
50. Sanders V.M. The Beta2-Adrenergic Receptor on T and B Lymphocytes: Do We Understand it yet? *Brain Behav. Immun.* 2012;26;2:195-200. doi: 10.1016/j.bbi.2011.08.001.
51. Vasin M.V., Petrova T.V., Koroleva L.V. Effect of Adrenaline on Cyclic Nucleotides and Succinate Dehydrogenase Activity. *Fiziolog. Zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*. 1991;77;4:106-108 (In Russian).
52. Vasin M.V., Ushakov I.B., Koroleva L.V., et al. Reaction of the Succinate Oxidase System of Mitochondria of Human Blood Lymphocytes to Adrenaline in Vitro in Healthy People and Patients with Neurovascular Dystonia. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002. T.134, № 4. C. 393-396. (In Russian).
53. Vasin M.V., Ushakov I.B. Activation of Respiratory Chain Complex II as a Hypoxia Tolerance Indicator During Acute Hypoxia. *Biofizika* = Biophysics. 2018;63;2:329-333 (In Russian).
54. Hernansanz-Agustín P., Enriquez J.A. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants*. 2021;10;3:415. doi: 10.3390/antiox10030415.
55. Holzer P. Acid-Sensitive Ion Channels and Receptors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009;194:283-332. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_9.
56. Picard M., McEwen B.S., Epel E.S., Sandi C. An Energetic View of Stress: Focus on Mitochondria. *Front. Neuroendocrinol.* 2018;49:72-85. doi: 10.1016/j.yfme.2018.01.001.
57. Sharma D., Farrar J.D. Adrenergic Regulation of Immune Cell Function and Inflammation. *Seminars Immunopathol.* 2020;42:709-717.
58. Vasin M.V., Chernov G.A., Koroleva L.V., et al. On the Mechanism of Anti-Radiation Action of Indralin. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* = Radiation biology. Radioecology. 1996;36;1:36-46 (In Russian).
59. Vasin M.V., Ushakov I.B., Semenova L.A., Kovtun V.Yu. On the Pharmacological Analysis of the Antiradiation Action of Indralin. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* = Radiation biology. Radioecology. 2001;41;3:307-309 (In Russian).
60. Vasin M.V., Ganshina T.S., Mirzoyan R.S., et al. Mitigating Effect of Nitrates (Monizol) on Pharmacodynamic Shifts in the Cardiovascular System Caused by Radioprotector Indralin. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018;165;3:340-343 (In Russian).
61. Lee Y.-J., Kim H.S., Seo H.S., et al. Stimulation of α_1 -Adrenergic Receptor Ameliorates Cellular Functions of Multiorgans Beyond Vasomotion Through PPAR δ . *PPAR Res.* 2020;2020:3785137. doi:10.1155/2020/3785137.
62. O'Connell T.D., Jensen B.C., Baker A.J., Simpson P.C. Cardiac α_1 -Adrenergic Receptors: Novel Aspects of Expression, Signaling Mechanisms, Physiologic Function, and Clinical Importance. *Pharmacol. Rev.* 2013;66;1:308-333. doi: 10.1124/pr.112.007203.
63. Vasin M.V., Ushakov I.B., Antipov V.V. Potential Role of Catecholamine Response to Acute Hypoxia in the Modification of the Effects of Radioprotectors. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015;159;5:549-552 (In Russian).
64. Ricci A., Bronzetti E., Conterno A. et al. α_1 -Adrenergic Receptor Subtypes in Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Hypertension*. 1999;33;2:708-712.
65. Bao J.-Y., Huang Y., Wang F. et al. Expression of α -AR subtypes in T-lymphocytes and role of the α -ARs in mediating modulation of T-cell function. *Neuroimmunomodul.* 2007;14:344-353.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

М.И. Грачев, Ю.А. Саленко, А.В. Симаков,
Г.П. Фролов, В.Н. Клочков, Ю.В. Абрамов, И.К. Теснов

МЕДИКО-САНИТАРНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ ПРИ ОБРАЩЕНИИ С ОТРАБОТАННЫМ ЯДЕРНЫМ ТОПЛИВОМ

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

Контактное лицо: Юрий Анатольевич Саленко, e-mail: salenkoua@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Рассмотреть особенности формирования возможных медико-санитарных последствий для персонала и населения в случае радиационных аварий (РА) на объектах послереакторного обращения с отработанным ядерным топливом (ОЯТ), включая бассейны выдержки (БВ) и общестанционные хранилища атомных электростанций (АЭС), транспортирование ядерных материалов и последующую их переработку на радиохимических заводах.

Результаты: На основе анализа опубликованных материалов систематизированы возможные радиационные последствия для персонала и населения в случае различных типов РА на этапах обращения с ОЯТ.

Заключение: Современные технологии, лежащие в основе замкнутого ядерного топливного цикла (ЯТЦ) обеспечивают высокий уровень радиационной безопасности персонала и населения. В то же время большое количество накопленных радиоактивных и ядерных материалов, находящихся в обращении, обуславливают необходимость поддержания в готовности системы медико-санитарного обеспечения при РА на всех этапах обращения с ОЯТ. Медико-санитарные последствия для персонала могут быть связаны с облучением в результате самоподдерживающейся цепной реакции (СЦР) и внутренним поступлением продуктов деления (ПД) урана и актинидов (ингаляционным путем и через раневые поверхности).

При авариях на радиохимическом производстве также возможны комбинированные радиационно-термические и радиационно-химические поражения. Основная потенциальная опасность для населения в случае РА на хранилище ОЯТ заключается в загрязнении территории и облучении долгоживущими ПД урана и актинидами. Это требует уточнения и разработки соответствующих критериев и производных уровней вмешательства для принятия решений по защитным мерам.

Гипотетически медико-санитарные последствия в случае РА со свежим ОЯТ могут быть сопоставимы с масштабной реакторной аварией и потребуют проведения срочных защитных мер, включая эвакуацию населения и йодную профилактику. Важным фактором, который также нужно учитывать при планировании медико-санитарных мероприятий, является необходимость проведения санитарной обработки пострадавших.

Ключевые слова: *отработанное ядерное топливо, радиационная авария, медико-санитарные последствия*

Для цитирования: Грачев М.И., Саленко Ю.А., Симаков А.В., Фролов Г.П., Клочков В.Н., Абрамов Ю.В., Теснов И.К. Медико-санитарные последствия радиационных аварий при обращении с отработанным ядерным топливом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 13–20. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-13-20

DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-13-20

M.I. Grachev, Yu.A. Salenko, A.V. Simakov,
G.P. Frolov, V.N. Klochkov, Yu.V. Abramov, I.K. Tesnov

Health Effects in Case of Radiation Accidents When Managing Spent Nuclear Fuel

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

Contact person: Yu.A. Salenko, e-mail: salenkoua@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To consider the features of potential health effects for personnel and for the population in the event of radiation accidents at facilities for post-reactor spent nuclear fuel management (including spent nuclear fuel pools and general plant storage facilities, transportation of nuclear materials and their subsequent processing at radiochemical plants).

Results: Based on the analysis of publications, the potential radiation consequences for personnel and for the population in the event of various types of radiation accidents at the stages of spent nuclear fuel management were systematized.

Conclusion: Advanced technologies underlying the closed nuclear fuel cycle provide a high level of radiation safety for personnel and for the population. At the same time, a large amount of accumulated radioactive and nuclear materials makes it necessary to maintain the health care system in preparedness at all stages of spent nuclear fuel management. Health effects for personnel may be associated with exposure because of criticality accident and internal intake of fission products of uranium and actinides (by inhalation and through wound surfaces).

In case of accidents at radiochemical production, combined radiation-thermal and radiation-chemical injuries are also possible. The main potential hazard for the population in the event of radiation accident at the spent nuclear fuel storage facility is the contamination of the environment and exposure to long-lived uranium fission products and actinides. This requires clarification and development of appropriate criteria and derived intervention levels for making decisions on protective measures.

Hypothetically, the health effects in case of radiation accident when managing “fresh” spent nuclear fuel can be comparable to a large-scale reactor accident and require urgent protective measures, including evacuation and iodine prophylaxis. An important factor that should also be taken into account when planning health care measures is the need for decontamination of victims.

Keywords: *spent nuclear fuel, radiation accident, health effects*

For citation: Grachev MI, Salenko YuA, Simakov AV, Frolov GP, Klochkov VN, Abramov YuV, Tesnov IK. Health Effects in Case of Radiation Accidents When Managing Spent Nuclear Fuel. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):13–20. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-13-20

Введение

Созданные в России инфраструктура и технологии получения и переработки ядерных материалов явились основой для формирования современной стратегии замкнутого ЯТЦ. Переработка ОЯТ¹ позволяет существенно снизить и в дальнейшем полностью решить проблему большой наполненности отработавшими тепловыделяющими сборками (ОТВС) БВ и объектовых общестанционных хранилищ атомных электростанций (АЭС) [1–3].

Становление и отработка технологий извлечения плутония в середине прошлого века сопровождалась случаями сверхнормативного облучения персонала, многочисленными радиационными инцидентами, а в отдельных случаях – масштабными РА, приведшими к значимым радиационным последствиям для населения и радиоактивному загрязнению обширных территорий и водных систем [4–10].

Современные научно-технические решения и системы глубокоэшелонированной защиты, лежащие в основе эксплуатации объектов замкнутого ЯТЦ, обеспечивают высокий уровень радиационной безопасности персонала и населения. В целом, практика обращения с ОЯТ строится на обеспечении подкритичности ядерных материалов в течение всего времени их хранения, транспортирования и переработки, предотвращении физического повреждения тепловыделяющих элементов (ТВЭЛов).

Международные и отечественные концепции противоаварийного планирования и обеспечения готовности не исключают медико-санитарные последствия для персонала и населения в результате РА на объектах инфраструктуры ЯТЦ.

Цель работы – рассмотреть особенности формирования возможных медико-санитарных последствий для персонала и населения в случае РА на объектах после реакторного обращения с ОЯТ, включая БВ и общестанционные хранилища АЭС, транспортирование ядерных материалов и последующую их переработку на радиохимических заводах.

В настоящей статье на основе анализа исторического опыта и опубликованных материалов систематизированы возможные радиационные последствия для персонала и населения в случае различных типов РА на этапах обращения с ОЯТ. Предполагается, что затронутые в статье вопросы после дальнейшего уточнения соответствующих дозиметрических критериев лягут в основу разработки производных уровней вмешательства для принятия решений по медицинскому вмешательству и защитным мерам.

Приреакторные хранилища

Хранение ОЯТ в БВ или общестанционных хранилищах является промежуточной стадией топливного

цикла, обеспечивающей снижение уровня активности² и остаточное тепловыделение ОТВС перед их транспортированием на переработку.

Ситуация, когда значительная часть ОЯТ располагается на площадках АЭС, будет сохраняться в течение ближайших лет³. Оценка угроз и последствий РА в БВ и общестанционных хранилищах связана с консервативными предположениями маловероятных исходных событий. Так, МАГАТЭ относит БВ, в которых хранится недавно выгруженное топливо (1–2 мес.), суммарной активностью $\geq 0,1$ ЭБк (10^{17} Бк) по ^{137}Cs , к первой (самой высокой) категории радиационных угроз [11]. Проведенные расчеты показывают, что детерминированные эффекты у населения возможны в случае аварии, связанной с полной потерей охлаждения ТВЭЛов в БВ и экзотермической реакцией $\text{Zr} + \text{H}_2\text{O}$ с последующим взрывом и выбросом в атмосферу радиоактивного материала.

Резервирование источников подпитки БВ, а также наличие разработанных процедур по управлению аварией предотвращают оголение ОЯТ и возникновение РА по данному сценарию⁴. Кроме того, временные параметры достижения критических температур ОЯТ в результате потери охлаждения в течение нескольких суток, позволяют своевременно провести необходимые защитные мероприятия в отношении населения без превышения доз облучения в диапазоне рекомендуемых референсных значений [12, 13].

Во время аварии на АЭС Фукусима (март 2011 г.) пристанционные БВ и хранилища ОЯТ в целом сохранили свои защитные функции. Переток воды из бассейна перегрузки в БВ был ключевым фактором предотвращения повреждения топлива на блоке 4 [9].

В табл. 1 представлены возможные медико-санитарные последствия в случае РА в БВ или общестанцион-

² Активность ОЯТ зависит от различных параметров: типа реактора; используемого топливного цикла и состава свежего топлива; глубины выгорания; мощности, на которой работал реактор перед остановкой.

Так же как и другие характеристики ОЯТ, активность существенно зависит от времени выдержки. В течение первых суток и месяцев после остановки реактора активность практически полностью определяется β -распадами короткоживущих продуктов деления (ПД), которые вносят определяющий вклад в энерговыделение и γ -фон от ОТВС. При выдержке ОЯТ более 10 лет основным γ -излучателем становится ^{137m}Ba в результате распада ^{137}Cs . Активность приблизительно падает за 10 суток в 10 раз, за 1 год – в 100 раз, а за 30 лет – в 1000 раз. Спад активности, в основном, связан с распадом короткоживущих β -активных изотопов. Активность α -активных изотопов за 30 лет падает в 6–7 раз. В связи с этим оправдано разделение ОЯТ на ПД, уран, плутоний и минорные актиниды для последующего раздельного захоронения и (или) последующего использования.

³ По различным оценкам, в мире к настоящему времени накоплено более 200–350 тыс. тонн ОЯТ. Ожидаемое количество ОЯТ в России на АЭС и в централизованных хранилищах составляет более 20 тыс. тонн. Ежегодный прирост количества ОЯТ составляет в России около 1 тыс. тонн и в мире 11–12 тыс. тонн. Данные о количестве ОЯТ на площадках российских АЭС содержатся в [1].

⁴ Осипов А.М. Моделирование аварийных процессов с нарушением теплоотвода в хранилище отработавшего ядерного топлива РБМК: автореф. дисс. канд. техн. наук. М., 2020. 43 с.

Таблица 1

Медико-санитарные последствия РА на приреакторных БВ ОЯТ
Health effects of radiation accidents at near-reactor spent nuclear fuel pools

Исходное событие и нарушение барьеров безопасности	Условия формирования выброса и радиационной обстановки	Факторы облучения персонала	Факторы облучения населения
Нарушение охлаждения ОТВС. Возникновение экзотермической реакции $Zr+H_2O$. Взрыв. Пожар	В результате высоких температур возможен подъем облака выброса на высоту нескольких сотен метров	Доза внешнего γ -, β -облучения, может быть на уровне порогов детерминированных эффектов. Возможно сильное загрязнение кожных покровов, поверхностей оборудования и помещений радиоактивными веществами, ингаляционное поступление в организм радиоактивных изотопов йода и долгоживущих ПД. Необходимо учитывать вероятность комбинированных и сочетанных поражений, включая термические ожоги	Внешнее облучение от облака выброса и в результате радиоактивных выпадений. Возможно ингаляционное поступление радиоактивных изотопов йода (для свежевыгруженного топлива) и долгоживущих ПД. В зависимости от масштаба РА может потребоваться проведение неотложных и срочных защитных мер
Нарушение охлаждения ОТВС. Нарушение герметичности оболочек ТВЭЛОВ	Выброс парогазовой смеси в помещения и в атмосферу	Вероятны высокие значения мощности амбиентного эквивалента дозы (МАЭД) γ -излучения в помещениях БВ от оголенных и разрушенных ТВЭЛОВ и в результате загрязнения радиоактивными веществами поверхностей и оборудования	Внешнее γ -, β -облучение в результате выпадений. Дозы от ингаляционного поступления в организм радиоактивных изотопов йода (для свежевыгруженного топлива), скорее всего, не будут достигать критериев для проведения йодной профилактики
Ошибка или неисправность, приведшая к падению чехлов ОТВС на дно БВ и их разгерметизации. Образование критической массы и возникновение СЦР	На дозу γ -, n -облучения влияет толщина слоя воды в БВ. Образование и выброс облака парогазовой смеси в помещения и в атмосферу	Доза внешнего γ - n -облучения оператора, находящегося на расстоянии нескольких метров от места СЦР, может быть на уровне порогов детерминированных эффектов. Необходимо учитывать дозу внешнего γ -, β -облучения в результате загрязнения поверхностей и оборудования	Последствия аварии, скорее всего, будут ограничены территорией промплощадки

ном хранилище ОЯТ. Кроме сценария газо-аэрозольного выброса рассмотрен сценарий с возникновением условий для критичности и последующей СЦР, связанной с падением тепловыделяющей сборки, ее разрушением и образованием критической массы. Можно предположить, что при РА в БВ в отличие от аварийной ситуации, связанной с плавлением активной зоны реакторной установки, в составе газо-аэрозольного выброса имеется относительно большая доля крупнодисперсных аэрозолей. Поэтому значимая доза внешнего и внутреннего облучения будет сформирована на ограниченных расстояниях в пределах промплощадки и санитарно-защитной зоны.

Предварительные оценки свидетельствуют, что при указанных типах РА, даже при обращении со свежевыгруженным топливом (до 2–3 мес.), противоаварийное планирование не требует дополнительных мероприятий к существующим планам по защите персонала и населения в случае реакторной аварии на АЭС. При планировании медико-санитарного обеспечения следует учитывать вероятность высоких уровней загрязнения радиоактивными веществами кожных покровов и внутреннего (ингаляционного) поступления долгоживущих ПД урана и актинидов.

Транспортирование ОЯТ

Транспортные РА, включая события с различными радионуклидными источниками, радиофармпрепаратами и др., являются относительно частыми событиями, как правило, не приводящими к значимым радиационным последствиям. При этом следует подчеркнуть, что за все время транспортирования ОЯТ в России не было отмечено ни одного ядерного или радиационного происшествия⁵. Тем не менее, мировой опыт свидетельствует о возможности транспортных РА с ядерными материалами. Так, например, известны аварийные ситуации крушения бомбардировщиков с перевозимым ядерным оружием на

борту (1966 г., Паломарес, Испания, бомбардировщик В-52⁶; 1968 г., Туле, Гренландия, бомбардировщик В-92⁷) [14]. Конечно, приведенные ситуации не имеют какого-либо отношения к вопросу оценки надежности транспортно-упаковочного комплекса (ТУК), но в определенной степени должны учитываться при планировании перевозки ОЯТ⁸ авиационным транспортом [15].

В общем смысле при подготовке планов аварийного реагирования следует обратить внимание на возможные причины повреждений упаковок, которые могут причинить вред здоровью людей и/или окружающей среде. Аварии с потенциально высокой опасностью, в основном, связаны только с упаковками типа В и С, так как другие упаковки содержат радиоактивный материал в форме или в количестве, которые не представляют радиационной опасности [16, 17]. Современные правила транспортирования ОЯТ, требования к конструкции ТУК и технические решения, основанные на программе испытаний, полностью исключают радиационные последствия для персонала и населения в случае аварии при транспортировании ТУК. В то же время, отечественные и международные нормативные документы и рекомендации требуют противоаварийного планирования и поддержания в готовности отраслевых и федеральных структур, ответственных за решение вопросов аварийного реагирования, в том числе в случае террористических актов [18]. Отсутствие сценариев, в которых могут

⁶ Столкновение во время дозаправки топливом. Авария затронула 4 единицы ядерного оружия: 2 единицы остались неповрежденными, 2 – разрушились при падении на землю. В результате возникло радиоактивное загрязнение местности плутонием.

⁷ В результате авиакатастрофы 4 единицы ядерного оружия были разрушены, возникло радиоактивное загрязнение местности и морской среды плутонием.

⁸ В 1993–1994 гг. состоялись две перевозки ОЯТ исследовательского реактора ИРТ-5000 из Ирака (Tuwaitha Nuclear Research Centre – TNRC) в Россию (ПО «Маяк»). Всего было вывезено 208 ОТВС, содержащих чуть менее 100 кг урана, в том числе и высокообогащенного. Вывоз осуществлялся в американских контейнерах NAC-LWT (NAC International) на российском воздушном судне АН-124-100.

⁵ Райков С.В., Бучельников А.Е., Ершов В.Н., Нащокин В.В. 70 лет атомной отрасли – 70 лет безопасных перевозок радиоактивных материалов; <https://www.atomic-energy.ru/articles/2015/11/18/61272>.

Таблица 2

Медико-санитарные последствия РА на радиохимическом производстве
Health effects of radiation accidents at radiochemical production

Исходное событие и нарушение барьеров безопасности	Условия формирования выброса и радиационной обстановки	Факторы облучения персонала	Факторы облучения населения
Нарушение регламента работ. Непредвиденные технические нарушения и поломки	Образование условий для создания критической массы и возникновения СЦР. Возможен осциллирующий характер СЦР	Возможны дозы внешнего γ -, n - облучения выше порогов детерминированных эффектов, ингаляционное поступление в организм радиоактивных изотопов йода и других ПД	При критичности на уровне $\geq 1 \cdot 10^{18}$ делений суммарная доза облучения населения не будет превышать критериев для проведения неотложных и срочных защитных мер*
Нарушения и неисправности при выполнении операций по растворению и выделению радиоактивных материалов, приводящие к разогреву и взрывному газовыделению	Выброс газов и облака радиоактивных аэрозолей в помещения и в атмосферу	Высокие уровни загрязнения помещений и оборудования α -, γ -, β -излучающими радионуклидами. Возможно ингаляционное поступление в организм изотопов плутония и урана. Необходимо учитывать вероятность комбинированных и сочетанных поражений, включая химические и термические ожоги	Внешнее γ -, β -облучение в результате выпадений ПД. Необходимо учитывать ингаляционное поступление в организм долгоживущих радионуклидов и актинидов. В зависимости от масштаба РА может потребоваться проведение неотложных и срочных защитных мер
Протечки и выход радиоактивных веществ в воздух производственных помещений в результате коррозии трубопроводов и арматуры, неисправности в работе систем вентиляции и вытяжных систем. Ошибочные действия персонала по обслуживанию оборудования	В ряде случаев радиоактивное загрязнение воздуха, поверхностей и оборудования производственных помещений будет выше установленных нормативных значений	Наибольшую опасность и сложность в оценке представляет внутреннее облучение в результате ингаляции актинидов и долгоживущих ПД	Выход радиоактивных веществ на поверхность из наблюдательных скважин в местах прокладки трубопроводов или хранилищ жидких РАО. При этом радиоактивное загрязнение имеет локальный характер (территория предприятия)

Примечание. * Проведенные оценки на основе консервативных допущений показывают, что даже в случае СЦР с числом делений 10^{20} доза облучения щитовидной железы не будет превышать нескольких мЗв на расстоянии до 1 км от источника выброса.

быть оценены медико-санитарные последствия повреждения ТУК даже при крайне маловероятных исходных событиях, является основанием для рассмотрения радиационного фактора как менее значимого, по сравнению, например, с тяжестью возможных механических травм или термических ожогов у персонала в результате транспортно-аварийной аварии.

Основные действия сопровождающего груз персонала в случае РА при транспортировании ОЯТ закреплены в аварийной карточке. Требования к планированию и обеспечению готовности к ликвидации последствий транспортных аварий установлены федеральными нормами и правилами [19]. Медицинское обеспечение мероприятий (работ) по ликвидации последствий РА включает эвакуацию пострадавших из зоны РА в лечебные учреждения.

Радиохимическое производство

В соответствии с нормативными документами радиохимические производства оцениваются как имеющие высокую потенциальную опасность. Многообразие технологических операций радиохимической переработки ядерных материалов требует проведения оценок последствий возможных РА на конкретном участке производства и в конкретных условиях его размещения [20].

В результате аварийного выброса на радиохимическом заводе Сибирского химического комбината в апреле 1993 г.⁹ радиоактивному загрязнению подверглись производственные помещения, промышленная площадка и территория в северо-восточном направлении [21]. Облучение персонала (включая кожные покровы) было обусловлено внешним γ -, β -излучением ^{95}Nb , ^{95}Zr , ^{103}Ru , ^{106}Ru , ^{125}Sb , ^{141}I , ^{144}Ce . Максимальные индивидуальные

дозы не превысили 25–50 мЗв. Вклад в эффективную дозу внутреннего облучения (в том числе за счет ингаляции ^{239}Pu) был оценен на уровне 3–5 %. Индивидуальные дозы облучения жителей д. Георгиевка не превысили 0,1 мЗв и, соответственно, не потребовали защитных мер. По нашим оценкам, масштаб аварии по международной шкале INES не превысил события 3-го уровня, что в последствии было подтверждено другими экспертами [4].

Для своевременного обнаружения последствий нарушений в работе и инцидентов необходимо совершенствовать систему радиационного контроля, включая проведение постоянного мониторинга загрязнения воздуха рабочих помещений, в том числе ^{241}Am .

Характеристики возможных РА, путей и факторов облучения персонала и населения на радиохимическом производстве представлены в табл. 2. Относительно реалистичными являются радиационные инциденты, связанные с нарушениями регламента текущих производственных операций и несоблюдением требований радиационной безопасности.

Предотвращение СЦР остается основным элементом обеспечения ядерной безопасности на радиохимическом производстве. Подавляющее число аварий с возникновением СЦР произошло при обращении с растворами и пульпами ядерных материалов [5, 6]. Главными причинами являлись нарушения требований по использованию оборудования в ядерно-безопасной геометрии, ошибки персонала, недостатки в учете и контроле ядерных материалов при их передачах и подготовке к загрузке в технологические устройства. Растянутый по времени и постепенно затухающий характер СЦР в растворах позволяет осуществить внешнее вмешательство для прекращения СЦР и перевода системы в подкритическое состояние. Наибольшую опасность представляют обогащенный уран и плутоний, а по агрегатному состоянию – их водные растворы или водородсодержащие смеси.

Централизованные хранилища и пункты захоронения радиоактивных отходов

Переработка и централизованное хранение ОЯТ осуществляется на двух предприятиях Госкорпорации

⁹ В результате грубого нарушения оператором технологического регламента (PUREX – процесс) произошла автокаталитическая реакция с последующим повышением давления и объемным взрывом паров оксида азота. При взрыве значительная часть плутония и других радиоактивных веществ была выброшена в атмосферу. Суммарная активность выброса γ -, β -излучающих нуклидов была оценена в 1,5 ТБк; активность выброшенного ^{239}Pu – около 6 ГБк.

Таблица 3

Предполагаемые последствия РА при обращении и хранении РАО
Estimated consequences of radiation accidents during the managing and storage of radioactive waste

Исходное событие и нарушение барьеров безопасности	Условия формирования выброса и радиационной обстановки	Факторы облучения персонала	Факторы облучения населения
Поломки оборудования при подготовке и перемещении упаковки (пенала) в пункты захоронения РАО. Нарушение целостности матрицы, выход ядерных материалов за пределы барьеров, попадание воды в хранилище, образование гетерогенной критической массы с последующим возникновением СЦР. Нарушение целостности упаковки (пенала) в результате падения	Значительное энерговыделение. Разрушение конструкций хранилища. Радиоактивное загрязнение поверхностей и оборудования. Выброс ПД за пределы хранилища в атмосферный воздух	Возможны дозы внешнего γ -, n - облучения выше порогов детерминированных эффектов. Ингаляционное поступление в организм радиоактивных изотопов йода и других ПД	Доза внешнего облучения, скорее всего, не будет превышать критериев для проведения неотложных и срочных защитных мер
	Радиоактивное загрязнение в месте падения упаковки	Локальное радиоактивное загрязнение, не выходящее за территорию предприятия	
Нарушения и неисправности в системе охлаждения хранилища жидких высокоактивных отходов	Выброс газов и облака радиоактивных аэрозолей в помещения и далее через систему вентиляции в атмосферу	Высокие уровни загрязнения помещений и оборудования α -, γ - и β -излучающими радионуклидами. Ингаляционное поступление в организм ПД, включая изотопы плутония и урана. Необходимо учитывать возможность комбинированных и сочетанных поражений, включая химические и термические ожоги	Внешнее γ -, β -облучение в результате выпадений. Ингаляционное поступление в организм радиоактивных аэрозолей в результате вторичного ветрового подъема. Радиоактивное загрязнение местных сельскохозяйственных продуктов и источников питьевого водоснабжения. Формирование со временем передачи радионуклидов по наземным и водным пищевым цепочкам
Нарушение целостности стенок хранилища в результате коррозии. Протечки и выход радиоактивных веществ в подстилающие породы подземные воды	Неконтролируемое радиоактивное загрязнение прилегающей территории и подземных вод	При проведении аварийных и ремонтных работ облучение персонала в пределах регламентируемых значений доз	Радиоактивное загрязнение местных сельскохозяйственных продуктов и источников питьевого водоснабжения. Формирование со временем передачи радионуклидов по наземным и водным пищевым цепочкам

«Росатом» – ФГУП «ПО «Маяк» («мокрое» хранение и промышленная переработка всех видов ОЯТ) и ФГУП «Горно-химический комбинат» (централизованное «мокрое» и «сухое» хранение. Проектные сроки хранения ОЯТ в указанных хранилищах составляют более 50 лет. С учетом физических характеристик ОЯТ значимые последствия РА на данных типах высокотехнологичных и безопасных хранилищ возможны только при их разрушении.

В процессе переработки ОЯТ образуются различные по составу и агрегатному состоянию жидкие радиоактивные отходы, не рассматриваемые в качестве полезного материала для дальнейшего использования. Современные решения направлены на уменьшение объемов и перевод жидких радиоактивных отходов в малоподвижные формы. Широко используемым методом является включение радиоактивного материала в состав алюмофосфатного стекла с последующей подготовкой для долговременного хранения.

В табл. 3 представлены рассматриваемые в гипотетическом плане исходные события и наиболее значимые радиационные последствия РА на этапах подготовки радиоактивных материалов к долговременному хранению. Здесь же включены события в результате деградации (коррозии) стальных упаковок или стен хранилища, способные вызвать негативные последствия для окружающей среды в долговременной перспективе.

В качестве максимальной проектной аварии с захораниваемыми остеклованными отходами в пунктах захоронения РАО в скальных породах Нижне-Каннского массива была оценена вероятность возникновения критичности при следующих исходных событиях: потеря механической прочности остеклованной матрицы и внешних оболочек при одновременном попадании воды и последующим образованием гетерогенной системы с выщелоченными ядерными матери-

лами. Вероятность такого события оказалась крайне незначительной и находилась в пределах приемлемого риска¹⁰.

Самоподдерживающаяся цепная реакция

Для каждого рассмотренного этапа обращения с ОЯТ обсуждаемым сценарием РА является СЦР. В имевших место авариях с СЦР зарегистрированы наиболее тяжелые случаи с ранними смертельными исходами. В частности, показано, что случаи кардиоваскулярной формы острой лучевой болезни, закончившиеся смертью пострадавших в сроки от 49 до 120 ч после облучения (дозы ≥ 40 Гр), наблюдались исключительно в условиях аварий с СЦР [22, 23]. При этом пострадавшие всегда подвергались практически мгновенному воздействию интенсивного γ - n -излучения. Вследствие значимой доли нейтронной компоненты в большинстве тяжелых случаев имело место неравномерное распределение поглощенной дозы по телу. В этих случаях, как правило, наблюдается значительный градиент величины дозы по направлению пучка излучения. Разница в величинах поглощенной энергии по глубине тканей и/или в направлении грудь–спина у большинства пострадавших была 3–4-кратной, а в одном случае – 10-кратной за счет большего вклада нейтронов. Возможные медико-санитарные последствия для персонала и населения в результате СЦР приведены в табл. 4.

Важным условием оценки дозы облучения персонала при СЦР является получение данных индивидуальной дозиметрии, что требует разработки соответствующих аварийных нейтронных дозиметров. Использование косвенных методов определения дозы по величине мощ-

¹⁰ Строительство первоочередных объектов окончательной изоляции радиоактивных отходов (Красноярский край). Стратегический проект № 7 Госкорпорации «Росатом», Том 9 н. ОВОС; ОАО «ВНИПИ протехнологии», 2011.

Таблица 4

Особенности медико-санитарных последствий в результате СЦР
Features of health effects resulting from criticality accident

Исходное событие	Условия формирования радиационной обстановки	Особенности облучения персонала	Факторы облучения населения
В большинстве случаев в результате нарушения инструкций и регламента обращения с ядерными материалами – возникновение условий для образования критической массы с последующим возникновением СЦР	Нахождение облученных лиц в непосредственной близости к месту возникновения СЦР. Необходимо учитывать вклад в дозу рассеянного γ -излучения от поверхностей стен и оборудования (для небольших помещений вклад в общую дозу фактора обратного рассеяния может составлять до 20 %). В плане мероприятий по защите персонала необходимо предусматривать проведение йодной профилактики	Число облученных лиц, как правило, не превышает 1–3 чел. Дозы внешнего γ - n -облучения всего тела могут составить несколько Гр и сформироваться в течение секунд (при одиночной вспышке). Возможен крайне неравномерный характер формирования доз в различных частях тела и органах. Ингаляционное поступление в организм радиоактивных изотопов йода и других ПД	Доза облучения населения за счет выброса радиоактивного йода и других ПД за пределы помещения не будет достигать критериев для проведения неотложных и срочных защитных мер

ности дозы γ -излучения по наведенной активности ^{24}Na в тканях необходимо осуществлять в ближайшие часы после факта облучения^{11, 12}.

При СЦР происходит формирование газо-аэрозольного выброса, в том числе радиоактивных инертных газов, изотопов йода и других ПД урана. Опыт имевших место крупных РА с СЦР (Айдахо, 1959 г. [5], Токаймура 1999 г. [10]) свидетельствует, что доза облучения населения в результате аварийного выброса не превышает нескольких мЗв на расстоянии до 200–300 м.

В табл. 5 приведены результаты консервативной оценки образования летучих изотопов йода для гипотетического сценария СЦР топливной композиции ОЯТ легководного реактора с числом делений $\sim 10^{20}$ [24]. В этом случае доза облучения щитовидной железы не превысит нескольких мЗв на расстоянии ~ 1 км от источника.

Таблица 5

Образование летучих изотопов йода для гипотетического сценария СЦР
Formation of volatile iodine isotopes for a hypothetical criticality accident scenario

Радионуклид	Период полураспада $T_{1/2}$	Активность, Бк
^{129}I	$1,57 \cdot 10^{10}$ лет	$7,2 \cdot 10^{-3}$
^{130}I	12,36 ч	$8,2 \cdot 10^8$
^{131}I	8,04 сут	$1,4 \cdot 10^9$
^{132}I	2,24 ч	$2,4 \cdot 10^{11}$
$^{132\text{m}}\text{I}$	83,6 ч	$4,0 \cdot 10^{11}$
^{133}I	20,8 ч	$3,8 \cdot 10^{11}$
^{134}I	52,6 мин	$3,6 \cdot 10^{13}$
^{135}I	6,61 ч	$2,8 \cdot 10^{13}$

Таким образом, мероприятия по организации и проведению йодной профилактики в случае аварийной ситуации с СЦР необходимо предусматривать преимущественно в отношении персонала в соответствующих противоаварийных планах и инструкциях.

Внутреннее облучение в результате поступления актинидов в организм

Ведущим дозоформирующим фактором облучения персонала на радиохимическом производстве является внутреннее облучение в результате поступления актинидов в организм ингаляционным путем и через поврежденные кожные покровы (ранения, ссадины,

микротравмы). В настоящее время установлена причинно-следственная связь между поступлением плутония в организм персонала и возникновением рака в органах основного депонирования^{13, 14, 15, 16} [25–28]. Поэтому ингаляцию и раневое поступление актинидов следует рассматривать как значимые факторы риска возникновения отдаленных эффектов, требующих проведения клинико-дозиметрических исследований, а в ряде случаев и безотлагательного медицинского вмешательства, направленного на декорпорацию радионуклидов.

Большое число потенциальных источников поступления аэрозолей плутония и ^{241}Am в воздух производственных помещений, включая мелкие дефекты и неплотности трубопроводов, сорбционных колонок, защитных камер и т.д. приводят к трудно контролируемому загрязнению воздуха. В ряде случаев наличие аварийной ситуации обнаруживается по результатам биофизического контроля работников.

Многолетние и детальные исследования Южно-Уральского института биофизики ФМБА России, посвященные оценке радиационных эффектов в результате поступления плутония в организм персонала ФГУП «ПО «Маяк», позволяют говорить о целесообразности уточнения действующих критериев вмешательства в случае ингаляции плутония. Это касается как некорректности применения эффективной дозы, так и в целом оценки приемлемого риска при облучении органов основного депонирования плутония.

Заключение

Реализация в проектной документации нормативных технических и гигиенических требований, совершенствование и внедрение в производство современных технологий обращения с ОЯТ обеспечивают высокий уровень радиационной безопасности персонала и населения. В то же время, имеющийся исторический опыт, накопленное большое количество радиоактивных и ядерных материалов, находящихся в обращении, обуславливают необходимость поддержания в готовности системы медико-санитарного обеспечения при РА на всех этапах обращения с ОЯТ.

¹³ Романов С.А. Микрораспределение плутония в легких как основа коррекции дозиметрических моделей. Дисс. канд. биол. наук. М., 2003. 113 с.

¹⁴ Щадилов А.Е. Обмен плутония при поступлении через поврежденную кожу человека с учетом влияния ДТПА-терапии. Дисс. канд. биол. наук. М., 2010. 138 с.

¹⁵ МУ 2.6.1.034-2014. Порядок взаимодействия предприятий Госкорпорации «Росатом» и органов и организаций ФМБА России при нестандартном (раневом) и аварийном ингаляционном поступлении изотопов плутония и америция-241. Методические указания.

¹⁶ МУ 2.6.5.029-2016. Индивидуальный дозиметрический контроль при раневом поступлении плутония и америция. Общие требования. Методические указания.

¹¹ МУ 2.6.5.040-2016. Определение дозы незапланированного или аварийного облучения персонала предприятий Госкорпорации «Росатом». Методические указания.

¹² МУ 2.6.5.053-2017. Организация аварийного радиационного контроля внешнего облучения персонала при проведении работ на ядерно-опасных участках предприятий Госкорпорации «Росатом». Общие требования. Методические указания.

В целом, оценка возможных медико-санитарных последствий в случае РА на этапах обращения с ОЯТ строится на консервативных предположениях крайне маловероятных исходных событий. Это обстоятельство вызывает основные сложности в противоаварийном планировании на основе разумной достаточности. Разрабатываемые планы медико-санитарного обеспечения должны быть тесно увязаны с объектовыми противоаварийными планами по защите персонала и территориальными планами по защите населения.

Основные особенности медико-санитарных последствий для персонала, которые необходимо учитывать при планировании и проведении диагностических и клинико-дозиметрических мероприятий связаны с облучением в результате СЦР, с ингаляционным и перкутаным поступлением ПД урана и актинидов при загрязнении кожных покровов в случае их повреждения. При авариях на радиохимическом производстве следует также ориентироваться на возможность комбинированных радиационно-термических и радиационно-химических поражений.

Гипотетически медико-санитарные последствия в случае РА со свежим ОЯТ могут быть сопоставимы с масштабной реакторной аварией. При этом уровни радиоактивного загрязнения территории на расстоянии нескольких км от БВ могут потребовать проведения срочных и неотложных защитных мероприятий, включая эвакуацию населения. Значимым фактором РА с ОЯТ со временем выдержки 1–2 мес. является радиоактивный йод, поэтому и в этом случае необходимо предусматривать йодную профилактику в отношении населения на расстоянии до 25–30 км от источника выброса.

Основная потенциальная опасность для населения в случае РА на хранилище ОЯТ заключается в загрязнении территории и облучении долгоживущими ПД и актинидами. Это требует уточнения и разработки соответствующих критериев и производных уровней вмешательства для принятия решений по защитным мерам.

Важным фактором, который также нужно учитывать при планировании медико-санитарных мероприятий, является возможность формирования относительно больших доз облучения кожи и необходимость проведения санитарной обработки пострадавших [29, 30].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. О выполнении обязательств, вытекающих из объединенной конвенции о безопасности обращения с отработавшим топливом и о безопасности обращения с радиоактивными отходами. Пятый национальный доклад Российской Федерации. 2017. 161 с.
2. Курьиндин А.В., Киркин А.М., Маковский С.В., Гусаков-Станюкович И.В. О развитии нормативной базы, устанавливающей подходы к возврату продуктов переработки отработавшего ядерного топлива в государство их поставщика // Ядерная и радиационная безопасность. 2020. Т.95, № 1. С. 15–20.
3. Рачков В.И., Адамов Е.О. Научно-технические проблемы закрытого ядерного топливного цикла двухкомпонентной ядерной энергетики и их решение в проектном направлении «Прорыв» // Замыкание топливного цикла ядерной энергетики на базе реакторов на быстрых нейтронах: Сборник докладов конференции. Томск, 11–12 октября 2018 г. М.: АО «НИКИЭТ». 2020. С. 6–15.
4. Алексахин Р.М., Буддаков Л.А., Губанов В.А., Дрожко Е.Г., Ильин Л.А., Крышев И.И. и др. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры / Под ред. Ильина Л.А., Губанова В.А. М.: ИздАТ, 2001. 752 с.
5. Маклафин Т.П., Монахан Ш.П., Прувост Н.Л., Фролов В.В., Рязанов Б.Г., Свиридов В.И. Обзор ядерных аварий с возникновением СЦР. Отчет Лос-Аламосской национальной лаборатории LA-13638 (май 2000). Нью-Мексико: Лос-Аламос, 2003. 210 с.
6. IAEA. Lessons Learned from the Response to Radiation Emergencies (1945–2010). EPR-Lessons Learned. Vienna: IAEA, 2012. 154 p.
7. Соловьев В.Ю., Ильин Л.А., Баранов А.Е. Радиационные инциденты, связанные с облучением человека, на территории бывшего СССР до и после Чернобыля // Десятилетие после Чернобыля: оценка последствий аварии: Материалы международной конференции. IAEA-CN-63/6. Вена, 8–12 апреля 1997. Вена: МАГАТЭ, 1997. С. 601–607.
8. Соловьев В.Ю., Барабанова А.В., Бушманов А.Ю., Гуськова А.К., Ильин Л.А. Анализ медицинских последствий радиационных инцидентов на территории бывшего СССР (по материалам регистра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т.58, № 1. С. 36–42.
9. The Fukushima Daiichi Accident. Report by the Director General. GC (59)/14. Vienna: IAEA, 2015. 208 p.
10. Report on the Preliminary Fact Finding Mission Following the Accident at the Nuclear Fuel Processing Facility in Tokaimura, Japan. Vienna: IAEA, 1999. 35 p.
11. IAEA. Method for Developing Arrangements for Response to a Nuclear or Radiological Emergency. EPR-METHOD 2003. Updating IAEA-TECDOC-953. Vienna: IAEA, 2003. 269 p.
12. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // ICRP. 2007. V.37, No. 2-4. 339 p.
13. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. Radiological Protection of People and the Environment in the Event of a Large Nuclear Accident. ICRP Publication 146 // ICRP. 2020. V.49, No.4. 142 p.
14. IAEA. Inventory of Accidents and Losses at Sea Involving Radioactive Material. IAEA-TECDOC-1242. Vienna: IAEA, 2001. 69 p.
15. Баринков О.П., Канашов Б.А., Комаров С.В., Бучельников А.Е., Шаповалов В.И., Моренко А.И. Подготовка первой авиаперевозки ОЯТ, сертифицированной по новым правилам // Безопасность ядерных технологий и окружающей среды. 2011. № 1. С. 67–71.
16. Правила безопасности при транспортировании радиоактивных материалов. Федеральные нормы и правила в области использования атомной энергии. НП-053-16. 2016.
17. IAEA Safety Standards. Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material. 2018 Edition. Specific Safety Requirements No. SSR-6 (Rev.1). Vienna: IAEA, 2018. 165p.
18. Медицинские аспекты противодействия радиологическому и ядерному терроризму / Под ред. Ильина Л.А. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2018. 392 с.
19. Требования к планированию и обеспечению готовности к ликвидации последствий аварий при транспортировании ядерных материалов и радиоактивных веществ. Федеральные нормы и правила в области использования атомной энергии. НП-074-06.
20. Землянухин В.И., Ильенко Е.И., Кондратьев А.Н. и др. Радиохимическая переработка ядерного топлива АЭС. М.: Энергоатомиздат, 1989. 280 с.
21. IAEA. The Radiological Accident in the Reprocessing Plant at Tomsk. Vienna: IAEA. 1998. 85 p.
22. Барабанова А.В., Бушманов А.Ю., Соловьев В.Ю. Анализ наиболее тяжелых случаев облучения человека в радиационных авариях, связанных с развитием самопроизвольной цепной реакции // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011. № 2. С. 32–38.
23. Barabanova A., Wiley A., Bushmanov A. Dose-dependent Analysis of Acute Medical Effects of Mixed Neutron-gamma Radiation from Selected Severe ^{235}U or ^{239}Pu Criticality Accidents in USSR, United States, and Argentina // Health Physics. 2012. V.102, No. 4. P. 391–399. DOI: 10.1097/HP.0b013e31823b4b78.
24. Богатов С.А., Гаврилов С.Л., Данилян В.А., Киселев В.П. Оценка выхода радионуклидов для ряда гипотетических аварий на объектах ВМФ. М.: Институт проблем безопасного развития атомной энергетики РАН, 2001. 33 с.
25. Сокольников М.Э., Востротин В.В., Ефимов А.В., Василенко Е.К., Романов С.А. Пожизненный риск смерти от рака легкого при различных сценариях ингаляционного поступления ^{239}Pu // Радиация и риск. 2015. Т.24, № 3. С. 59–69.
26. Хохлаков В.Ф. «Дозы-1999, 2000» последовательное совершенствование плутониевой дозиметрии персонала ПО «Маяк» // Вопросы радиационной безопасности. 2004. № 1. С. 71–82.
27. Хохлаков В.Ф., Кудрявцева Т.И., Шевкунов В.А. Риск поступления плутония и америция в организм работников радиохимического предприятия через травмированную кожу // Атомная энергия. 1994. Т.77, № 6. С. 445–448.
28. Молоканов А.А., Кухта Б.А., Галушкин Б.А. Расчет дозы внутреннего облучения и возможные варианты нормирования при раневом поступлении радионуклидов плутония // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 6. С. 27–37. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-6-27-37.
29. Грачев М.И., Саленко Ю.А., Абрамов Ю.В., Фролов Г.П., Клочков В.Н., Кухта Б.А. и др. Операционные величины радиоактивного загрязнения кожи в случае радиационной аварии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 3. С. 20–26. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-20-26.
30. Фролов Г.П., Саленко Ю.А., Грачев М.И., Галстян И.А., Клочков В.Н. Проведение санитарной обработки на этапах оказания медицинской помощи пострадавшим в радиационной аварии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66, № 3. С. 19–28. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-19-28.

REFERENCES

- On Compliance with the Obligations of the Joint Convention on the Safety of Spent Fuel Management and the Safety of Radioactive Waste Management. The Fifth National Report of the Russian Federation. Moscow Publ., 2017. 161 p. (In Russian).
- Kuryndin A.V., Kirkin A.M., Makovskiy S.V., Gusakov-Stanyukovich I.V. Development of Legal and Regulatory Basis for Approaches to Return of Reprocessing Products of Spent Nuclear Fuel to the Supplier's State. *Yadernaya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Nuclear and Radiation Safety Journal. 2020;95;1:15–20. (In Russian).
- Rachkov V.I., Adamov Ye.O. Scientific and Technical Problems of the Closed Nuclear Fuel Cycle of Two-component Nuclear Power and their Solution in the Project "Proryv". *Zamykaniye Toplivo Tselkly Yadernoy Energetiki na Baze Reaktorov na Bystrykh Neytronakh* = Closing the Fuel Cycle of Nuclear Power Based on Fast Breeder Reactors. Proceedings of the Conference. Tomsk, 11–12 October, 2018. Moscow Publ., 2020. P. 6–15 (In Russian).
- Aleksakhin R.M., Buldakov L.A., Gubanov V.A., Drozhko Ye.G., Ilin L.A., Kryshev I.I., et al. Major Radiation Accidents: Consequences and Protective Measures. Ed. Ilin L.A., Gubanov V.A. Moscow, IzDAT Publ., 2001. 752 p. (In Russian).
- McLaughlin T.P., Monahan Sh.P., Pruvost N.L., Frolov V.V., Ryazanov B.G., Sviridov V.I. A Review of Criticality Accidents. Los Alamos National Laboratory, LA-13638. May 2000. New Mexico, Los Alamos, 2003. 210 p.
- IAEA. Lessons Learned from the Response to Radiation Emergencies (1945–2010). EPR-Lessons Learned. Vienna, IAEA, 2012. 154 p.
- Solovyev V.Yu., Ilin L.A., Baranov A.Ye. Radiation Incidents Associated with Human Exposure in the Former USSR Before and after Chernobyl. *Desyatilietye posle Chernobyla: otsenka posledstviy avarii* = A Decade after Chernobyl: an Assessment of the Consequences of the Accident. Proceedings of the International Conference. IAEA-CN-63/6. Vienna, 8–12 April, 1997. Vienna, IAEA, 1997. P. 601–607.
- Solovyev V.Yu., Barabanova A.V., Bushmanov A.Yu., Guskova A.K., Ilin L.A. Review of the Medical Consequences of Radiation Accidents in the Former USSR Territory (Burnsyan FMBC of FMBA of Russia Register Data). *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58;1:36–42 (In Russian).
- The Fukushima Daiichi Accident. Report by the Director General. GC (59)/14. Vienna, IAEA, 2015. 208 p.
- Report on the Preliminary Fact Finding Mission Following the Accident at the Nuclear Fuel Processing Facility in Tokaimura, Japan. Vienna, IAEA, 1999. 35 p.
- IAEA. Method for Developing Arrangements for Response to a Nuclear or Radiological Emergency. EPR-METHOD 2003. Updating IAEA-TECDOC-953. Vienna, IAEA, 2003. 269 p.
- Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. ICRP. 2007. V.37, No. 2–4. 339 p.
- Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. Radiological Protection of People and the Environment in the Event of a Large Nuclear Accident. ICRP Publication 146. ICRP. 2020. V.49, No.4. 142 p.
- IAEA. Inventory of Accidents and Losses at Sea Involving Radioactive Material. IAEA-TECDOC-1242. Vienna, IAEA, 2001. 69 p.
- Barinkov O.P., Kanashov B.A., Komarov S.V., Buchelnikov A.Ye., Shapovalov V.I., Morenko A.I. Preparation of the First Air Transportation of Spent Nuclear Fuel, Certified According to the New Rules. *Bezopasnost yadernykh tekhnologiy i okruzhayushchey sredy* = Nuclear and Environmental Safety. 2011;1:67–71. (In Russian).
- Safety Rules for the Transportation of Radioactive Materials. Federal Rules and Regulations. NP-053-16. 2016 (In Russian).
- IAEA Safety Standards. Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material. 2018 Edition. Specific Safety Requirements No. SSR-6 (Rev.1). Vienna, IAEA, 2018. 165p.
- Medical Aspects of Countering Radiological and Nuclear Terrorism. Ed. Ilyin L.A. Moscow, FMBC Im. A.I. Burnasyan Publ., 2018. 392 p. (In Russian).
- Requirements for planning and ensuring preparedness for the mitigation of the consequences of accidents during the transportation of nuclear materials and radioactive substances. Federal norms and rules. NP-074-06. (In Russian).
- Zemlyanukhin V.I., Ilyenko Ye.I., Kondratyev A.N., et al. Radiochemical Reprocessing of Nuclear Fuel at Nuclear Power Plants. Moscow: Energoatomizdat Publ., 1989. 280 p. (In Russian).
- IAEA. The Radiological Accident in the Reprocessing Plant at Tomsk. Vienna: IAEA. 1998. 85 p.
- Barabanova A.V., Bushmanov A.Yu., Solovyev V.Yu. An Analysis of the Most Severe Cases of Human Irradiation During Radiation Accidents Related to Spontaneous Chain Reaction. *Mediko-Biologicheskoye i Sotsialno-Psikhologicheskoye Problemy Bezopasnosti V Chrezvychaynykh Situatsiyakh* = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2011;2:32–38. (In Russian).
- Barabanova A., Wiley A., Bushmanov A. Dose-dependent Analysis of Acute Medical Effects of Mixed Neutron-gamma Radiation from Selected Severe ^{235}U or ^{239}Pu Criticality Accidents in USSR, United States, and Argentina. *Health Physics*. 2012;102;4:391–399. DOI: 10.1097/HP.0b013e31823b4b78.
- Bogatov S.A., Gavrilov S.L., Danilyan V.A., Kiselev V.P. Assessment of Radioactive Release for Several Hypothetical Navy Ship Accidents. Moscow Publ., 2001. 33 p. (In Russian).
- Sokolnikov M.E., Vostrotin V.V., Yefimov A.V., Vasilenko Ye.K., Romanov S.A. Estimates of Lifetime Risk of Lung Cancer Death under Different Scenarios of ^{239}Pu Inhalation. *Radiatsiya i risk* = Radiation and Risk. 2015;24;3:59–69. (In Russian).
- Khokhryakov V.F. «Doses – 1999, 2000» Consequent Development of Plutonium Dosimetry for «Mayak» Personnel. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Journal of Radiation Safety Issues. 2004;1:71–82. (In Russian).
- Khokhryakov V.F., Kudryavtseva T.I., Shevkunov V.A. The Risk of Plutonium and Americium Entering the Body of Workers of a Radiochemical Plant through Injured Skin. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. 1994;77;6:445–448. (In Russian).
- Molokanov A., Kukhta B., Galushkin B. Calculation of Internal Dose and Possible Limits for Intakes of Radionuclides in Case of Plutonium Wounds. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;6:27–37. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-6-27-37. (In Russian).
- Grachev M.I., Salenko Yu.A., Abramov Yu.V., Frolov G.P., Klochkov V.N., Kukhta B.A. Operational Values of Radioactive Skin Contamination in the Case of Radiological Accident. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;3:20–26. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-20-26 (In Russian).
- Frolov G.P., Salenko Yu.A., Grachev M.I., Galstyan I.A., Klochkov V.N. Decontamination of Victims in the Event of a Radiation Accident at the Stages of Provision Medical Care. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;3:19–28. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-19-28 (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: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

Ю.С. Бельских, Н.К. Шандала, А.В. Титов, Д.В. Исаев, М.П. Семенова,
В.А. Серегин, Т.А. Дороньева, Ю.В. Гущина, А.А. Филонова

РАДИАЦИОННАЯ ОБСТАНОВКА В РАЙОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ РУДНИКА № 2 ЛЕРМОНТОВСКОГО ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ «АЛМАЗ»

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

Контактное лицо: Юрий Сергеевич Бельских, e-mail: yourbelk@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ современной радиационной обстановки на территории в районе рудника № 2 Лермонтовского производственного объединения «Алмаз» после проведения рекультивации.

Материал и методы: При радиационном обследовании для измерения мощности амбиентного эквивалента дозы использовался метод пешеходной гамма-съемки с помощью портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М».

Для исследования удельной активности радионуклидов в грунте проводился отбор проб почвы. Активность гамма-излучающих радионуклидов измерялась на стационарном гамма-спектрометре фирмы CANBERRA. Измерение активности ^{210}Po и ^{210}Pb проводилось на радиометрической установке УМФ-2000 после их радиохимического выделения.

Кратковременные измерения ЭРОА радона проводились аэрозольным альфа-радиометром РАА-20П2 «Поиск».

Результаты: После рекультивации на всех отвалах, за исключением локальных участков в районе штолен №№ 9, 10 и 11, мощность амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения не превышает 0,5 мкЗв/ч.

На территории в районе штольни № 9 мощность амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения достигает значений 0,55 мкЗв/ч, в районе штольни № 10 – 5 мкЗв/ч и более, а в районе штольни № 11 – до 0,9 мкЗв/ч.

На территориях в районе всех штолен, кроме штольни № 11, почва не относится к твердым радиоактивным отходам. На небольшом участке в районе штольни № 11 содержание радионуклидов в почве превышает критерии отнесения к твердым радиоактивным отходам.

ЭРОА радона на исследованной территории в основном не превышала 30 Бк/м³. Повышенные уровни – до 200 Бк/м³ – наблюдались на территории отвалов штолен, устья которых не полностью изолированы (штольни №№ 6, 7, 10). Причем непосредственно у устья штольни № 10 значения ЭРОА радона достигали значений 65000±11000 Бк/м³.

Заключение: В настоящее время в районе всех штолен, за исключением штолен № 10 и № 11, радиационная обстановка удовлетворяет требованиям, установленным в проекте по рекультивации в соответствии с «Санитарными правилами ликвидации, консервации и перепрофилирования предприятий по добыче и переработке радиоактивных руд», и пребывание на этих территориях не представляет опасности для населения.

Ключевые слова: гамма-излучение, естественные радионуклиды, отвалы, предприятие по добыче и переработке урановых руд, радиационное обследование, рекультивация

Для цитирования: Бельских Ю.С., Шандала Н.К., Титов А.В., Исаев Д.В., Семенова М.П., Серегин В.А., Дороньева Т.А., Гущина Ю.В., Филонова А.А. Радиационная обстановка в районе расположения рудника № 2 Лермонтовского производственного объединения «Алмаз» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 21–25. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-21-25

Yu.S. Belskikh, N.K. Shandala, A.V. Titov, D.V. Isaev, M.P. Semenova,
V.A. Seregin, T.A. Doroneva, Yu.V. Gushchina, A.A. Filonova

Current Radiation Situation at the Remedied Dumps of Mine No. 2 of the Lermontov Production Association Almaz

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

Contact person: Yu.S. Belskikh, e-mail: yourbelk@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Assessment of the current radiation situation around dumps of mine No. 2 of the Lermontov Production Association Almaz after remediation.

Material and methods: The methods of pedestrian gamma survey using the portable spectrometric complex MKS-01A “Multirad-M”.

Soil sampling was used to measure radionuclide specific activities. Activities of gamma emitting radionuclides were measured by a stationary gamma spectrometer of the CANBERRA Company. Activities of ^{210}Po and ^{210}Pb following radiochemical separation of these radionuclides were measured using the radiometric installation UMF-2000.

Short-term measurements of radon EEC were carried out with aerosol alpha-radiometer RAA-20P2 Poisk.

Results: After remediation, gamma ambient dose equivalent rate does not exceed 0,5 $\mu\text{Sv/h}$ at all dumps, with the exception of local areas around tunnels No. 9, 10 and 11.

In the area around tunnel No. 9, gamma ambient dose equivalent rate reaches 0,55 $\mu\text{Sv/h}$, in the area of tunnel No. 10–5 $\mu\text{Sv/h}$ and higher, and in the area of tunnel No. 11 – up to 0,9 $\mu\text{Sv/h}$.

In the areas around all tunnels, except for tunnel No.11, soil does not belong to solid radioactive waste. In a small area near tunnel No. 11, the content of radionuclides in the soil exceeds the criteria for classifying as solid radioactive waste.

Radon EEC in the surveyed area generally did not exceed 30 Bq/m³. Increased values up to 200 Bq/m³ were registered in the area of tunnel dumps, the mouths of which were not fully isolated (tunnels No. 6, 7 and 10). Moreover, directly at the mouth of tunnel No. 10, radon EEC values reached 65000±11000 Bq/m³.

Conclusions: At all surveyed remedied dumps, except for dumps of tunnels No. 10 and 11, the radiation situation in some areas does not meet the requirements established in the remediation project in accordance with the "Health Care Rules for the Closure, Conservation and Conversion of Enterprises for the Mining and Milling Radioactive Ores" and stay in these territories does not pose a hazard to the population.

Keywords: gamma radiation, natural radionuclides, dumps, uranium mining and milling facility, radiation survey, remediation

For citation: Belskikh YuS, Shandala NK, Titov AV, Isaev DV, Semenova MP, Seregin VA, Doroneva TA, Gushchina YuV, Filonova AA. Current Radiation Situation at the Remedied Dumps of Mine No. 2 of the Lermontov Production Association Almaz. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):21–25. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-21-25

Введение

Геолого-разведочные работы на Быкогорском урановом месторождении проводились в 1949–1953 гг. вскрытием разведочных штолен на различных горизонтах. У устья штолен были отсыпаны отвалы горнорудной массы без разделения на пустую породу и забалансовую руду [1].

Штольни пройдены на четырех горизонтах. Основной выдачной штольной была штольня № 11.

Добыча урановой руды на руднике № 2 (гора Бык) началась в 1954 г. В первые годы месторождение разрабатывалось методом выемки горизонтальных слоев с закладкой, а с 1958 г. была применена система с магазинированием руды.

С 1961 по 1965 гг. забалансовая руда, складываемая ранее у устьев штолен, была вывезена к штольне № 11 и переработана на опытной установке траншейным выщелачиванием. Положительные результаты, полученные на траншейной установке, послужили основанием для организации процесса кучного выщелачивания забалансовых руд, выдаваемых на поверхность от горнопроходческих работ. Площадка для кучного выщелачивания также располагалась в долине балки у штольни № 11. Внизу под отвалами были созданы пруды-накопители.

Кучное выщелачивание урана и подземное выщелачивание без разрушения скального массива проводились на руднике с 1966 г. [1] Было переработано 244 тыс. тонн горнорудной массы¹.

Рудник № 2 был закрыт в 1991 г.

Работы по ликвидации рудника № 2 выполнялись до 1994 г. [2]. В 1997–2009 гг. были проведены дополнительные работы по поддержанию в безопасном состоянии отвалов породы ликвидированных и законсервированных штолен. Однако из-за ограниченности финансирования они не были реализованы полностью.

По данным на 2011 г., на территории рудника № 2 имелось:

- 20 окончательно незакрытых горных выработок (устья штолен, стволы шахт и вентиляционные стволы);
- 13 отвалов горных пород, приуроченных к устьям штолен, общей площадью 33,41 га, с превышением гамма-фона;
- 1 источник подземных вод, вытекающий из горной выработки (штольня № 9);
- 2 пруда кучного выщелачивания в районе штольни № 11^{2,3}.

¹ Шахтерская энциклопедия. Лермонтовский рудник № 2. http://miningwiki.ru/wiki/Лермонтовский_рудник_№2.

² Проектная документация. Раздел 8. Перечень мероприятий по охране окружающей среды. Книга 1. Рудник №1 (г. Бештау), рудник №2 (г. Бык), хвостохранилище ГМЗ. Перечень мероприятий по охране окружающей среды в период

Отвалы штолен рудника № 2 за прошедшие с момента закрытия предприятия годы заросли травой, кустарником и древесной растительностью. Большинство отвалов уже являются опорной частью склонов. В то же время отвалы, расположенные на крутых склонах, подвержены осыпаниям, либо подмыву паводковыми водами.

По данным работы, в 2000 г. мощность дозы гамма-излучения на отвалах в основном колеблется в пределах 0,16–0,26 мкГр/ч и только на отдельных локальных участках достигает значений 0,6 мкГр/ч [3].

Работы по дополнительной рекультивации объектов ЛПО «Алмаз» были включены в Федеральную целевую программу (ФЦП) «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2008 год и на период до 2015 года» в качестве одной из приоритетных задач отдельным пунктом («Рекультивация хвостохранилища, объектов гидрометаллургического завода и урановых рудников № 1 и № 2, включая проектно-изыскательские работы бывшего госпредприятия «Алмаз» (г. Лермонтов, Ставропольский край)»)^{4,5}.

Рекультивация отвалов рудника № 2 проводилась в соответствии с требованиями СП ЛКП-91⁶.

Комплекс работ по рекультивации рудника № 2 включал:

- подготовительные работы;
- ликвидацию существующих зданий и сооружений;
- рекультивацию приштольневых отвалов и загрязненных территорий;
- закрытие горных выработок, выходящих на земную поверхность.

Предусматривалось выполаживание крутых откосов, укрепление участков, подверженных водной эрозии, и закрытие поверхности отвалов.

Целью настоящей статьи является оценка радиационной обстановки на территории рудника в настоящее время.

выполнения рекультивационных работ. Ц-ОД/ИФ02-10-11/09-ООС1. Том 8.1. 2011.

³ Заключение экспертной комиссии государственной экологической экспертизы проектной документации «Рекультивация хвостохранилища ГМЗ и урановых рудников №1 и №2 бывшего предприятия «Алмаз» (г. Лермонтов, Ставропольский край)», г. Ставрополь, май 2013 г.

⁴ ФГУП «РосРАО»: Проекты реабилитации загрязненных территорий. Атомная энергия 2.0. URL: <http://www.atomic-energy.ru/articles/2012/08/17/35351> (дата обращения 01.02.2021)

⁵ Концепция федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2008 год и на период до 2015 года». Утверждена Распоряжением Правительства Российской Федерации от 19 апреля 2007 г. № 484-р.

⁶ СП ЛКП-91. Санитарные правила ликвидации, консервации и перепрофилирования предприятий по добыче и переработке радиоактивных руд. МЗ СССР. 1991 г.

Материал и методы

В процессе исследований в 2019–2021 гг. были выполнены измерения следующих параметров радиационной обстановки:

- мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД ГИ) на высоте 1 м от поверхности почвы;
- удельной активности (УА) радионуклидов в поверхностном 10 см слое почвы;
- кратковременные измерения эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона.

Для измерения значений МАЭД ГИ применялся метод непрерывной пешеходной гамма-съемки с помощью портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М» (Россия) и дозиметра-радиометра «МКС-АТ6101с» (Россия) с привязкой к географическим координатам с использованием глобальной навигационной системы GPS. Диапазон регистрируемых энергий гамма-излучения МКС-01А «Мультирад-М» с блоком детектирования БДКС-63-01А и «МКС-АТ6101с» с блоком детектирования БДГК-11М составляет от 0,04 до 3 МэВ. Предел допустимой основной относительной погрешности измерений в диапазоне МАЭД ГИ – от 0,03 до 2,0 мкЗв/ч, составляет не более 20–25 %.

Измерение удельной активности ^{238}U , ^{235}U , ^{226}Ra , ^{232}Th , ^{210}Pb , ^{137}Cs и ^{40}K в пробах объектов окружающей среды проводилось на гамма-спектрометре с полупроводниковым блоком детектирования BE5030 фирмы CANBERRA (США). Для установления равновесия между материнскими и дочерними радионуклидами счетные образцы выдерживались в герметичной ёмкости в течение 1 мес.

Измерение удельной активности ^{210}Po и ^{210}Pb проводилось на альфа-бета радиометре УМФ-2000 после их радиохимического выделения из проб в соответствии с МУК 4.3.051–2011⁷.

Кратковременные измерения ЭРОА радона проводились аэрозольным альфа-радиометром РАА-20П2 «Поиск».

Характеристика обследуемой территории

Горный отвод бывшего рудника № 2 (гора Бык) находится у посёлка Быкогорка Предгорного района Ставропольского края. Территория горного отвода охватывает гору Бык (рис. 1).



Рис. 1. Территория в районе рудника № 2 с номерами штолен
Fig. 1. Area around mine No. 2 with the tunnel numbers

⁷ МУК 4.3.051–2011. «Свинец-210 и полоний -210. Определение удельной активности в пробах почвы, растительности и пищевых продуктах после электролитического осаждения на никелевом диске».

Рельеф участка гористый с отметками от 435,4 м (устье штольни № 9) до 817,4 (вершина горы Бык). Поверхность горы покрыта степным разнотравьем и частично залесена. Имеются скальные выходы коренных пород. Междугорья расчленены системой балок, по которым периодически проходят временные водотоки. Постоянные водотоки на территории отсутствуют.

На юге и юго-западе от рудника расположен посёлок Быкогорка, а на юго-востоке – бывшая промышленная зона ликвидированного рудника, используемая ныне в частном порядке как производственная база⁸ (см. рис.1).

Большинство штолен и отвалов расположено на западных и юго-западных склонах горы Бык, в непосредственной близости к посёлку Быкогорка.

Территория в районе штолен № 11м № 11бис используется для заготовки сена и выращивания сельхозпродукции (подсолнуха).

В районе штолен № 11м № 11бис расположены два пруда, образовавшихся при проведении кучного выщелачивания, вода из которых не используется населением, но в период ливневых дождей при переполнении прудов может по склону поступать на близлежащие территории.

В проекте рекультивации фоновое значение гамма-излучения принято равным 0,2 мкЗв/ч.

По нашим данным, фоновые значения МАЭД ГИ на рассматриваемой территории варьируют в пределах от 0,1 мкЗв/ч на равнинной территории, до 0,23 мкЗв/ч в горной части местности.

Результаты и обсуждение

Современное состояние устьев штолен

Устья штолен №№ 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 12, 13, 14 ликвидированы.

Как видно из рис. 2, в устьях штолен №№ 6, 7, 9, 10 и 15 имеются отверстия.



Рис. 2. Устья штолен
Fig. 2. The tunnel mouths

⁸ Проектная документация. Раздел 7 «Проект организации работ по рекультивации». Часть 1 «Рудник № 1 (г. Бештау). Рекультивация приштольневых отвалов, изоляция устьев горных выработок, выходящих на земную поверхность». Рекультивация хвостохранилища ГМЗ и урановых рудников № 1 и № 2 бывшего госпредприятия «Алмаз» (г. Лермонтов, Ставропольский край). Официальный государственный сайт www.zakupki.gov.ru.

Из устья штольни № 9 вытекает шахтная вода, поступающая в пруд фермерского хозяйства. Из устья штольни № 15 также вытекает вода, распространяющаяся вниз по склону.

Радикационная обстановка

На рис. 3 показаны обследованные территории с указанием значений МАЭД ГИ.

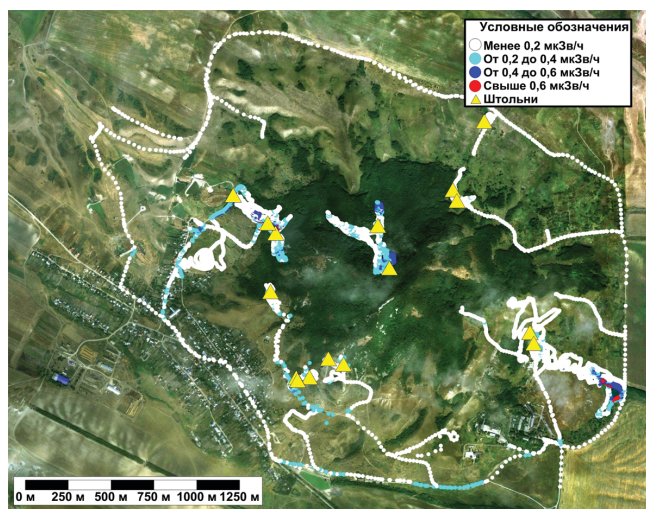


Рис. 3. Обследованные территории на руднике № 2
Fig. 3. Surveyed areas of mine No.2

Результаты измерения МАЭД ГИ в районе штолен представлены на рис. 4 и в табл. 1–2.

Максимальные уровни МАЭД ГИ имеют место у устья штольни № 10. Как видно из табл. 2, удельные активности радионуклидов в почве у штольни № 10 существенно не отличаются от соответствующих величин на других территориях. В то же время у штольни № 10

Таблица 1

Мощность амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения в районе штолен
Gamma ambient equivalent dose rate in the area around the tunnels

Место измерения	Максимальное значение МАЭД ГИ, мкЗв/ч	ЭРОА района, Бк/м ³
Штольня 1	0,45	14±6
Штольня 2	0,5	7±3
Штольня 3	0,22	4±3
Штольня 4	0,34	2±1
Штольня 5	0,32	2±1
Штольни 6 и 7	0,31	165±30
Штольня 8	0,43	27±10
Штольня 9	0,55	3±3
Штольня 10	более 5,0	65000±11000 у устья 200±25 на отвале
Штольни 11 и 11бис: отвал загрязненный участок	0,4	7±3
	0,9	—
Штольня 12	0,16	5±3
Штольня 13	0,24	10±3
Штольня 14	0,5	26±11
Штольня 15	0,2	2±1
Поселок Быкогорка	0,15	—
Место выпаса скота	0,17	—

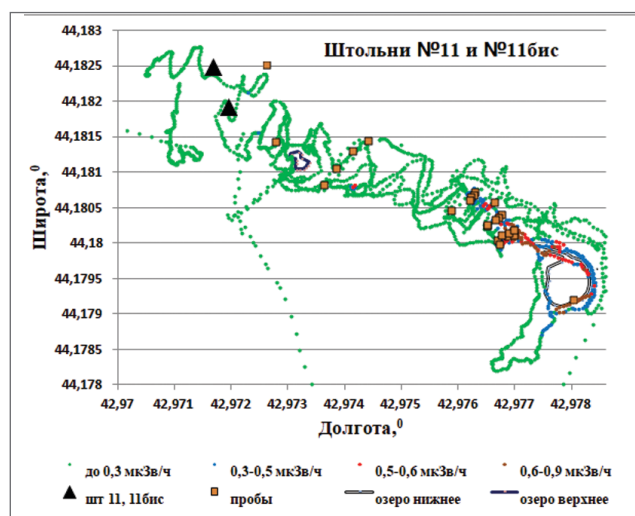
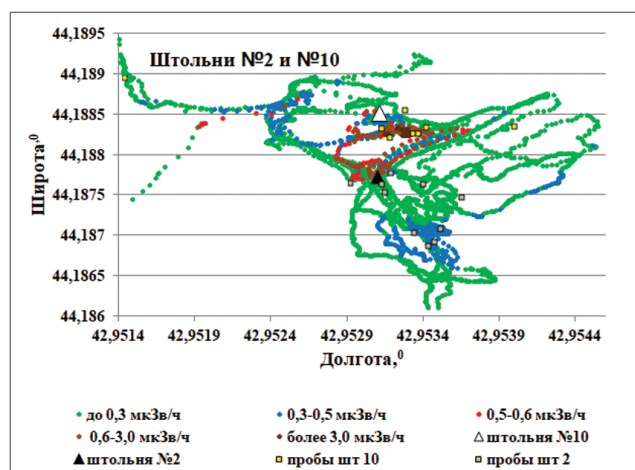
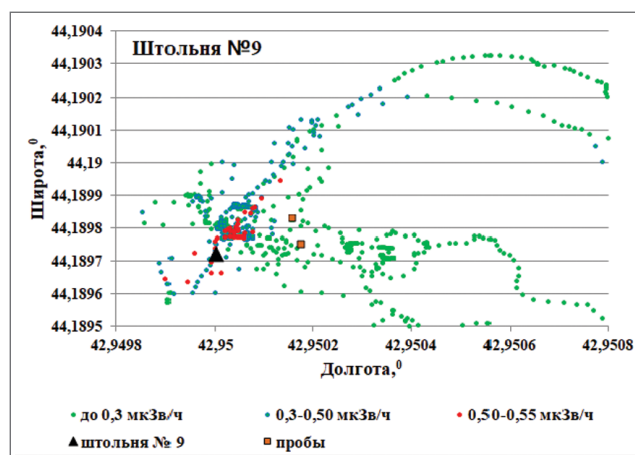


Рис. 4. Результаты гамма-съемки на территории у штолен
Fig. 4. Data of gamma-survey in the area around the tunnels

уровни МАЭД ГИ более чем на порядок выше. Высокие уровни МАЭД ГИ у устья штольни № 10 обусловлены излучением короткоживущих дочерних радионуклидов радона, поступающего из отверстий в устье штольни. Выход радона зависит от метеорологических условий. В период интенсивного потока воздуха из отверстий у устья штольни № 10, и соответственно радона, ЭРОА радона в районе устья достигала значений 65000±11000 Бк/м³ и существенно отличалась от значений ЭРОА на отвале (200±25 Бк/м³).

Максимальные значения МАЭД ГИ в районе штольни № 11 достигают 0,9 мкЗв/ч. Они регистрировались на территории, загрязненной водой из ручья, вытекающего из-

Таблица 2

Удельная активность радионуклидов в почве в районе штолен рудника № 2

Radionuclide specific activities in soil around the tunnels of mine No. 2

Место отбора	Удельная активность, Бк/кг							Соответствие критериям для отнесения к ТРО
	²³⁸ U	²²⁶ Ra	²³⁵ U	²¹⁰ Pb	²³² Th	²¹⁰ Po	⁴⁰ K	
Штольня №10	33–250	21–480	1,9–26	36–660	19–69	40–720	350–750	0,06–0,25
Штольня №2	45–240	64–345	4,1–21	110–405	26–124	52–450	340–960	0,09–0,23
Штольня №11	18–47400	16–1400	1,4–2010	16–3100	18–1670	18–3400	290–810	0,03–5,2
Остальные штольни	67–230	20–230	1,0–16	16–260	18–64	40–220	280–560	0,05–0,15

под склона в основном в период дождей. Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что почва на этом участке относится к ТРО⁹. На остальной территории у штольни № 11 радиационная обстановка не отличается от фоновой.

На остальных отвалах критерии рекультивации по МАЭД ГИ выполняются.

В районе поселка Быкогорка, на территории, обращенной к горе Бык и используемой для выпаса коров и овец, и на территории самого поселка значения МАЭД ГИ также не отличаются от фоновых значений.

Заключение

Обследование, проведенное в 2019–2021 гг. на территории рудника № 2, показало, что:

1. Не все устья штолен изолированы. Имеются отверстия в устьях штолен №№ 6, 7, 9, 10 и 15. Рядом с устьем штольни № 10 имеется отверстие. Все отверстия имеют небольшую площадь, и через них проникновение человека в горные выработки невозможно. Однако они являются дополнительными источниками выхода радона в атмосферу.
2. Радиационная обстановка в целом удовлетворительная, принятые в проекте рекультивации критерии на

⁹ Постановление Правительства РФ от 19 октября 2012 г. N 1069 "О критериях отнесения твердых, жидких и газообразных отходов к радиоактивным отходам, критериях отнесения радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам и к удаляемым радиоактивным отходам и критериях классификации удаляемых радиоактивных отходов".

большинстве отвалов выполняются. Значения МАЭД ГИ на отвалах не превышают 0,6 мкЗв/ч. Исключение составляют территории в районе штолен №№ 10 и 11. У устья штольни № 10 значения МАЭД ГИ достигают 5 мкЗв/ч. Повышенные уровни обусловлены гамма-излучающими дочерними радионуклидами радона, выходящими из устья штольни.

Непосредственно на территории отвала штольни № 11 значения МАЭД ГИ не превышают 0,3 мкЗв/ч. Но в районе штольни имеются загрязненные участки, на которых МАЭД ГИ достигает 0,9 мкЗв/ч. Загрязнение территории связано с выносом радионуклидов с водой ручья, вытекающего из-под склона горы в период дождей.

3. На всех отвалах почва не относится к твердым радиоактивным отходам. На загрязненном участке в районе штольни № 11 критерии отнесения к ТРО превышаются до 5 раз.
4. Значения ЭРОА радона на территории отвалов не превышают фоновые значения. Высокие значения ЭРОА радона имеют место непосредственно у неизолированных штолен.
5. На территории поселка Быкогорка и на территории, используемой для выпаса коров и овец, значения МАЭД ГИ не превышают 0,2 мкЗв/ч.
6. Нахождение населения на территории в районе штолен, за исключением штолен № 10 и № 11, не представляет угрозы для здоровья.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Нестеров Ю.В., Петрухин Н.П. Создание и развитие минерально-сырьевой базы отечественной атомной отрасли. М., 2017.
2. Boitsov A.V., Komarov A.V., Nikolsky A.L. Environmental Impact of Uranium Mining and Milling in the Russian Federation 165-175 // Developments in Uranium Resources, Production, Demand and the Environment: Proceedings of a Technical Committee Meeting. Vienna, 15-18 June, 1999. IAEA, Vienna, 2004. IAEA-TECDOC-1425.
3. Евстратов Е.В., Агапов А.М., Лавров Н.П., Большов Л.А., Линге И.И. Проблемы ядерного наследия и пути их решения. Т.1. М.: ОАО «Энергопроманалитика», 2012. 356 с.

REFERECES

1. Nesterov Yu.V., Petrukhin N.P. Creation and Development of the Mineral Resource Base of the Russian Nuclear Industry. Moscow Publ., 2017 (In Russ.).
2. Boitsov A.V., Komarov A.V., Nikolsky A.L. Environmental Impact of Uranium Mining and Milling in the Russian Federation 165-175 // Developments in Uranium Resources, Production, Demand and the Environment: Proceedings of a Technical Committee Meeting. Vienna, 15-18 June, 1999. IAEA, Vienna, 2004. IAEA-TECDOC-1425.
3. Yevstratov Ye.V., Agapov A.M., Laverov N.P., Bolshov L.A., Linge I.I. Problemy Yadernogo Naslediya i Puti ikh Resheniya = Nuclear Legacy Problems and Ways to Solve Them. V.1. Moscow, Energopromanalitika Publ., 2012. 356 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: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

В.Ю. Соловьев, Е.А. Гудков

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОСТРЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ НА РАННЕМ ЭТАПЕ

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

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Соловьев, e-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование прогностической ценности информации о концентрациях нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови пострадавших в радиационных авариях в первые (со 2 по 9) сутки после облучения для прогноза степени тяжести острого радиационного поражения.

Материал и методы: Использованы данные о пострadiационной динамике концентраций лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС 1986 г. из базы данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В качестве метода исследования применен корреляционный анализ.

Результаты: Вследствие того, что в период со 2-го по 9-й день после облучения концентрация лимфоцитов в периферической крови существенно не меняется, а концентрация нейтрофилов имеет стойкую тенденцию к снижению в диапазоне доз более 2 Гр, в дополнение к широко распространенному лимфоцитарному тесту предложены другие операционные характеристики для анализа зависимости от дозы: средняя относительная скорость снижения концентраций нейтрофилов (нейтрофильный тест) и отношение концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR-тест) в периферической крови. Исследованы результаты изолированного и комбинированного использования предложенных тестов. В качестве анализируемых параметров рассмотрены средняя концентрация лимфоцитов на 2–4 сут после облучения и средние относительные скорости убывания концентраций нейтрофилов и соотношения концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) в периферической крови пострадавших. Оценки показывают, что в диапазоне доз до 8 Гр при изолированном использовании тестов наибольшей точностью обладает нейтрофильный тест ($\sigma = 1,16$ Гр) по сравнению с лимфоцитарным тестом ($\sigma = 1,42$ Гр) и NLR-тестом ($\sigma = 1,31$ Гр). Предложен алгоритм использования т.н. комбинированного теста, представляющего собой функциональную суперпозицию данных о пострadiационной динамике концентрации лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови в период со 2 по 9 дни после облучения, дающий более высокую точности прогноза оценки дозы ($\sigma = 0,9$ Гр).

Заключение: Комбинированный тест обладает более высокой прогностической ценностью при оценке степени тяжести острого радиационного поражения по сравнению с изолированными лимфоцитарным, нейтрофильным и NLR-тестами.

Ключевые слова: радиационная авария, ионизирующее излучение, дозиметрия, острая лучевая болезнь, лимфоциты, нейтрофилы

Для цитирования: Соловьев В.Ю., Гудков Е.А. Использование результатов гематологических тестов для прогнозирования степени тяжести острых лучевых поражений на раннем этапе // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 26–29. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-26-29

V.Yu. Soloviev, E.A. Gudkov

Application of Hematological Test Results for Severity Assessment of Acute Radiation Injury on Early Stages

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

Contact person: V.Yu. Soloviev, e-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Investigation of the predictive value of information on the concentrations of neutrophils and lymphocytes in the peripheral blood of victims of radiation accidents in the first days (2 to 9) after exposure to predict the severity of acute radiation injury.

Material and methods: Data on the post-radiation dynamics of the concentrations of lymphocytes and neutrophils in the peripheral blood of victims of the accident at the Chernobyl nuclear power plant in 1986 from the database on acute radiation injuries to humans of the A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center was used. Correlation analysis was used as a research method.

Results: Due to the fact that in the period from the 2nd to the 9th day after irradiation, the concentration of lymphocytes in the peripheral blood does not change significantly, and the concentration of neutrophils has a persistent tendency to decrease in the dose range of more than 2 Gy, in addition to the widespread lymphocyte test, operative characteristics for dose-response analysis such as average relative rates of decline in neutrophil concentrations (neutrophil test) and the ratio of neutrophil to lymphocyte concentrations (NLR test) in peripheral blood were proposed. The results of the isolated use of the proposed tests are investigated. The analyzed parameters were the average concentration of lymphocytes on days 2–4 after irradiation and the average relative rates of decrease in the concentration of neutrophils and the ratio of the concentrations of neutrophils to lymphocytes (NLR) in the peripheral blood of the victims. Estimates show that the neutrophil test ($\sigma = 1.16$ Gy) has the highest accuracy in the dose range up to 8 Gy with the isolated use of tests compared to the lymphocyte test ($\sigma = 1.42$ Gy) and the NLR test ($\sigma = 1.31$ Gy). An algorithm for using the so-called combined test, which is a functional superposition of data on the post-radiation dynamics of the concentration of lymphocytes and neutrophils in peripheral blood in the period from 2 to 9 days after irradiation, which gives a higher predictive accuracy of the dose estimate ($\sigma = 0.9$ Gy).

Conclusion: The proposed combined test has a higher predictive value in assessing the severity of acute radiation injury compared with the use of isolated lymphocytic, neutrophilic and NLR tests in clinical practice.

Keywords: radiation accident, ionizing radiation, radiation dosimetry, acute radiation syndrome, lymphocytes, neutrophils

For citation: Soloviev VYu, Gudkov EA. Application of Hematological Test Results for Severity Assessment of Acute Radiation Injury on Early Stages. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):26–29. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-26-29

Введение

При радиационных инцидентах с большим числом пострадавших при отсутствии индивидуальных дозиметров в первые часы после инцидента практически единственным источником информации о степени тяжести радиационного поражения является информация об условиях облучения и времени развития рвоты [1, 2]. В последующие дни прогноз может быть уточнен с использованием других клинических признаков радиационного поражения, в частности, данных о пострадационной динамике изменения концентрации лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

Методы ранней диагностики степени тяжести острой лучевой болезни (ОЛБ) имеют меньшую точность по сравнению с технически сложными методами клинкорadiологического обследования, доступными только в специализированных медицинских центрах. Тем не менее, при необходимости постановки диагноза для большого числа пострадавших в условиях крупномасштабных радиационных аварий и ограниченности клинкорadiологических ресурсов подобные методы могут быть значимым источником информации о степени тяжести радиационного поражения.

Лимфоцитарный тест, благодаря его относительной простоте, доступности и информативности получил наиболее широкое использование в наборе методов биологической дозиметрии [1, 3–5]. Достаточно хорошо известно, что после кратковременного острого облучения средняя концентрация лимфоцитов в периферической крови после резкого уменьшения в первые сутки остается более-менее постоянной в течение последующих нескольких суток [6]. Значимая корреляция между дозой облучения и средней концентрацией лимфоцитов в периферической крови в первые дни после облучения позволяет использовать данные стандартного гематологического анализа для оценки степени тяжести ОЛБ. В то же время, пострадационная динамика нейтрофилов периферической крови после характерного нейтрофильного выброса в первые двое суток после облучения имеет стойкую тенденцию к снижению на 2–9 сут, т.н. первичное опустошение. Естественно, в этот интервал времени из-за примерного постоянства концентрации лимфоцитов отношение концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (т.н. NLR-отношение) также снижается [7].

Данное исследование посвящено разработке инновационного комплексного подхода к оценке степени тяжести лучевого поражения, сочетающего в себе совокупное использование данных о концентрации лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови в ранний период после облучения с целью повышения точности прогноза.

Материал и методы

Данные ежедневных гематологических анализов для исследования взяты из базы данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России [6]. В качестве метода исследования применен корреляционный анализ. В исследование включены клинкорadiометрические данные о пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г. (96 чел), из них с дозой облучения, не превышающей 8 Гр, – 80 чел.

Результаты и обсуждение

Рассмотрим отдельно динамику изменения концентрации нейтрофилов в периферической крови после облучения на примере нескольких пациентов № 1098 (2,0 Гр), № 1054 (3,6 Гр), № 1005 (5,2 Гр) и № 1022 (7,1 Гр) [6], рис. 1. Из данного примера можно отметить, что скорость убывания концентрации нейтрофилов более-менее постоянна на участке пострадационной динамики, соответствующем 2–9 сут после облучения. В связи с этим определенный практический интерес представляет исследование корреляции с дозой средней скорости изменения концентрации в период т.н. первичного опустошения пула нейтрофилов в периферической крови [6].

Переходя к относительным единицам, можно рассматривать среднюю относительную скорость изменения концентрации нейтрофилов и соотношение концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) в одной и той же шкале. Так, в формализованном выражении (1), переход к относительным единицам убывания величины X (концентрация нейтрофилов $C_{neutr} \cdot 10^9$ кл/л, для нейтрофильного теста либо параметр $NLR = C_{neutr} / C_{lymph}$ для NLR-теста) во временном интервале со 2-го по 9-е сут после облучения представляется как

$$X' = -\frac{a}{X(t_0)}, \quad (1)$$

где t_0 – день первого измерения величины X на рассматриваемом временном участке; $X(t_0)$ – значение величины X в момент времени t_0 ; a – коэффициент наклона, определяющийся методом наименьших квадратов (2):

$$a = \frac{N \cdot \sum X(t_i) \cdot t_i - \sum X(t_i) \cdot \sum t_i}{N \cdot \sum t_i^2 - (\sum t_i)^2}, \quad t_i = t_0 \dots t_n, \quad (2)$$

где t_n – день последнего измерения величины X на рассматриваемом временном участке¹, $N = t_n - t_0 + 1$ – число измерений в заданном временном диапазоне.

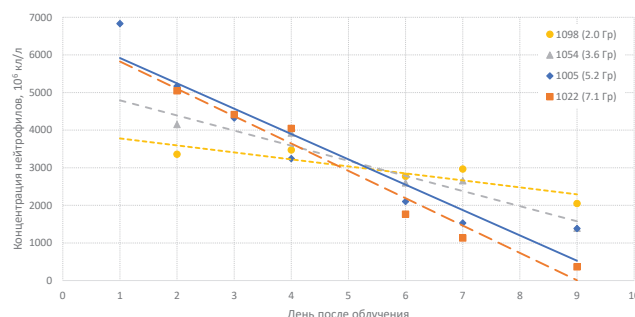


Рис. 1. Пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови в первые дни после облучения (на примере пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г., №№ 1005, 1022, 1054, 1098 [6]). Маркерами показаны истинные данные, линиями – наблюдаемый тренд

Fig. 1. Post-irradiation dynamics of the concentration of neutrophils in peripheral blood in the first days after irradiation (example given is data on 1986 Chernobyl accident victims, patients №№ 1005, 1022, 1054, 1098 [6]). Markers show the real data, and lines show the linear approximation

¹ В большинстве случаев для рассматриваемого материала t_0, t_n соответствуют границам участка, т.е. $t_0 = 2$ и $t_n = 9$.

Рассматривая корреляционную зависимость дозы, оцененной кариологическим методом, от средних относительных скоростей убывания концентрации нейтрофилов в периферической крови и показателя NLR (рис. 2, 3, соответственно), можно использовать модельную аппроксимацию зависимости линейной функцией.

На практике не всегда имеется возможность наблюдать за пострадавшими в течение нескольких дней после облучения, и использование нейтрофильного и NLR-теста проблематично из-за существенного уменьшения точности прогноза всего лишь по данным двух или нескольких точек в диапазоне 2–9 дней после облучения. Однако если пациент находится в стационаре и анализы крови берутся ежедневно, то использование информации по динамике концентрации нейтрофилов в периферической крови оказывается более результативным по сравнению с лимфоцитарным тестом. Более того, наличие такой информации дает возможность её использования вместе с данными о концентрациях лимфоцитов в рамках т.н. комбинированного теста с целью повышения точности диагноза.

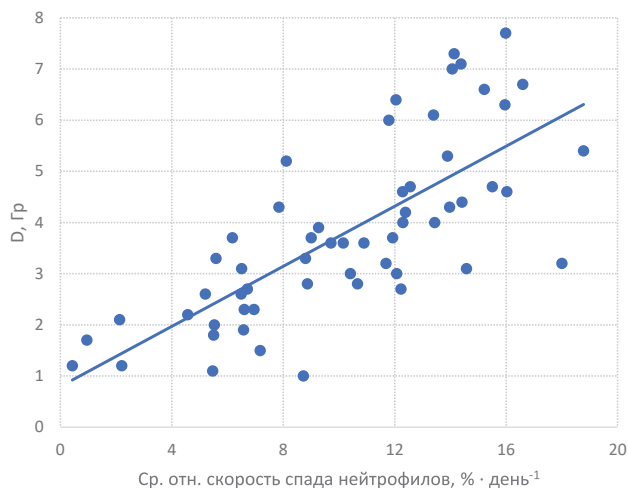


Рис. 2. Корреляция между кариологической дозой и средней относительной скоростью спада концентрации нейтрофилов в периферической крови для контингента пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г.

Fig. 2. Correlation between the cariologic dose and the mean relative peripheral blood neutrophil concentration decline rate for 1986 Chernobyl accident victims dataset

В табл. 1 приведены критериальные значения рассмотренных изолированных тестов для выделения группы с диагнозом ОЛБ тяжелой и крайне тяжелой степени

Таблица 1

Критериальные значения параметров для выделения пострадавших с III-IV степенью тяжести ОЛБ ($D > 4$ Гр)

Criterial values of parameters for the classification of patients with III-IV ARS severity degree ($D > 4$ Gy)

Параметр	Критериальное значение	Чувствительность	Специфичность
Средняя концентрация лимфоцитов за 2–4 сут, 10^9 кл/л	0,47	58 %	83 %
Средняя относительная скорость уменьшения концентрации нейтрофилов, $\% \cdot \text{день}^{-1}$	10,9 %	85 %	86 %
Средняя относительная скорость уменьшения NLR, $\% \cdot \text{день}^{-1}$	11,8 %	73 %	83 %

($D > 4$ Гр) и оценка чувствительности и специфичности в данной точке отсечки по данным анализа пострадавших при ЧАЭС 1986 г. В качестве исследуемого параметра для лимфоцитарного теста взят показатель средней за 2–4 сут после облучения концентрации лимфоцитов как имеющий наилучшую корреляцию с дозой для данного контингента пострадавших.

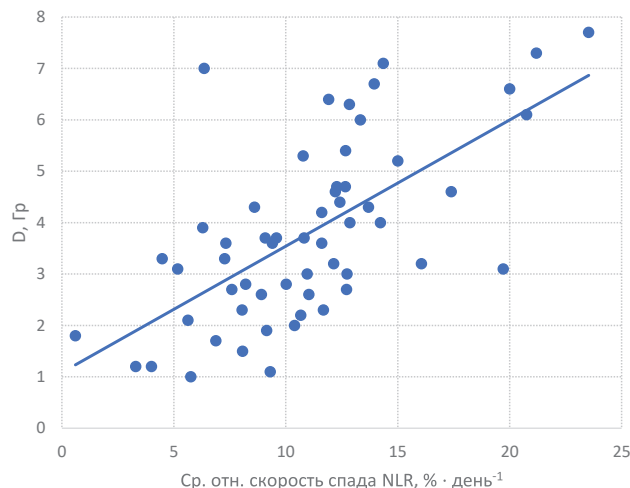


Рис. 3. Корреляция между кариологической дозой и средней относительной скоростью спада отношения концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) периферической крови для контингента пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г.

Fig. 3. Correlation between the cariologic dose and the mean relative peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) decline rate for 1986 Chernobyl accident victims dataset

Решая обратную задачу (прогнозирование дозы по значению рассматриваемого параметра) можно отметить, что в диапазоне доз до 8 Гр наилучшая корреляция с дозой ($R^2 = 0,55$) наблюдается для нейтрофильного теста по сравнению с лимфоцитарным ($R^2 = 0,32$) и NLR-тестом ($R^2 = 0,42$). В то же время, можно рассмотреть возможность использования комбинированного теста для оценки дозы, например, в виде выражения (3):

$$D_{comb} = k_0 + k_1 C_{lymph, 2-4} + k_2 NLR' + k_3 C'_{neutr} \quad (3)$$

где $C_{lymph, 2-4}$ – средняя концентрация лимфоцитов на 2–4 сутки после облучения, 10^9 кл/л; NLR' , C'_{neutr} – средняя относительная скорость спада показателя NLR , $\% \cdot \text{день}^{-1}$, и концентрации нейтрофилов C_{neutr} , $\% \cdot \text{день}^{-1}$, соответственно, полученные из формулы (1); k_0, k_1, k_2, k_3 – коэффициенты.

При значениях коэффициентов в формуле (3) $k_0 = 3,03$, $k_1 = -3,66$, $k_2 = 0,065$, $k_3 = 0,214$, в диапазоне доз до 8 Гр корреляция с дозой оказывается существенно более значимой ($R^2 = 0,73$) по сравнению с изолированными тестами.

На рис. 4 приведена область разброса прогностических значений оценки дозы с помощью предложенного комбинированного метода относительно кариологической дозы для диапазона доз до 8 Гр. Среднеквадратическая ошибка прогноза дозы для комбинированного теста составляет $\sigma = 0,9$ Гр, тогда как при изолированном применении тестов наблюдается большее отклонение от кариологической дозы: $\sigma = 1,42$ Гр для лимфоцитарного теста, $\sigma = 1,16$ Гр для нейтрофильного и $\sigma = 1,31$ Гр для NLR-теста. Кроме этого, изолированные лимфоцитарный и NLR-тесты имеют выраженную тенденцию давать завышенный прогноз в диапазоне доз до 3 Гр, и наоборот, занижение прогнозируемой дозы в диапазоне доз выше 5 Гр.

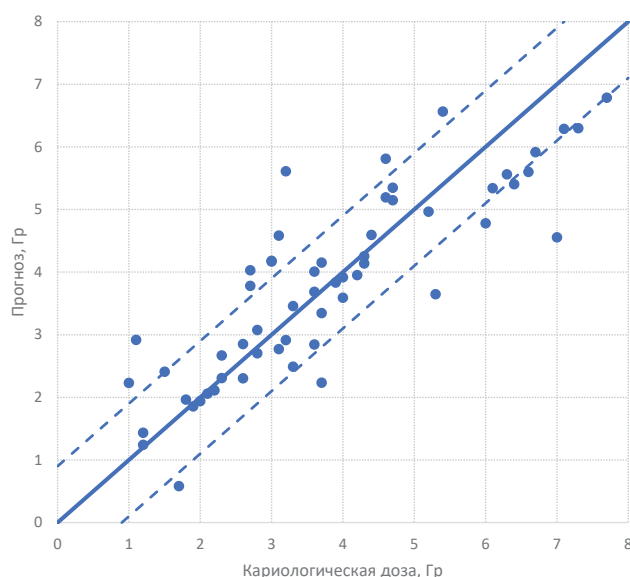


Рис. 4. Область разброса прогностических значений оценки дозы с помощью предложенного комбинированного метода относительно кариологической дозы. Сплошная диагональная линия соответствует «идеальному» прогнозу, штриховые линии – отклонение в $\pm\sigma$ ($\sigma = 0,9$ Гр)

Fig. 4. Deviation of the dose values estimated with the proposed combined method from the cariologic dose values. Solid diagonal line represents the “perfect” dose estimate, and dashed lines show the $\pm\sigma$ interval ($\sigma = 0,9$ Gy)

Заклучение

На материале данных ежедневных гематологических анализов пострадавших в радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г. из базы данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России рассмотрены вопросы прогностической ценности ранних гематологических предикторов облучения: лимфоцитарного, гранулоцитарного и NLR-тестов при их изолированном и комбинированном использовании. В качестве анализируемых параметров рассмотрены средняя концентрация лимфоцитов на 2–4 сут после облучения и средние относительные скорости убывания концентраций нейтрофилов и соотношения концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) в периферической крови пострадавших.

В диапазоне доз до 8 Гр при изолированном использовании тестов наибольшей точностью обладает нейтрофильный тест ($\sigma = 1,16$ Гр) по сравнению с лимфоцитарным тестом ($\sigma = 1,42$ Гр) и NLR-тестом ($\sigma = 1,31$ Гр). Применение комбинированного теста позволяет добиться более высокой точности прогноза ($\sigma = 0,9$ Гр), что указывает на его более высокие прогностические возможности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радиационные поражения человека // Радиационная медицина / Под ред. Ильина Л.А. М.: ИздАТ, 2001. Т.2. 432 с.
2. Соловьев В.Ю., Самойлов А.С., Лебедев А.О. и др. Использование информации о времени развития рвоты при первичной сортировке пострадавших в радиационных авариях // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021. № 1. С. 14–21. DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-1-14-21
3. Goans R.E., Holloway E.C., Berger M.E., Ricks R.C. Early Dose Assessment in Criticality Accidents // Health physics. 2001. V.81, No. 4. P. 446-449. DOI: 10.1097/00004032-200110000-00009.
4. Parker D.D., Parker J.C. Estimating Radiation Dose from Time to Emesis and Lymphocyte Depletion // Health Physics. 2007. V.93, No. 6. P. 701-704. DOI: 10.1097/01.HP.0000275289.45882.29.
5. Koenig K.L., Goans R.E., Hatchett R.J., et al. Medical Treatment of Radiological Casualties: Current Concepts // Annals of Emergency Medicine. 2005. V.45, No. 6. P. 643-652. DOI:10.1016/j.annemergmed.2005.01.020.
6. Acute Radiation Syndrome. Atlas. Eds. Samoilov A.S., Soloviev V.Yu. M.: SRC-FMBC, 2019. 232 p.
7. Goans R.E., Iddins C.J. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Triage Tool in Criticality Accidents // Health Physics. 2021. V.120, No. 4. P. 410-416. DOI: 10.1097/HP.0000000000001342.

REFERENCES

1. Radiation Injuries of Man. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Ed. Ilin L.A. Moscow, IZDAT Publ., 2001. V.2. 432 p. (In Russian).
2. Soloviev V.Yu., Samoilov A.S., Lebedev A.O., et al. Application of Time to Emesis Data for Primary Triage of Radiation Accident Victims. *Mediko-Biologicheskiye i Sotsialno-Psikhologicheskiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatstsiyakh* = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2021;1:14-7. DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-1-14-21 (In Russian).
3. Goans R.E., Holloway E.C., Berger M.E., Ricks R.C. Early Dose Assessment in Criticality Accidents. *Health Physics*. 2001;81;4:446-449. DOI: 10.1097/00004032-200110000-00009.
4. Parker D.D., Parker J.C. Estimating Radiation Dose from Time to Emesis and Lymphocyte Depletion. *Health Physics*. 2007;93;6:701-704. DOI: 10.1097/01.HP.0000275289.45882.29.
5. Koenig K.L., Goans R.E., Hatchett R.J. et al. Medical Treatment of Radiological Casualties: Current Concepts. *Annals of Emergency Medicine*. 2005;45;6:643-652. DOI:10.1016/j.annemergmed.2005.01.020.
6. Acute Radiation Syndrome. Atlas. Eds. Samoilov A.S., Soloviev V.Yu. M.: SRC-FMBC, 2019. 232 p.
7. Goans R.E., Iddins C.J. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Triage Tool in Criticality Accidents. *Health Physics*. 2021;120;4:410-416. DOI: 10.1097/HP.0000000000001342.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

А.Р. Туков¹, Ю.В. Орлов¹, М.Ю. Калинина², Т.М. Новикова³

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ АДАПТАЦИЮ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ГОСКОРПОРАЦИИ «РОСАТОМ»

¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва²Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФМБА России, Москва³ФГБУЗ ЦМСЧ № 91 ФМБА России, Лесной

Контактное лицо: Александр Романович Туков, e-mail: atukov40@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Установление причинно-следственных связей между психофизиологической адаптацией (ПФА) и состоянием здоровья работников предприятия Госкорпорации «Росатом».

Материал и методы: Материалом исследования стали данные о 591 работнике предприятия Госкорпорации «Росатом», прошедших психофизиологический осмотр (ПФО). Для проведения анализа влияния здоровья работника на уровень психофизиологической адаптации (ПФА) была разработана методика оценки причинно-следственных связей между ПФА и уровнем артериального давления работников предприятия Госкорпорации «Росатом». В основу методики положена оценка относительного риска влияния на ПФА артериального давления у работников Комбината Электростанции (ЭХП). В данной методике риск определяется как вероятность отнесения работников предприятий к одной из трёх групп ПФА. Учитывалась возрастная неоднородность групп ПФА, проведена стандартизация по этому показателю.

Результаты: Данная методика опробована на базе данных 591 работника ЭХП, прошедших ПФО и имеющих информацию о показателях систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД). Показана возможность разработанной методики для оценки относительного риска влияния величины артериального давления на ПФА работников предприятия. Постоянный рост относительного риска от группы к группе ПФА говорит о вероятности влияния САД, ДАД на ПФА работников ЭХП, прошедших ПФО.

Заключение: Применение данной методологии оценки риска ущерба здоровью в качестве инструмента медицинской экспертизы и обоснования эффективных управленческих решений, позволяет проводить корректные медико-социальные мероприятия по реабилитации работников с низкой ПФА; разрабатывать механизмы и стратегию различных медико-социальных мер по снижению риска; получать количественные характеристики влияния болезней работников предприятий на ПФА; снижать неопределённость анализа в процессе принятия решений по сохранению здоровья обслуживаемого контингента работников; идентифицировать в конкретных условиях группы работников, которые с наибольшей степенью вероятности могут быть отнесены в группу с низкой ПФА; определять приоритеты медико-социальных мероприятий в области охраны здоровья на уровне учреждения здравоохранения; качественно и количественно характеризовать уровни риска, которые сохранились после применения мер по его снижению.

При проведении реабилитационных мероприятий у этой группы лиц необходимо уделить серьёзное внимание работникам с высокими показателями САД, ДАД.

Ключевые слова: персонал, психофизиологическая адаптация, оценка риска, артериальное давление, оценка причинно-следственной связи

Для цитирования: Туков А.Р., Орлов Ю.В., Калинина М.Ю., Новикова Т.М. Оценка влияния артериального давления на психофизиологическую адаптацию работников предприятий Госкорпорации «Росатом» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 30–35. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-30-35

A.R.Tukov¹, Yu.V. Orlov¹, M.Yu. Kalinina², T.M. Novikova³

Assessment of the Influence of Blood Pressure on Psychophysiological Adaptation of Employees of the Rosatom State Corporation

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia²Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education, Moscow, Russia³FGBUZ TsMSCH No. 91 FMBA of Russia, Lesnoy, Russia

Contact person: A.R.Tukov, e-mail: atukov40@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Establishing cause-and-effect relationships between psychophysiological adaptation (PFA) and the health status of employees of the enterprise of the State Corporation Rosatom.

Material and methods: The materials of the study were data on 591 employees of the enterprise of the State Corporation Rosatom who underwent a psychophysiological examination. To analyze the impact of an employee's health on the level of psychophysiological adaptation (PFA), a methodology was developed for assessing the cause-and-effect relationships between PFA and the level of blood pressure of employees of the Rosatom State Corporation. The methodology is based on the assessment of the relative risk of influence on the PFA of blood pressure in employees of the Federal State Unitary Enterprise Combine Elektrokhimpribor. In this methodology, risk is defined as the

probability of assigning employees of enterprises to one of the three PFA groups. The age heterogeneity of the PFA groups was taken into account, and standardization was carried out for this indicator.

Results: This technique was tested on the database of 591 workers who underwent a psychophysiological examination and had information about systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP). The possibility of the developed methodology for assessing the relative risk of the influence of blood pressure on the PFA of the employees of enterprises is shown. The constant increase in the relative risk from group to group of PFA indicates the likelihood of the influence of SBP, DBP on the psychophysiological adaptation of workers who underwent PFA.

Conclusion: The use of this methodology for assessing the risk of damage to health as a tool for medical examination and substantiation of effective management decisions allows: to carry out correct medical and social measures for the rehabilitation of workers with low PFA; develop mechanisms and strategies for various medical and social measures to reduce risk; to obtain quantitative characteristics of the impact of illnesses of employees of enterprises on PFA; to reduce the uncertainties of the analysis in the decision-making process to preserve the health of the serviced contingent of workers; identify under specific conditions the groups of workers who are most likely to be classified in a group with a low PFA; determine the priorities of medical and social measures in the field of health protection at the level of a healthcare institution; qualitatively and quantitatively characterize the levels of risk that have persisted after the application of measures to reduce it.

When carrying out rehabilitation measures for this group of people, it is necessary to pay serious attention to workers with high rates of SBP, DBP.

Keywords: *personal, psychophysiological adaptation, risk assessment, blood pressure assessing the cause-and-effect relationship*

For citation: Tukov AR, Orlov YuV, Kalinina MYu, Novikova TM. Assessment of the Influence of Blood Pressure on Psychophysiological Adaptation of Employees of the Rosatom State Corporation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):30–35. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-30-35

Введение

Надёжность персонала является ключевым аспектом в обеспечении безопасной и эффективной работы предприятий и организаций атомной отрасли. В последние годы при расследовании нарушений в работе предприятий атомной промышленности отмечается возросшая роль человеческого фактора в их возникновении.

Для прогнозирования профессиональной надёжности кандидата/работника организаций Госкорпорации «Росатом» проводится диагностика их индивидуальных психофизиологических и психологических особенностей.

На предприятиях и организациях Госкорпорации «Росатом» задача обеспечения профессиональной надёжности персонала решается лабораториями психофизиологического обеспечения (ЛПФО) [1].

Одной из главных задач лабораторий ЛПФО АЭС является проведение психофизиологических обследований кандидатов на должности или работников АЭС. Целью проведения ПФО является психофизиологический отбор работников АЭС и контроль психофизиологических свойств и профессионально важных личностных качеств для выявления ранних признаков психологической дезадаптации и других расстройств, снижающих профессиональную надёжность персонала, влияющего на безопасность работы АЭС, на основании требований нормативной документации, а также законодательных и иных нормативных правовых актов Российской Федерации [2].

Профессиональная надёжность работника рассматривается как надёжность, отражающая реализуемую им в профессиональной деятельности способность выполнять предписанные должностные функции при условии соответствия его здоровья требованиям к профессиональной деятельности [3].

Совершенствование медико-психофизиологического обеспечения профессиональной деятельности работников опасных производств связано, в том числе, с разработкой методик экспресс-оценки ПФА, позволяющих существенно снизить время обследования. Авторы предлагают для оценки взаимосвязи наличия/отсутствия нарушений ПФА использовать методику с использованием характеристик множественного интеллекта. Методика экспресс-оценки рекомендуется для использования при отборе/подборе специалистов для проведения особо важных и ответственных работ, при периодических психофизиологических обследованиях, оценке психофизиологической «цены» деятельности в случаях возникновения аварийных ситуаций и ликвидации их последствий [4].

Адаптация персонала – это процесс ознакомления сотрудника с целями, стратегией работы, а также деятельностью всей организации и дальнейшей выработкой поведения в соответствии с требованиями компании.

Различают четыре вида трудовой адаптации персонала предприятия: психофизиологическая, социально-психологическая, организационная и профессиональная.

На процессы адаптации работника в организации оказывает влияние большое количество факторов, таких как:

- морально-психологический климат в организации и, в частности, в рабочей группе, где находится адаптируемый работник;
- правовое регулирование отношений работодателя и наёмного работника;
- воздействие на процесс адаптации со стороны руководства и коллег по работе;
- характер и содержание труда адаптируемого сотрудника;
- уровень организации и условий труда;
- готовность рабочего места адаптируемого работника к трудовому процессу;
- нормы межличностных отношений, принятых в коллективе, а также морально-психологического климата [5].

Период ПФА во многом зависит от состояния здоровья сотрудника [6, 7].

Психофизиологическая адаптация проходит быстро и безболезненно и определяется в основном состоянием здоровья и правильной организацией режима и отдыха в соответствии с принятыми санитарно-гигиеническими нормами [8–10].

В профессиональной литературе выделяют несколько видов адаптации персонала:

- 1) профессиональная адаптация – процесс формирования необходимых профессиональных навыков и знаний, совершенствование способностей сотрудника, развитие личных качеств, необходимых на данном месте работы;
- 2) психофизиологическая адаптация – процесс привыкания сотрудника к физическим, физиологическим, психологическим условиям труда на новом месте работы.
- 3) социально-психологическая адаптация – это привыкание к новому обществу, трудовому коллективу, организационной культуре, социальному климату, сложившемуся в организации;
- 4) организационно-экономическая адаптация – приспособление работника к организационному механизму

новой компании, усвоение работником своего места в иерархии организации, привыкание к новым экономическим условиям труда. При данной адаптации работник привыкает к своей роли в трудовом коллективе и в организации [6].

Процедура адаптации персонала призвана облегчить процесс преодоления новым работником производственных и межличностных проблем, ускорить его вхождение в рабочий коллектив, приобрести и закрепить на практике профессиональные знания и обеспечить, в конечном итоге, переход работника к самостоятельному выполнению трудовых обязанностей [11].

Обследовав 350 кандидатов для работы на предприятии и 101 сотрудника из числа принятых на работу, авторы работы [7] сформировали перечень сигнальных признаков напряжения адаптационных систем в изменившихся условиях жизнедеятельности. Клинико-психологическими проявлениями такого состояния являются: неспецифичность предъявляемых жалоб, их лабильный характер, полиморфность (расстройства в сфере пищеварения и кровообращения, изменения общей чувствительности, нарушения моторных функций, астенизация, расстройство сна, повышение возбудимости и ухудшение работоспособности). Ориентация на эти признаки неблагополучия позволяет распознавать состояния нарушения психической адаптации и обоснованно формировать группы динамического наблюдения для планирования и осуществления психопрофилактических мероприятий на предприятии [7].

Таким образом, многие авторы полагают, что ПФА определяется, в основном, состоянием здоровья. Однако отсутствуют работы по установлению причинно-следственных связей между ПФА и состоянием здоровья работников.

Цель нашего исследования – установление причинно-следственных связей между ПФА и состоянием здоровья работников предприятия Госкорпорации «Росатом» на примере уровня артериального давления.

Материал и методы

Методика по установлению оценки причинно-следственных связей между ПФА и состоянием здоровья работников организаций Госкорпорации «Росатом» разработана в рамках выполнения Федеральной целевой программы «Промышленная утилизация вооружения и военной техники ядерного комплекса на 2011–2015 гг. и на период до 2020 года».

В основу методики положена оценка относительного риска влияния на ПФА артериального давления (систолического – САД и диастолического – ДАД) у работников ФГУП «Комбинат Электрохимприбор», прошедших ПФО.

В данной методике риск определяется как вероятность отнесения работников предприятий к одной из трёх групп ПФА. Риск может принимать значения от 0 (вероятность наступления исхода отсутствует) до 1 и более (во всех случаях ожидается неблагоприятный исход). Изучение изменения риска попадания в неблагоприятные группы ПФА проводится в зависимости от заболеваний, имеющих у работников ЭХП. Работники разделяются на 3 группы ПФА: первая – с высоким уровнем адаптации (группа «В»), вторая – со средним уровнем адаптации (группа «С»), и третья – с низким уровнем адаптации (группа «Н»),

Относительный риск (ОР) – это отношение частоты попадания во вторую или третью группу адаптации по сравнению с первой группой среди работников предприятия, прошедших ПФО, на которых оказывали влияние

заболевания работника, к частоте исходов среди исследуемых лиц. Данная методика предназначена для учреждений здравоохранения ФМБА России, занимающихся вопросами оценки влияния факторов риска на здоровье контингента работающих лиц.

Управление риском означает правильное понимание степени риска, который постоянно угрожает работникам промышленных предприятий, работающих во вредных условиях. Для руководителя медицинского учреждения ФМБА России важно знать уровень риска, которому подвергается когорта обслуживаемых работников. Правильная оценка уровня риска позволяет руководителю учреждения здравоохранения объективно представлять объём возможных убытков и наметить пути к их предотвращению или уменьшению.

Оценка риска – это этап анализа риска, имеющий целью определить его количественные характеристики: вероятность влияния имеющихся болезней у работников предприятий с вредными условиями труда на включение работника в ту или иную группу ПФА.

Интерпретация значения относительного риска

Показатель относительного риска нахождения во второй и третьей группах ПФА сравнивается с первой группой для того, чтобы определить характер связи фактора и исхода:

- Если ОР равен 1, то анализируемое заболевание не влияет на вероятность попадания во вторую или третью группу ПФА (отсутствие связи между фактором и исходом).
- При значениях ОР более 1 предположить вывод о том, что конкретная болезнь повышает частоту попадания работника во вторую или третью группу ПФА (прямая связь).
- При значениях ОР менее 1 свидетельствует о снижении вероятности среднего или низкого уровня ПФА при наличии того или иного заболевания у работника предприятия (обратная связь).

При сравнении ОР необходимо учитывать, что на него может оказывать влияние неоднородность составов групп ПФА по некоторым признакам. Для того чтобы сравнить показатели ОР по группам ПФА и сделать вывод о влиянии болезней работника на этот показатель, необходимо до того проанализировать однородность по возрасту состав лиц, находящихся в группах ПФА. Бесспорно, показатель ОР будет выше в группе, где в составе работников было больше лиц старшего возраста, с большим стажем работы. Наличие различного состава в этих группах не позволит сделать выводы о степени влияния заболеваний на лиц в группах ПФА. Поэтому необходимо вычисление стандартизованных коэффициентов по возрасту.

Полученные стандартизованные показатели при сравнении их с «грубыми» интенсивными показателями позволяют прийти к выводу, что связаны ли различия в интенсивных показателях с неоднородностью составов сравниваемых групп или нет. Полученные при стандартизации показатели условны, так как, устраняя влияние какого-то из факторов на «грубые» показатели, они показывают, какими были бы эти показатели, если бы влияние смешивающего фактора отсутствовало. Стандартизованные показатели на практике используются с целью сравнения.

Для стандартизации используют три метода: 1) прямой, 2) косвенный, 3) обратный.

Выбор метода зависит от формы представленного материала. Он может быть определён удобством обработки данных, скоростью вычислений, а также данными предварительных исследований.

При расчёте ОР влияния заболеваний работника предприятия на попадание в группу ПФА в нашей работе использован прямой метод стандартизации.

Этот метод заключается в том, что условно принимают какой-либо состав населения за стандарт (в нашем случае это вся совокупность обследованных лиц) и считают его одинаковым в сравниваемых группах ПФА. Далее, учитывая натуральные размеры явления по показателям в группах, вычисляют общие стандартизованные коэффициенты. За стандарт в данной методике принято возрастное распределение работников предприятия, прошедших ПФО.

Расчёт стандартизованных показателей проводится в следующем порядке:

- расчёт «грубых» интенсивных показателей в сравниваемых группах;
- выбор и вычисление стандарта;
- вычисление «ожидаемых» индексов по стандарту;
- расчёт стандартизованных показателей;
- сравнение «грубых» интенсивных и стандартизованных показателей, выводы.

Методологически вычисление стандартизованных показателей выполняется следующим образом. Пусть исходные данные представлены массивами:

количество лиц с высоким уровнем ПФА (группа «В») – B_{i1}, B_{i2} ;

количество лиц со средним уровнем ПФА (группа «С») – C_{i1}, C_{i2} ;

количество лиц с низким уровнем ПФА (группа «Н») – H_{i1}, H_{i2} ;

где: $i = 1, 2, \dots, n$ – номер возрастной группы,

l – всего лиц,

2 – из них имеют выбранный диапазон САД и ДАД.

На первом этапе выполняется расчёт распределения по группам ПФА:

- частных, R_i – по признаку различия (возрасту):

$$\begin{aligned} R_{iB} &= B_{i2} \times 1000 / B_{i1}, \\ R_{iC} &= C_{i2} \times 1000 / C_{i1}, \\ R_{iH} &= H_{i2} \times 1000 / H_{i1}. \end{aligned} \quad (1)$$

- общих, $RO_{B,C,H}$ – по совокупностям в целом:

$$\begin{aligned} RO_B &= (\sum_{i=1}^n B_{i2}) \times 1000 / \sum_{i=1}^n B_{i1}, \\ RO_C &= (\sum_{i=1}^n C_{i2}) \times 1000 / \sum_{i=1}^n C_{i1}, \\ RO_H &= (\sum_{i=1}^n H_{i2}) \times 1000 / \sum_{i=1}^n H_{i1}, \end{aligned} \quad (2)$$

где $i = 1, 2, \dots, n$ – номер возрастной группы, В, С, Н – группы с высоким, средним и низким уровнем ПФА соответственно

На втором этапе вычисляется стандарт как сумма численности всех групп ПФА:

- частный, S_i – по возрастным группам:

$$S_i = B_{i1} + C_{i1} + H_{i1}, \quad (3)$$

где i – номер возрастной группы;

- общий, SO – по совокупностям в целом:

$$SO = \sum_{i=1}^n B_{i1} + \sum_{i=1}^n C_{i1} + \sum_{i=1}^n H_{i1}. \quad (4)$$

На третьем этапе вычисляются ожидаемые абсолютные величины диагнозов A_i в группах стандарта на основе групповых интенсивных показателей, рассчитанных на первом этапе:

- частные – по признаку различия (возрасту):

$$\begin{aligned} A_{iB} &= R_{iB} \times S_i / 1000, \\ A_{iC} &= R_{iC} \times S_i / 1000, \\ A_{iH} &= R_{iH} \times S_i / 1000. \end{aligned} \quad (5)$$

- общие, $AO_{B,C,H}$ – по совокупностям в целом:

$$\begin{aligned} AO_B &= \sum_{i=1}^n A_{iB}, \\ AO_C &= \sum_{i=1}^n A_{iC}, \\ AO_H &= \sum_{i=1}^n A_{iH}. \end{aligned} \quad (6)$$

На 4-м этапе вычисляются стандартизованные показатели $N_{B,C,H}$ для сравниваемых совокупностей:

$$\begin{aligned} N_B &= AO_B \times 100 / SO, \\ N_C &= AO_C \times 100 / SO, \\ N_H &= AO_H \times 100 / SO. \end{aligned} \quad (7)$$

На пятом этапе происходит сопоставление стандартизованных (N_B, N_C, N_H) и интенсивных (RO_B, RO_C, RO_H) показателей. Сопоставление проводится путём расчёта относительного риска RR для стандартизованных ($RRS_{B,C,H}$) и интенсивных ($RRI_{B,C,H}$) показателей. RRS_B и RRI_B принимаются равными 1.

$$\begin{aligned} RRI_C &= RO_C / RO_B, \\ RRI_H &= RO_H / RO_B, \\ RRS_C &= N_C / N_B, \\ RRS_H &= N_H / N_B. \end{aligned} \quad (8)$$

Результаты

Данная методика опробована на базе данных 591 работника ЭХП, прошедших ПФО и имеющих информацию о показателях САД, ДАД.

При САД ≥ 141 ОР во второй и третьей группах ПФА превышает 1, что говорит о влиянии повышенного САД на снижение ПФА работников ЭХП (табл. 1).

При ДАД ≥ 91 ОР во второй и третьей группах ПФА превышает 1, что также говорит о влиянии повышенного ДАД на снижение ПФА работников ЭХП (табл. 2).

Выводы

Постоянный рост относительного риска от группы к группе ПФА говорит о вероятности влияния САД, ДАД на ПФА работников ЭХП, прошедших ПФО. При проведении реабилитационных мероприятий у этой группы лиц необходимо уделить серьёзное внимание работникам с высокими показателями САД, ДАД.

Применение данной методологии оценки риска ущерба здоровью в качестве инструмента медицинской экспертизы и обоснования эффективных управленческих решений, позволяет:

- корректно оценить влияние разных уровней артериального давления на ПФА работников ЭХП;
- получать количественные характеристики влияния артериального давления работников предприятий на ПФА;
- проводить персонально ориентированные медико-социальные мероприятия по реабилитации работников с низкой ПФА;
- снижать неопределённости анализа в процессе принятия решений по сохранению здоровья обслуживаемого контингента работников ЭХП;

Таблица 1

Относительный риск влияния САД на ПФА работников ЭХП, прошедших ПФО
Relative risk of SBP influence on PFA of EHP workers who underwent psychophysiological examination

Возраст	I группа ПФА		II группа ПФА		III группа ПФА		1-й этап			2-й этап	3-й этап		
	всего лиц	из них имеют САД ≥ 141	всего лиц	из них имеют САД ≥ 141	всего лиц	из них имеют САД ≥ 141	САД ≥ 141 на 100 лиц			стандарт (сумма составов всех групп ПФА)	ожидаемое число САД ≥ 141 в стандарте		
							гр. I	гр. II	гр. III		гр. I	гр. II	гр. III
до 39	62	26	191	79	52	27	41,9	41,4	51,9	305	127,8	126,3	158,3
40–59	38	13	137	62	105	56	34,2	45,3	53,3	280	95,8	126,8	149,2
60+	–	–	1	–	5	3	100	1	60	6	6	0,1	3,6
Всего:	100	39	329	141	162	86	39	42,9	53,1	591	229,6	253,2	311,1
4-й этап: Определение стандартизованных показателей:										100	38,8	42,8	52,6
							(«грубые» показатели)				(стандартизованные показатели)		
Относительный риск:							1,0	1,10	1,36		1,0	1,10	1,36

Таблица 2

Относительный риск влияния ДАД на ПФА работников ЭХП, прошедших ПФО
Relative risk of DBP influence on PFA of ECP workers who underwent psychophysiological examination

Возраст	I группа ПФА		II группа ПФА		III группа ПФА		1-й этап			2-й этап	3-й этап		
	всего лиц	из них имеют ДАД ≥ 91	всего лиц	из них имеют ДАД ≥ 91	всего лиц	из них имеют ДАД ≥ 91	ДАД ≥ 91 на 100 лиц			стандарт (сумма составов всех групп ПФА)	ожидаемое число ДАД ≥ 91 в стандарте		
							гр. I	гр. II	гр. III		гр. I	гр. II	гр. III
до 39	62	12	191	42	52	17	19,4	22	32,7	305	59,2	67,1	99,7
40–59	38	11	137	47	105	34	28,9	34,3	32,4	280	80,9	96	90,7
60+	–	–	1	–	5	2	100	1	40	6	6	0,1	2,4
Всего:	100	23	329	89	162	53	23	27,1	32,7	591	146,1	163,2	192,8
4-й этап: Определение стандартизованных показателей:										100	24,7	27,6	32,6
							(«грубые» показатели)				(стандартизованные показатели)		
Относительный риск:							1,0	1,18	1,42		1,0	1,12	1,32

- идентифицировать в конкретных условиях группы работников, которые с наибольшей степенью вероятности могут быть отнесены в группу с низкой ПФА;
- качественно и количественно характеризовать уровни риска, которые сохранились после применения мер по его снижению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Калинина М. Ю. Психофизиологическое обеспечение профессиональной надёжности персонала предприятий и организаций атомной отрасли // Сборник материалов III отраслевой научно-практической конференции. Обнинск, 15–17 октября, 2018 г. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2018. 294 с.
2. Калинина М.Ю., Андрюшина Л.О., Чернецкая Е.Д., Белых Т.В. Система психофизиологического обеспечения профессиональной надёжности персонала атомных станций // Сборник материалов III отраслевой научно-практической конференции, г. Обнинск, 15–17 октября 2018 г. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2018. 294 с.
3. Самойлов А.С., Бушманов А.Ю., Бобров А.Ф., Щепланов В.Ю., Седин В.И., Калинина М.Ю. Психофизиологические аспекты обеспечения надёжности профессиональной деятельности работников организаций атомной отрасли. Психофизиологическое обеспечение профессиональной надёжности персонала предприятий и организаций атомной отрасли // Сборник материалов III отраслевой научно-практической конференции, г. Обнинск, 15–17 октября 2018 г. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2018. С. 62–76.
4. Бобров А.Ф., Иванов В.В., Новикова Т.М., Кузнецова Л.И., Щепланов В.Ю. Экспресс-оценка психофизиологической адаптации работников опасных производств по характеристикам множественного интеллекта // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019. № 3. С. 74–84. DOI 10.25016/2541-7487-2019-0-3-74-84.
5. Гонина О.О., Ильченко С.В. Актуальные аспекты эффективной системы адаптации персонала // Бизнес и дизайн ревю. 2018. № 3. С. 8–14.
6. Белоусова Г.А. Роль адаптации персонала в управлении человеческими ресурсами // Инновационные технологии в науке и образовании: сб. науч. статей. Пенза, 2019. С. 159–161.
7. Вертячих Н.Н. Нарушения адаптации в социально-стрессовых условиях. URL: file:///C:/Users/%D0%A2%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%20%D0%90%D0%A0/Downloads/narusheniya-adaptatsii-v-sotsialno-stressovyh-usloviyah.pdf.
8. Николаевский Е.Н. Психофизиологическая адаптация как важное звено адаптации сотрудников организации // Инновационная наука. 2016. № 9. С. 338–340.
9. Difficulties in Adaptation. Adaptation at the New Job. How to Remove Stress. URL: https://nanbaby.ru/en/slozhnosti-v-adaptatsii-adaptatsiya-na-novoi-rabote-kak-snyat-stress/.
10. Romanko O.A., Snegireva T.V., Volyansky G.N., Zaitseva S.V. Socio-Psychological Study of Factors Affecting the Success and Reliability of Professional Activities of Oil Industry Workers Advances in Social Science, Education and Humanities Research // Proceedings of the International Conference on “Humanities and Social Sciences: Novations, Problems, Prospects” (HSSNPP 2019). 2019. No. 333. P. 718–743.
11. Ибрагимова-Елисева Е.В. Адаптация персонала // Global & Regional Research. 2019. Т.1, № 4. Р. 256–261.

REFERENCES

1. Kalinina M.Yu. Psychophysiological Support of Professional Reliability of Personnel of Enterprises and Organizations of the Nuclear Industry. *Sbornik Materialov III Otrasevoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii* = Collection of Materials of the III Branch Scientific and Practical Conference. Obninsk, 15–17 October, 2018. Moscow Publ., 2018. 294 p. (In Russ.).
2. Kalinina M.Yu., Andryushina L.O., Chernetskaya Ye.D., Belykh T.V. The System of Psychophysiological Support of Professional Reliability of Nuclear Power Plant Personnel. *Sbornik Materialov III Otrasevoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii* = Collection of Materials of the III Branch Scientific and Practical Conference. Obninsk, 15–17 October, 2018. Moscow Publ., 2018. 294 p. (In Russ.).
3. Samoylov A.S., Bushmanov A.Yu., Bobrov A.F., Shcheblanov V.Yu., Sedin V.I., Kalinina M.Yu. Psychophysiological Support of Professional Reliability of the Personnel of Enterprises and Organizations of the Nuclear Industry. *Sbornik Materialov III Otrasevoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii* = Collection of Materials of the III Branch Scientific and Practical Conference. Obninsk, 15–17 October, 2018. Moscow Publ., 2018. 294 p. (In Russ.).
4. Bobrov A.F., Ivanov V.V., Novikova T.M., Kuznetsova L.I., Shcheblanov V.Yu. Express-Assessment of the Psychophysiological Adaptation of Workers in Hazardous Industries According to the Characteristics of Multiple Intelligences. *Mediko-Biologicheskiye i Sotsialno-Psikholicheskiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh* = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2019;3:74-84. DOI 10.25016/2541-7487-2019-0-3-74-84 (In Russ.).
5. Gonina O.O., Ilchenko S.V. Actual Aspects of an Effective System of Personnel Adaptation. *Biznes i Dizayn Revyu*. 2018;3;11:8-14 (In Russ.).
6. Belousova G.A. The Role of Staff Adaptation in Human Resource Management. *Innovatsionnyye Tekhnologii v Nauke i Obrazovanii* = Innovative Technologies in Science and Education. Coll. Scientific Articles. Penza Publ., 2019. P. 159–161 (In Russ.).
7. Vertyachikh N.N. Disorders of Adaptation in Socially Stressful Conditions. URL: file:///C:/Users/%D0%A2%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%20%D0%90%D0%A0/Downloads/narusheniya-adaptatsii-v-sotsialno-stressovyh-usloviyah.pdf. (In Russ.).
8. Nikolayevskiy Ye.N. Psychophysiological Adaptation as an Important Link in the Adaptation of Employees of the Organization. *Innovatsionnaya nauka*. 2016;9:338-340 (In Russ.).
9. Difficulties in Adaptation. Adaptation at the New Job. How to Remove Stress. URL: <https://nanbaby.ru/en/slozhnosti-v-adaptatsii-adaptatsiya-na-novoi-rabote-kak-snyat-stress/>.
10. Romanko O.A., Snegireva T.V., Volyansky G.N., Zaitseva S.V. Socio-Psychological Study of Factors Affecting the Success and Reliability of Professional Activities of Oil Industry Workers Advances in Social Science, Education and Humanities Research. *Humanities and Social Sciences: Novations, Problems, Prospects. Proceedings of the International Conference (HSS-NPP 2019)*. 2019. No. 333. P. 718-743.
11. Ibragimova-Yelisseyeva Ye.V. Personnel Adaptation. *Global & Regional Research*. 2019;1;4:256-261. (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: 17.01.2022. Принята к публикации: 15.03.2022.

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: 17.01.2022. Accepted for publication: 15.03.2022.

Н.Л. Проскурякова

ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ РАБОТНИКОВ ОБЪЕКТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ

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

Контактное лицо: Наталия Леонидовна Проскурякова, e-mail: nlpros@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Обоснование показателей для оценки профессиональных рисков работников объектов использования атомной энергии.

Материал и методы: В целях методологического обоснования показателей оценки профессиональных рисков использовались данные литературных источников и нормативно-методической документации.

Результаты: Установлено, что существующая система оценки профессиональных рисков в атомной отрасли нуждается в совершенствовании. Используемые в настоящее время результаты специальной оценки условий труда по вредности и опасности должны быть дополнены результатами специальной оценки условий труда по радиационному фактору с учётом категории потенциальной радиационной опасности объекта. При выборе медико-биологических показателей профессиональных рисков должны, в первую очередь, учитываться данные периодических медицинских осмотров и обязательных психофизиологических обследований. При этом состояние здоровья работника должно оцениваться не только по наличию/отсутствию нозологических форм заболеваний, но и по донозологическим критериям. Предложено в качестве таких показателей использовать уровень психофизиологической адаптации работника и его цитогенетический статус, оцениваемый по данным буккального микроядерного теста частоты встречаемости клеток с ярко выраженными повреждениями генома (хромосомными aberrациями, микроядрами, ядерными протрузиями).

Заключение: Разработана и научно обоснована концептуальная модель показателей для оценки профессиональных рисков работников объектов использования атомной энергии, включающая в себя: 1) класс условий труда по вредности и опасности по результатам специальной оценки условий труда (СОУТ); 2) класс условий труда по результатам СОУТ при воздействии источников ионизирующего излучения (ИИИ); 3) категорию потенциальной радиационной опасности объекта; 4) группу здоровья по результатам периодических медицинских осмотров; 5) класс донозологического состояния по результатам периодических психофизиологических обследований; 6) цитогенетический статус работника. Научная новизна предложенной модели заключается в её комплексности и учёте ранних признаков нарушения состояния здоровья работника, что позволяет повысить информативность оценки и эффективность управления профессиональными рисками.

Ключевые слова: объект использования атомной энергии, персонал, профессиональный риск, концептуальная модель показателей

Для цитирования: Проскурякова Н.Л. Показатели оценки профессиональных рисков работников объектов использования атомной энергии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 36–40. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-36-40

N.L. Proskuryakova

Criteria for assessing professional risks of employees of nuclear industry enterprises

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

Contact person: N.L. Proskuryakova, e-mail: nlpros@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Substantiate the indicators of occupational risks of employees of nuclear energy use facilities.

Material and methods: In order to methodologically substantiate the indicators of professional risk assessment, data from literary sources and normative and methodological documentation were used.

Results: It is established that the existing system of professional risk assessment in the nuclear industry needs to be improved. The currently used results of a special assessment of working conditions for harmfulness and danger should be supplemented with the results of a special assessment of working conditions for the radiation factor, taking into account the category of potential radiation hazard of the object. When choosing biomedical indicators of occupational risks, the data of periodic medical examinations and mandatory psychophysiological examinations should be taken into account first of all. At the same time, the health status of the employee should be assessed not only by the presence/absence of nosological forms of diseases, but also by prenosological criteria. It is proposed to use as such indicators the level of psychophysiological adaptation of an employee and his cytogenetic status, estimated according to the buccal micronucleus test of the frequency of occurrence of cells with pronounced genome damage (chromosomal aberrations, micronuclei, nuclear protrusions).

Conclusion: A conceptual model of indicators of occupational risks of employees is proposed, which includes: 1) class of working conditions according to the harmfulness and danger according to the results of the special assessment of working conditions; 2) class of working conditions according to the effects of IR according to the results of the Special assessment of working conditions; 3) category of radiation hazard of the object; 4) health group according to the results of periodic medical examinations; 5) class of prenosological condition according to the results of periodic psychophysiological examinations. The scientific novelty of the proposed model lies in its complexity and taking into account the early signs of an employee's health condition, which makes it possible to increase the effectiveness of professional risk assessment and management.

Keywords: nuclear industry, personal, occupational risk, conceptional model of indicators

For citation: Proskuryakova NL. Criteria for assessing professional risks of employees of nuclear industry enterprises. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):36–40. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-36-40

Введение

Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года (утв. Указом Президента РФ от 09.10.2007 г. № 1351) предполагает, что сокращение уровня смертности и травматизма от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний в сфере охраны труда будет обеспечиваться переходом к системе управления профессиональными рисками. В соответствии со ст. 209 Трудового кодекса (ТК) России профессиональный риск (ПР) определяется как вероятность причинения вреда здоровью в результате воздействия вредных и(или) опасных производственных факторов при исполнении работником обязанностей по трудовому договору либо в иных случаях, установленных ТК РФ, другими федеральными законами. Управление профессиональными рисками – комплекс взаимосвязанных мероприятий, включающих в себя меры по выявлению, оценке и снижению уровней ПР. Научный обзор отечественных и зарубежных подходов к оценке ПР дан в проблемной статье [1], в которой указывается, что отличие отечественной системы оценки ПР от зарубежных заключается в наличии количественных критериев: априорных гигиенических и апостериорных медико-биологических. Специалистами НИИ медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова было разработано и в 2003 г. Главным государственным санитарным врачом России утверждено Руководство Р 2.2.1766–03¹, сыгравшее важную роль в становлении концепции ПР и реализации Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

В настоящее время в качестве показателей ПР используются следующие характеристики [2–4]: 1) классы условий труда по вредности и опасности; 2) производственный травматизм и его тяжесть; 3) профессиональная заболеваемость; 4) профессионально обусловленная заболеваемость; 5) заболеваемость с временной утратой трудоспособности; 6) общая заболеваемость, функциональные способности организма; 7) биологический возраст в его соотношении с паспортным; 8) предстоящая продолжительность жизни; 9) здоровье будущих поколений. Однако оценка ПР работников объектов использования атомной энергии (ОИАЭ), на рабочих местах которых, помимо таких факторов как микроклимат, шум и вибрация, тяжесть и напряжённость трудового процесса и др., присутствует и вероятность воздействия ионизирующего излучения (ИИ), требует пересмотра важности не только указанных показателей. Это обусловлено специфическими особенностями воздействия ИИ на организм человека, сложившейся практикой оценки и необходимостью обеспечения радиационной безопасности в соответствии с законом Российской Федерации «О радиационной безопасности населения» № 3–ФЗ от 09.01.96. Поэтому показатели и критерии оценки ПР, работающих в условиях воздействия ИИ, нуждаются в уточнении.

Целью исследования является обоснование показателей для оценки профессиональных рисков работников объектов использования атомной энергии.

Результаты и обсуждение

Гигиенические показатели профессиональных рисков

При оценке ПР ведущими считаются гигиенические показатели, характеризующие, в соответствии с Руководством 2.2.2006–05², условия труда по вредности и опасности, к которым по Р 2.2.1766–03 привязываются уровни риска (табл. 1).

Таблица 1

Классы условий труда и категории профессионального риска в соответствии с Р 2.2.1766–03 и Р 2.2.2006–05
Classes of working conditions and occupational risk categories in accordance with R 2.2.1766–03 and R 2.2.2006–05

Класс условий труда по Руководству Р 2.2.2006–05	Категория профессионального риска по Р 2.2.1766–03 в шкале наименований
Допустимый – 2	Пренебрежимо малый (переносимый) риск
Вредный – 3.1	Малый (умеренный) риск
Вредный – 3.2	Средний (существенный) риск
Вредный – 3.3	Высокий (непереносимый) риск
Вредный – 3.4	Очень высокий (непереносимый) риск
Опасный (экстремальный)	Сверхвысокий риск и риск для жизни, присутствующий данной профессии

Особенностью труда работников атомной отрасли является работа с источниками ионизирующего излучения (ИИИ). При обращении с открытыми и закрытыми ИИИ высока вероятность воздействия на персонал ИИ, что может привести к неблагоприятным воздействиям в ближайшем или отдалённом периоде на состояние здоровья работников и их потомство. Такие условия труда в соответствии с Федеральным законом № 426–ФЗ регламентируются как вредные, если уровень этого влияния может приводить к увеличению вероятности риска возникновения заболеваний.

При этом в отличие от принципов классификации условий труда, изложенных в Руководстве Р 2.2.2006–05 и Федеральном законе № 426–ФЗ, при работе с ИИИ вредные условия труда могут характеризоваться наличием вредных производственных факторов, не превышающих гигиенические нормативы, а степень вредности условий труда определяется не только выраженностью проявления у работающих пороговых детерминированных эффектов при облучении отдельных органов, но главным образом, увеличением риска возникновения стохастических беспороговых эффектов [5–7].

Поэтому для работающих с ИИИ в качестве основных гигиенических критериев специальной оценки условий труда и классификации рабочих мест при работе с источниками ионизирующего излучения Руководством Р 2.2/2.6.1.1195–03³ были приняты:

¹ Р 2.2.1766–03 «Гигиена труда. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. Руководство» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 24.06.2003)

² Р 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

³ Р 2.2/2.6.1.1195–03 «Гигиенические критерии оценки условий труда и классификации рабочих мест при работах с источниками ионизирующих излучений».

- мощность максимальной потенциальной эффективной дозы;
- мощность максимальной потенциальной эквивалентной дозы в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах.

В табл. 2 приведены значения индивидуального пожизненного риска, соответствующие классам условий труда при работе с источниками ионизирующего излучения, рассчитанные с использованием усреднённого значения коэффициента риска, равным $0,05 \text{ Зв}^{-1}$ ($5 \cdot 10^{-5} \text{ мЗв}^{-1}$) [НРБ-99/2009].

В условиях нормальной эксплуатации источников ионизирующего излучения предел среднегодовой дозы облучения персонала в течение года (20 мЗв) установлен исходя из значения индивидуального пожизненного риска, равного $1,0 \cdot 10^{-3}$.

Таблица 2

Значения индивидуального пожизненного риска
Values of individual lifetime risk

№	Класс условий труда	Значения потенциальной эффективной дозы, мЗв/год	Индивидуальный пожизненный риск
1	Допустимый	≤ 5	$\leq 2,5 \cdot 10^{-4}$
2	Вредный 3.1	$> 5 \div 10$	$> 2,5 \cdot 10^{-4} \div 5,0 \cdot 10^{-4}$
3	Вредный 3.2	$> 10 \div 20$	$> 5,0 \cdot 10^{-4} \div 1,0 \cdot 10^{-3}$
4	Вредный 3.3	$> 20 \div 50$	$> 1,0 \cdot 10^{-3} \div 2,5 \cdot 10^{-3}$
5	Вредный 3.4	$> 50 \div 100$	$> 2,5 \cdot 10^{-3} \div 5,0 \cdot 10^{-3}$
6	Опасный	> 100	$> 5,0 \cdot 10^{-3}$

Особенностью ОИАЭ является их потенциальная радиационная опасность. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010) классифицируют радиационные объекты по потенциальной радиационной опасности, определяющей возможное радиационное воздействие на население и персонал при радиационной аварии.

Потенциально более опасными являются радиационные объекты, в результате деятельности которых при аварии возможно облучение не только работников объекта, но и населения. Наименее опасными радиационными объектами являются те, где исключена возможность облучения лиц, не относящихся к персоналу. По потенциальной радиационной опасности в ОСПОРБ 99/2010 установлены четыре категории объектов.

К первой категории (I) относятся радиационные объекты, при аварии на которых возможно их радиационное воздействие на население, и могут потребоваться меры по его защите. Для объектов второй (II) категории радиационное воздействие при аварии ограничивается территорией санитарно-защитной зоны. К третьей (III) категории относятся объекты, радиационное воздействие при аварии на которых ограничивается территорией объекта. К четвертой (IV) категории относятся объекты, радиационное воздействие от которых при аварии ограничивается помещениями, где проводятся работы с ИИИ.

Конкретизация выполнения требования ОСПОРБ 99/2010 об установлении категории потенциальной радиационной опасности приведена в Методических указаниях МУ 2.6.5.08–2019⁴.

В настоящее время классы условий труда определяются в соответствии с требованиями Федерального закона № 426-ФЗ по результатам специальной оценки условий труда. Проведение СОУТ осуществляется на основании специальной методики (приложение № 1 к приказу Минтруда России в редакции от

14 ноября 2016 г., № 642н), в которой практически полностью перенесен алгоритм действий по оценке условий труда, изложенный в Руководствах Р 2.2.2006-05 и Р 2.2/2.6.1.1195–03.

Таким образом, для работников ОИАЭ в качестве априорных гигиенических показателей профессиональных рисков предлагаются классы условий труда по результатам СОУТ как при работе, сопровождающейся нерadiационными факторами воздействия, так и при работе с ИИИ, а также категории потенциальной радиационной опасности объекта.

Медико-биологические показатели для оценки профессиональных рисков

Рассматривая медико-биологические показатели ПР, рекомендованные Руководством Р 2.2.1766-03, следует отметить, что показатели производственного травматизма и профессиональной заболеваемости с момента зарождения гигиенической науки являлись основными критериями оценки условий труда при их регламентировании. В то же время в атомной отрасли разработаны и активно внедряются технические и технологические решения для обеспечения безопасности работы. Поэтому уровень травматизма работников основных профессий низкий, а профессиональные заболевания, причиной которых является ИИИ, в официальной статистике отсутствуют. Тем не менее, в качестве оценки профессионального радиационного риска в настоящее время с использованием математических моделей проводится анализ развития радиационно-индуцированных заболеваний, рекомендованных Международной комиссией по радиационной защите. Они реализованы в технологической платформе АРМИР по компьютерной оценке индивидуальных радиологических рисков профессионального хронического облучения [8]. По данным В.К. Иванова [9], из сформированной выборки по персоналу предприятий атомной отрасли, повышенный текущий радиационный риск имеют 1,45 % работников-мужчин и 0,15 % работников-женщин.

Предстоящая продолжительность жизни и здоровье будущих поколений, включённые в спецификацию показателей ПР, являются расчётными. Они используются при решении конкретных задач и не фиксируются ни в медицинских картах, ни в автоматизированных медицинских информационных системах. Также в них не заносятся данные по заболеваемости с временной утратой трудоспособности, общей заболеваемости и функциональным способностям организма.

Поэтому при выборе медико-биологических показателей для оценки ПР целесообразно опираться на показатели здоровья, регистрируемые в ходе периодических медицинских осмотров (ПМО) работников ОИАЭ, проводимых в соответствии с приказом Минздрава России от 28.07.2020 № 749н⁵.

В частности, использовать в качестве показателя оценки состояния здоровья работника группу здоровья,

⁵ Приказ Минздрава России от 28.07.2020 № 749н «Об утверждении требований к проведению медицинских осмотров и психофизиологических обследований работников объектов использования атомной энергии, порядка их проведения, перечня медицинских противопоказаний для выдачи разрешения на выполнение определенных видов деятельности в области использования атомной энергии и перечня должностей работников объектов использования атомной энергии, на которые распространяются данные противопоказания, а также формы медицинского заключения о наличии (отсутствии) медицинских противопоказаний для выдачи разрешения на выполнение определенных видов деятельности в области использования атомной энергии»

определение которой проводится в соответствии с Приказом Минздрава России от 27.04.2021 № 404н⁶.

Выделяются три группы здоровья. К первой относятся работники, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, отсутствуют факторы риска развития таких заболеваний или имеются указанные факторы при низком или среднем абсолютном суммарном сердечно-сосудистом риске, и которые не нуждаются в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний (состояний). Во вторую включаются работники, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, но имеются факторы риска развития таких заболеваний при высоком или очень высоком абсолютном суммарном сердечно-сосудистом риске. К третьей относятся работники: а) имеющие хронические неинфекционные заболевания, требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, а также с подозрением на наличие этих заболеваний (состояний), нуждающиеся в дополнительном обследовании; б) не имеющие хронических неинфекционных заболеваний, но требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по поводу иных заболеваний, а также с подозрением на наличие этих заболеваний, нуждающиеся в дополнительном обследовании.

Следует подчеркнуть, что по результатам ПМО оценивается наличие/отсутствие у работника заболеваний. Однако при оценке связи здоровья с работой «болезнецентрическую» модель необходимо дополнять «здоровоцентрической», смещая акценты с больного работника на здорового согласно концепции донозологической диагностики [10, 11]. В качестве критерия оценки донозологического состояния может быть использован уровень психофизиологической адаптации работника, оцениваемый по результатам периодических психофизиологических обследований [12], и/или величина алло-статической нагрузки на организм [13].

Научный и практический интерес для донозологической диагностики представляет использование методик и параметров, характеризующих функциональное состояние на клеточном уровне. К ним, в частности, относится цитогенетический мониторинг – определение по данным буккального микроядерного теста (БМЦТ) частоты клеток с ярко выраженными («грубыми») повреждениями генома (хромосомными aberrациями, микроядрами, ядерными протрузиями), образующимися в ответ на весь спектр действующих факторов жизнедеятельности [14, 15].

БМЦТ представляет собой количественный микроскопический анализ эксфолиативных клеток слизистой оболочки щеки (буккального эпителия) [14]. Клетки собирают, наносят на предметное стекло, окрашивают и анализируют под микроскопом. У каждого индивида подсчитывают 1000/2000 отдельно лежащих клеток и определяют полный спектр состояния ядра клеток. Каждую клетку относят к какой-либо категории: норма, клетки с цитогенетическими нарушениями, клетки с нарушениями пролиферации, клетки на разных стадиях гибели.

К показателям цитогенетических нарушений относят клетки с микроядром; клетки с протрузией ядра; клетки с ядром атипичной формы. Показателями нарушения пролиферации являются клетки с двумя и более ядрами или со сдвоенными ядрами. Показателями гибели кле-

ток являются клетки с началом кариолизиса, конденсацией хроматина, пикнозом ядра, кариорексисом и завершённым кариолизисом. Показатели нарушения пролиферации и клеточной гибели относятся к показателям цитотоксического действия.

Установлено, что активация гибели клеток приводит к снижению количества клеток с цитогенетическими нарушениями, тогда как усиление пролиферации способствует воспроизведению клеток с цитогенетическими нарушениями [16]. Анализ соотношения показателей пролиферации и клеточной гибели дает дополнительную информацию о накоплении клеток с цитогенетическими нарушениями. Изменение соотношения этих процессов ведет либо к деструкции ткани, либо к развитию риска новообразований.

Описанные результаты могут рассматриваться как концептуальная модель показателей для оценки профессиональных рисков работников ОИАЭ (рис. 1). В левой части модели представлены показатели 1–3, характеризующие условия труда работника, в правой показатели 4–6, отражающие состояние/потери его здоровья. По их совокупности проводится оценка индивидуального ПР и следующее за ней управление, которое может проводиться в соответствии с Руководствами Р 2.2.1766–03 и Р 2.6.5.07–2019⁷.

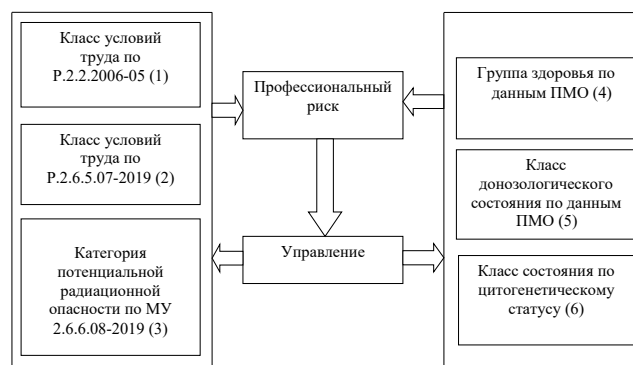


Рис.1 Концептуальная модель показателей оценки ПР работников ОИАЭ

Fig. 1 Conceptual model of PR indicators for those working under the influence of IR

Заключение

Результаты проведённых исследований позволили предложить концептуальную модель показателей профессиональных рисков работников ОИАЭ, включающую в себя: 1) класс условий труда по вредности и опасности по результатам специальной оценки условий труда; 2) класс условий труда по результатам СОУТ при воздействии ИИ; 3) категорию потенциальной радиационной опасности объекта, устанавливаемую с учётом сценариев максимальной радиационной аварии; 4) группу здоровья по результатам периодических медицинских осмотров; 5) класс донозологического состояния по результатам периодических психофизиологических обследований; 6) цитогенетический статус по данным буккального микроядерного теста частоты встречаемости клеток с ярко выраженными повреждениями генома. Научная новизна предложенной модели заключается в её комплексности и учёте ранних признаков нарушения состояния здоровья работника, что позволяет повысить эффективность оценки и управления профессиональными рисками.

⁶ Приказ Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

⁷ Р 2.6.5.07–2019 Гигиенические критерии специальной оценки и классификации условий труда при работах с источниками ионизирующего излучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Руководство Р 2.2.2006–05.
2. Гигиенические критерии оценки условий труда и классификации рабочих мест при работах с источниками ионизирующего излучения: Руководство Р 2.2/2.6.1.1195–03.
3. Гигиенические критерии специальной оценки и классификации условий труда при работах с источниками ионизирующего излучения. Руководство Р 2.6.5.07–2019.
4. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СанПиН 2.6.1.2523-09.
5. Симаков, А.В., Кочетков, О.А., Абрамов, Ю.В. Научное обоснование гигиенических критериев оценки условий труда при работе с источниками ионизирующего излучения // Актуальные вопросы радиационной гигиены: Материалы конференции. СПб., 2004. С. 36-38.
6. Симаков, А.В., Абрамов, Ю.В. Оценка и классификация условий труда при работах с источниками ионизирующего излучения // 50 лет Головного ЦГСЭН Федерального управления «Медбиоэкстрем». М., 2004. С.164-169.
7. Симаков, А.В., Абрамов, Ю.В. Аттестация рабочих мест в условиях воздействия источников ионизирующего излучения. Книга II // Материалы X Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. М., 2007. С. 1253-1256.

REFERENCES

1. Guidelines for the Hygienic Assessment of Factors of the Working Environment and the Labor Process. Criteria and Classification of Working Conditions. Manual R 2.2.2006-05 (In Russian).
2. Hygienic Criteria for Assessing Working Conditions and Classification of Workplaces when Working with Ionizing Radiation Sources. Manual R 2.2/2.6.1.1195–03 (In Russian).
3. Hygienic Criteria for Special Assessment and Classification of Working Conditions when Working with Ionizing Radiation Sources. Manual R 2.6.5.07-2019 (In Russian).
4. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). SanPiN 2.6.1.2523-09 (In Russian).
5. Simakov A.V., Kochetkov O.A., Abramov Yu.V., Scientific Substantiation of Hygienic Criteria of Working Environment Assessment Regarding Ionizing Radiation Sources Interaction. *Aktualnyye voprosy radiatsionnoy gigiyeny* = Current issues of radiation hygiene in Proceedings. Proceedings of the Conference Title. St. Petersburg Publ., 2004. P. 36-38 (In Russian).
6. Simakov A.V., Abramov Yu.V. Assessment and Classification of Working Environment Regarding Ionizing Radiation Sources Interaction. *50 let Golovnogo TSGSEN Federalnogo upravleniya «Medbioekstrem»* = 50 years Head CSSES of Federal department «Medbioekstrem». Moscow Publ., 2004. P. 164-169 (In Russian).
7. Simakov A.V., Abramov Yu.V. Certification of Workplaces Regarding Ionizing Radiation Sources Interaction. Book II. Materials of the X Russian Congress of Hygienists and Sanitary Doctors. Moscow Publ., 2007. P. 1253-1256 (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: 17.01.2022. Принята к публикации: 15.03.2022.

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: 17.01.2022. Accepted for publication: 15.03.2022.

Е.М. Иванов, Г.И. Клёнов, В.И. Максимов, В.С. Хорошков, А.Н. Черных

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ В РОССИИ

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Контактное лицо: Алексей Николаевич Черных, e-mail: chernykh-aleksey@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Сегодня общепризнано, что протонная терапия (ПЛТ) является одним из самых эффективных методов дистанционного лучевого лечения. Она позволяет обеспечивать условия конформности облучения, недостижимые при использовании самых современных и совершенных средств дистанционной лучевой терапии – медицинских линейных ускорителей, генерирующих пучки электронов и тормозное гамма излучение. Точность совмещения 90–95 %-ой изодозы по всему трехмерному контуру (границам) мишени и градиент спада дозы на границе мишени для протонного излучения заведомо выше, а интегральная доза на здоровые ткани и структуры всегда примерно в два раза ниже, чем при гамма-облучении. Это всегда подтверждается простым сравнением гистограмм доза–объем с использованием конвенционального (гамма, электроны) и протонного излучений, построенных для одних и тех же реальных клинических случаев. Возможность снижения интегральной дозы при ПЛТ представляется особенно важной, поскольку сегодня удается обеспечивать длительный срок жизни онкологических больных, а неприятные последствия (отложенные лучевые реакции и осложнения), обусловленные высокой интегральной дозой, зачастую проявляются через много лет после лечения. Это качество протонного излучения заставляет также считать ПЛТ незаменимым инструментом в детской онкологии.

Длительные клинические исследования, проведенные в 1954–1990 гг. в 10 экспериментальных центрах, в основном, в США (50 % клинического опыта) и в России (30 %) подтвердили изложенные выше преимущества ПЛТ. Эти клинически подтвержденные результаты явились убедительным основанием быстрого сооружения с 1990 г. во всех развитых странах крупных (на потоки 1 тыс. и более больных в год) клинических центров ПЛТ при онкологических и многопрофильных госпиталях. Сегодня в мире работает 96 таких центров и 38 сооружается. Россия, обладающая громадным опытом в этой проблеме, оказалась вне качественно нового этапа развития ПЛТ. Более того, к 2014 г. все три действующих в стране экспериментальных центра ПЛТ в Москве, Дубне и С.-Петербурге прекратили лечение больных. Таким образом, сегодня страна на 30 лет отстала от общемирового уровня.

В марте 2020 г. Правительство РФ принимает Постановление № 287, в котором предусмотрена Программа ликвидации к 2027 г. этого отставания. Головной научной организацией по выполнению Программы определен НИЦ «Курчатовский институт», имеющий максимальный опыт, научный потенциал и компетенции в проблеме.

В статье представлены создаваемые и подготавливаемые к тиражированию в рамках Программы объекты, основные цели и этапы выполнения Программы.

Ключевые слова: протонная лучевая терапия (ПЛТ), синхротрон, клинический центр ПЛТ, перспективы развития

Для цитирования: Иванов Е.М., Клёнов Г.И., Максимов В.И., Хорошков В.С., Черных А.Н. Перспективы развития протонной терапии в России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 41–46. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-41-46

DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-41-46

E.M. Ivanov, G.I. Klenov, V.I. Maksimov, V.S. Khoroshkov, A.N. Chernykh

Prospects for the Development of Proton Therapy in Russia

National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

Contact person: A.N. Chernykh, e-mail: chernykh-aleksey@yandex.ru

АБСТРАКТ

It is generally accepted that a proton therapy is one of the most effective method of external beam radiotherapy. Proton therapy has the highest conformal factor even compared with the most modern facilities for radiotherapy which use electron beam or gamma rays. Accuracy of combination of the 90–95 % isodose surface with PTV is better and dose gradients outside PTV is steeper, also integral dose of radiation from proton therapy for a healthy tissue is less than two times that for gamma irradiation. We can clearly see it comparing a HDV of treatment plan for gamma irradiation and proton therapy for the same clinical cases. In last years a lifespan of patient after radiotherapy treatment is a quit extended, so a question for quality of life for them is more significant. Decreasing of integral dose for a healthy tissue reduces a chance of negative effects from radiotherapy that would mostly appear after a lot years after treatment, so named late side effects. Quality of life is even more important in the case of pediatric oncology, when we not only expect a long healthy life for them, but also have aim to exclude side effects from their development.

There was a long term clinical investigation in 1954–1990 years in ten experimental centers (among them clinical data: 50% in USA, 30% in USSR/Russia) that had confirmed the described advantages of proton therapy. These clinical results formed a foundation of quick development proton therapy clinical centers in developed countries in 1990s. These centers are based on oncology and multidisciplinary hospitals and treat 1000 and more patients per year. There are 96 working and 38 constructing PTCs in the world for today. Although we have a lot of experience in proton therapy in Russia, we didn't take part in this new stage. In fact a patient treatment was over in all of three experimental PTCs (Moscow, Dubna, St. Petersburg) up to 2014. Thus we have a delay in a development of proton therapy for 30 years from a world level.

Government of the Russian Federation Decree № 287 of 16th March 2020 establishes Program, which has to overcome this delay in development. Main science executor of the Program is National Research Center «Kurchatov Institute», which has an experience, scientific potential and competence for it.

The main aims, stages and objects of the Program are presented.

Keywords: *proton beam therapy (PBT), synchrotron, PBT clinical center, prospects*

For citation: Ivanov EM, Klenov GI, Maksimov VI, Khoroshkov VS, Chernykh AN. Prospects for the Development of Proton Therapy in Russian. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):41–46. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-41-46

Введение

Сегодня общепризнано, что протонная лучевая терапия (ПЛТ) является наиболее эффективным методом дистанционной лучевой терапии. История развития и современное состояние ПЛТ подробно изложены в [1]. Здесь мы представим лишь краткую информацию, подтверждающую крайнюю необходимость выполнения программы, показанной в заглавии статьи, и наличие в стране всех условий для ее выполнения – физико-технический и клинический опыт ПЛТ, научный и кадровый потенциал, промышленный потенциал высокотехнологичных российских предприятий.

Развитие ПЛТ проходило достаточно сложно и потребовало десятилетий упорных усилий исследователей-клиницистов и медицинских физиков. Быстрому внедрению с 1990 г. в общемировое практическое здравоохранение предшествовал длительный – с 1954 по 1990 гг., – экспериментальный этап, когда исследования проводились в десяти экспериментальных центрах ПЛТ Западной Европы, России, США, Японии в физических институтах с использованием существующих немедицинских ускорителей. Вклад российских исследователей в проблему в этот период неоспоримо велик. Достаточно сказать, что к 1990 г. (к моменту ввода в строй первого в мире клинического многокабинного Центра ПЛТ в многопрофильном госпитале в США в г. Лома-Линда) в США с 1954 г. было накоплено 50 % клинического опыта, в России с 1968 г. в трех экспериментальных центрах ПЛТ в городах Дубне, Москве, Гатчине – 30 % клинического опыта [2].

Сегодня по разным оценкам ПЛТ показана 15–20 % онкологических больных. В мире функционирует 96 клинических центров протонной терапии, сооружается со сроком ввода в эксплуатацию до 2025 г. еще 38 центров. ПЛТ получили в мире к 2021 г. более 250 тыс. больных. Число центров ПЛТ и количество леченых больных быстро растет [3]. К 2032 г. прогнозируется ввод в строй не менее 300 центров ПЛТ. Целевым постоянно декларируемым показателем национальных программ здравоохранения в развитых странах является на ближайшие годы либо сооружение одного клинического центра ПЛТ на 10 млн человек, либо сооружение одного клинического центра ПЛТ на регион – штат, префектура, город-миллионник и т.п. В США (численность населения 325 млн человек) функционирует 41 центр и в Японии (численность населения 125 млн чел.) – 18 центров эти показатели уже достигнуты. Тем не менее, сооружение этих центров продолжается, поскольку как показывает общемировая практика, сфера применения ПЛТ постоянно расширяется.

К сожалению, в России, обладающей к 1990 г. вторым в мире (после США) опытом и потенциалом в проблеме, с конца прошлого века началась стагнация развития этого направления. Лечение больных в трех экспериментальных центрах ПЛТ в XXI веке последовательно, центр за центром прекращалось и в 2014 г. было окончательно остановлено. В России, где по самым скромным оценкам необходимо соорудить 15 крупных клинических центров ПЛТ, «оптимизаторы» здравоохранения

пресекали любые попытки создания современной отечественной техники и технологий ПЛТ. Останавливались вышедшие уже на этап изготовления оборудования проекты [4].

Сегодня в России функционируют лишь два современных центра ПЛТ в городах Димитровграде и С. Петербурге, оба зарубежного производства. В медицинском радиологическом центре им. А.Ф. Цыба работает отечественный комплекс ПЛТ, использующий технологии XX века. Российское здравоохранение на 30 лет отстало от всего мира в оснащении средствами ПЛТ и остро нуждается в создании и тиражировании отечественных технических средств и технологий этого современного и эффективного метода дистанционной лучевой терапии. Все предпосылки – клинический опыт ПЛТ более 7 тыс. больных, опыт создания нескольких поколений оборудования ПЛТ, научный и промышленный потенциал, – для решения этой важнейшей социальной задачи в стране имеются.

Постановка задачи

На рис. 1 показана схема современного многокабинного центра ПЛТ. Она типична для большинства сооруженных и сооружаемых центров ПЛТ в крупных онкологических и многопрофильных госпиталях. Подобные центры ПЛТ предназначены для лечения до 1 тыс. и более больных в год в зависимости от числа процедурных кабин.¹ В состав центра входят три крупных элемента оборудования: ускоритель (циклотрон или синхротрон) с трактами транспортировки протонного пучка к процедурным кабинам и два типа лучевых установок – гантри для многопольного ротационного облучения лежащего больного и лучевая установка для облучения больного в положении сидя мононаправленным горизонтальным пучком. Число и тип лучевых установок в зависимости от местных условий и требований заказчика может варьироваться.

На гантри облучается основной поток больных со злокачественными новообразованиями (ЗН) любых локализаций. Лучевая установка второго типа используется для ПЛТ больных со ЗН глаза, орбиты и некоторых ЗН головы и шеи. Стоит отметить, что гантри является основным инструментом современной ПЛТ, и с 1990 г. центры ПЛТ без гантри практически не сооружаются. Кроме этих крупных элементов оборудования, разрабатываемых компаниями – поставщиком центра, в состав центра ПЛТ входит инфраструктура, свойственная современным лучевым отделениям: широкий спектр аппаратуры для предлучевой топометрии (цифровой рентген, КТ, МРТ, УЗИ и т.п.); развитые информационные технологии (ИТ), включая программное обеспечение (ПО); медицинская аппаратура, обеспечивающая работу медперсонала и т.п. Клинический центр ПЛТ размещается, как правило, в отдельном корпусе площадью от 3000 до 4500 кв.м в зависимости от числа процедурных кабин (лучевых установок).

¹ С 2006 г. для оснащения малых и средних госпиталей и радиологических отделений стали поставяться однокабинные комплексы ПЛТ – один ускоритель и одна лучевая установка.

Таким образом, для создания и тиражирования отечественных центров ПЛТ необходимо разработать и изготовить три основных элемента центра (ускорительная часть и два типа лучевых установок). Инфраструктура центра частично закупается (например, топометрическая аппаратура и часть ИТ) и адаптируется к задачам ПЛТ, частично должна быть разработана самостоятельно. После монтажа и наладки всего оборудования должны быть выполнены комплексные технические и клинические (на ограниченном контингенте больных) испытания, проведены сертификация опытного образца Центра ПЛТ как медицинского изделия и подготовка его к тиражированию.

Для осуществления всего перечисленного необходимо организовать коллектив предприятий для конструирования и изготовления указанных выше трех основных элементов оборудования и создать физико-техническую исследовательскую базу для руководства разработкой, а после – изготовления опытного образца типового клинического центра ПЛТ для его размещения, комплексной наладки, технических и клинических испытаний, сертификации и подготовки к тиражированию. Кроме того, абсолютно необходимо до конструирования оборудования (или одновременно, но опережающими темпами) выполнить моделирование критических и/или инновационных узлов оборудования, чтобы избежать ошибок при конструировании и изготовлении штатного оборудования. История ПЛТ содержит много примеров, когда пренебрежение этими важнейшими этапами разработки – предпроектным моделированием и комплексной наладкой опытного экземпляра клинического центра ПЛТ до его размещения в госпитале, – приводило к громадным денежным потерям (вплоть до банкротства компании – изготовителя) и к многолетним задержкам ввода в эксплуатацию уже сооруженных в госпиталях центрах ПЛТ. Кстати, история Центра ПЛТ, показанного на рис. 1, именно такова. Компания – изготовитель Accel обанкротилась, а пуск Центра с трехлетней (!) задержкой был осуществлен компанией Varian, которой были переданы права на Центр. Этих рисков необходимо избежать.

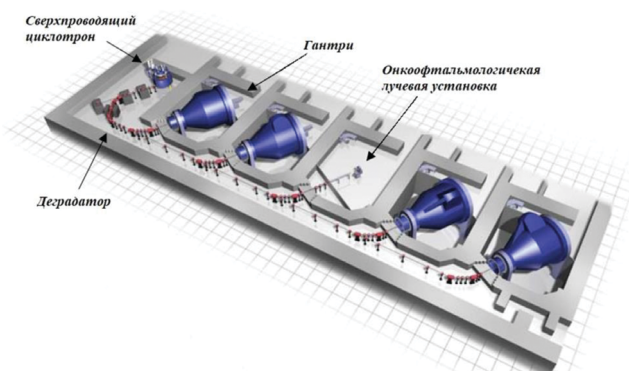


Рис. 1. Макет первого этажа клинического центра ПЛТ фирмы Accel – Varian, г. Мюнхен, Германия. Слева циклотрон; правее пять лучевых установок – четыре гантри и установка на горизонтальном протонном пучке

Fig. 1. The layout of the building of the Rinecker Proton Therapy Center in Munich, Germany (Varian -ACCEL): left – a synchrotron, right – four gantries and an installation beam for a horizontal proton beam

Создание необходимой физико-технической испытательной базы (исследовательского Комплекса ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт») также определено упомянутым постановлением Правительства РФ и абсолютно необходимо как для успешного выполнения обсуждаемой программы, так и для дальнейшего многолетнего развития проблемы.

Ниже мы покажем достаточность российского научного и промышленного потенциала для выполнения программы и рассмотрим структуру и функции необходимой физико-технической исследовательской базы ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт».

Компетенции, накопительный опыт ПЛТ и российский промышленный потенциал

Основной российский опыт ПЛТ накоплен в институтах НИЦ «Курчатовский институт». Наряду с разработкой нескольких поколений оборудования для ПЛТ, серьезное внимание уделялось поиску новых подходов к лечению. В центрах ПЛТ институтов НИЦ «Курчатовский институт» – ИТЭФ и ПИЯФ, семь крупнейших клиник Москвы и С. Петербурга провели с 1969 г. ПЛТ 5700 больных, что составляет более 80 % российского клинического опыта. Все лечение осуществлялось на отечественном оборудовании. Использовались размещенные в радиационно-защищенных каньонах пять специализированных по локализациям ЗН лучевых установок – четыре в ИТЭФ и одна в ПИЯФ. Все эти годы аппаратура и технологии совершенствовались и/или сменялись новыми. Так, в ИТЭФ были разработаны, изготовлены и прошли клиническую апробацию три поколения лучевых установок. После прекращения лечения (в 2012 г. в ИТЭФ и в 2014 г. в ПИЯФ) все усилия исследователей были направлены на разработку новых методов, технологий и аппаратуры, в том числе для лечения онкоофтальмологических больных. Результаты начали активно использоваться в 2017 г., когда был инициирован проект онкоофтальмологического комплекса ПЛТ на циклотроне ПИЯФ. Проект доведен до стадии рабочего проектирования, и с 2020 г. продолжается уже в рамках упомянутого в аннотации постановления Правительства РФ.

В 2012 г. под руководством ИТЭФ 15 российских предприятий завершили проект первого в стране клинического Центра ПЛТ при ГКБ им. С.П. Боткина. Проект был доведен до стадии изготовления опытных образцов оборудования, получил положительное заключение Госэкспертизы, но, как уже отмечалось, был остановлен.

С 1965 г. учеными ИТЭФ и ПИЯФ были опубликованы около 200 научных работ по тематике ПЛТ, в т.ч. три учебных пособия МГУ им. М.В. Ломоносова. Были защищены одна докторская и шесть кандидатских диссертаций по тематике ПЛТ. Сегодня два коллектива насчитывают 29 специалистов, в т.ч. – три доктора и шесть кандидатов наук. В последние годы коллективы сильно помолодели – 40 % сотрудников моложе 40 лет. Очень важно, что целый ряд специалистов имеет многолетний опыт разработки оборудования для ПЛТ и опыт физико-технического сопровождения лечения сотен больных в составе бригад врач – медицинский физик.

За десятилетия исследований и выполнения новых проектов ИТЭФ и ПИЯФ привлекли к сотрудничеству целый ряд крупных институтов и промышленных предприятий страны. В их числе – Московский радиотехнический институт РАН, Научный исследовательский институт электро-физической аппаратуры им. Д.В. Ефремова, Ивановский завод тяжелого станкостроения, АО КБ Кунцево, группа компаний Гаммамед, Спецпроект. Все эти организации выразили готовность участвовать в выполнении обсуждаемой программы.

Можно констатировать, что опыт и научный потенциал НИЦ «Курчатовский институт» и промышленный потенциал привлекаемых российских предприятий уверено обеспечат выполнение поставленной задачи – разработку и создание современного типового клинического центра ПЛТ.

Физико-техническая исследовательская база ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт»

База размещается на трех площадках институтов НИЦ «Курчатовский институт» и включает три объекта: Комплекс ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт», экспериментальный Центр ПЛТ ИТЭФ и онкоофтальмологический комплекс ПЛТ ПИЯФ.

Комплекс ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт» должен быть размещен в отдельно стоящем корпусе общей площадью 3500 кв. м. (рис. 2). Корпус оснащается тремя основными разрабатываемыми элементами оборудования клинического центра ПЛТ – ускоритель (синхротрон на энергию пучка до 250 МэВ) с каналами транспортировки протонных пучков в два процедурных помещения, лучевая установка для многопольного облучения пациента гантри и лучевая установка на мононаправленном горизонтальном пучке. В корпусе также размещаются вся инфраструктура, свойственная современному лучевому отделению – топометрическая аппаратура, смотровые, кабинеты врачей и комнаты персонала, необходимые для наладки аппаратуры и технологий лаборатории и небольшие мастерские. Именно в этом корпусе после изготовления разрабатываемого оборудования, закупки коммерческого оборудования и монтажа будет осуществляться его комплексная наладка, неизбежная доработка, клинические и технические испытания, сертификация и подготовка к тиражированию опытного образца типового клинического центра ПЛТ. Следует отметить, что все необходимое и достаточное оборудование типового клинического центра ПЛТ в этом опытном образце предусмотрено, но состав тиражируемых центров ПЛТ, в зависимости от требований и масштаба клиники, ее специализации и проектного потока больных может варьироваться. Возможен разумный выбор числа и типов лучевых установок, инфраструктуры, дооснащения существующего в клинике радиологического отделения дополнительной аппаратурой и т. п.

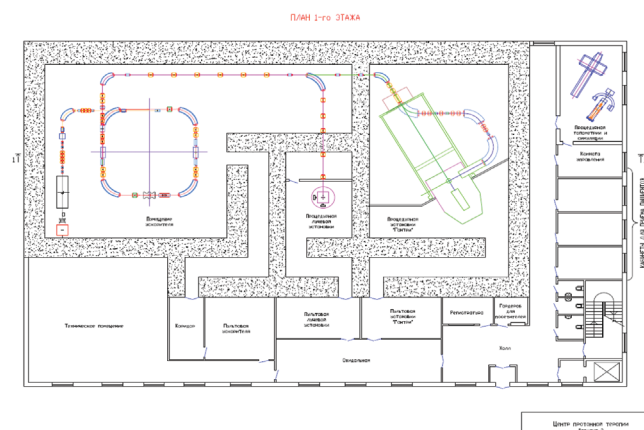


Рис. 2. План первого этажа Комплекса ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт». Слева – синхротрон на энергию 70 – 250 МэВ, правее – лучевая установка на горизонтальном пучке и установка гантри. Здесь же размещены пульты и часть инфраструктуры, необходимой для подготовки больного и облучения. Остальная инфраструктура, технологические мастерские, лаборатории, персонал и т.п. размещены на втором и третьем этажах корпуса

Fig. 2. General view of the first floor Center for Proton Therapy NRC «Kurchatov Institute»: left – synchrotron 70 – 250 MeV, right – an installation beam for a horizontal proton beam and a gantry, also there are control rooms and equipment that was used for stages before and during irradiation of patient. There are other auxiliary equipments and rooms for personals on the second and third floors of Center

Оборудование и технологии ПЛТ в последние три десятилетия во всем мире постоянно совершенствуются, предлагаются и отрабатываются новые, зачастую прин-

ципальные решения, которые затем внедряются в рутинную практику лечения. В соответствии с этой общемировой тенденцией назначение Комплекса ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт» не ограничивается созданием опытного образца типового клинического центра ПЛТ. Планируется долговременное многолетнее использование Комплекса ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт» для развития проблемы – для разработки и испытаний новых аппаратных средств и технологий ПЛТ и для подготовки кадров.

Экспериментальный Центр ПЛТ ИТЭФ функционирует с 1969 г. [2, 3]. Он размещен в отдельном корпусе площадью 2500 кв.м и оснащен тремя процедурными кабинетами с четырьмя специализированными по локализациям опухолей лучевыми установками. Одна из них показана на рис. 3. Здесь были разработаны и последовательно введены в эксплуатацию три поколения этих лучевых установок. Шесть крупнейших клиник Москвы провели в Центре ПЛТ ИТЭФ с 1969 по 2012 гг. лечение 4320 онкологических больных с различно локализованными злокачественными новообразованиями – голова, шея, опухоли глаза и орбиты, опухоли шейки матки, простаты и т.п. В 2012 г. в связи с аварией ускорителя лечение больных было прекращено. Все четыре лучевые установки Центра ПЛТ ИТЭФ при аварии не пострадали.



Рис. 3. Одна из четырех лучевых установок экспериментального Центра ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт» – ИТЭФ, где с 1969 г. проведена ПЛТ 4320 больным

Fig. 3. There is a one of the four experimental beam installations in Center for Proton Therapy NRC «Kurchatov Institute» – ITEF, where proton therapy since 1969 was done for 4320 patients

С 2012 г. исследования, ведущиеся в Центре ПЛТ ИТЭФ, были направлены, как уже отмечалось, на разработку новых аппаратных средств и технологий ПЛТ. Новые узлы оборудования изготавливались и монтировались на лучевых установках, используемых в качестве испытательных стендов. Исследовались новые технологии и методики ПЛТ, определялась их пригодность и эффективность. Особое внимание было уделено разработке новых методов облучения внутриглазных опухолей [5,6,7,8]. Эти результаты успешно используются при разработке онкоофтальмологического комплекса ПЛТ ПИЯФ (см. ниже). Подобное предпроектное моделирование необходимо выполнить на действующем оборудовании Центра ПЛТ ИТЭФ для всего спектра инновационных аппаратных узлов и технологий, разрабатываемых для опытного образца типового клинического центра ПЛТ.

Онкоофтальмологический комплекс ПЛТ ПИЯФ с 2017 г. разрабатывается совместно ПИЯФ и ИТЭФ за счет внутренних резервов ПИЯФ [9]. Постановле-

ние Правительства РФ предусматривает продолжение разработки (модернизацию комплекса) в период 2020–2027 гг. Комплекс (рис. 4) базируется на циклотроне Ц 80 ПИЯФ, размещенном в отдельном радиационно-защищенном зале (выше плана рис. 4, и на рисунке не показан). Циклотрон генерирует пучок протонов с энергией 70 МэВ с глубиной пробега частиц около 4 см в мягкой ткани, что достаточно для облучения опухолей глаза и орбиты. Проектный годовой поток – 400 больных. Комплекс достаточен для лечения всех профильных больных Северо-Западного региона РФ и частично – других регионов страны.

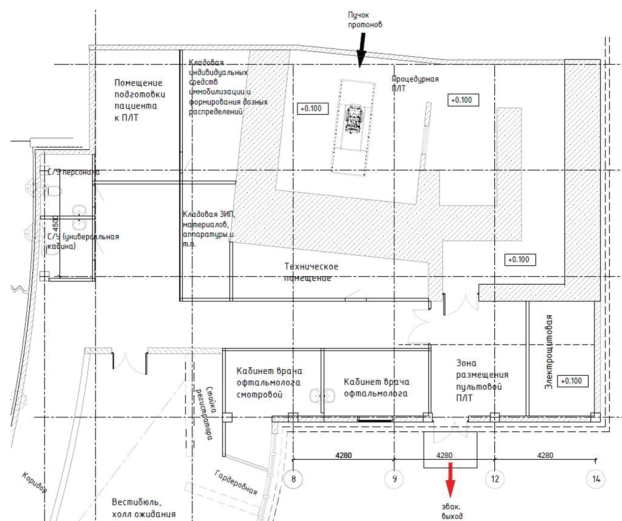


Рис. 4. План размещения оборудования и персонала онкоофтальмологического комплекса НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ

Fig. 4. General view of the placement equipments and personals for Ophthalmic Oncology Center NRC «Kurchatov Institute» – PNPI

Кроме того, планируется адаптировать лучевую установку комплекса ПИЯФ к использованию на пучке с энергией 250 МэВ типового клинического центра ПЛТ. Использование пучка высокой энергии синхротрона кардинально расширит сферу клинического применения этой лучевой установки. Она будет размещена в комплексе ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт» в качестве лучевой установки на мононаправленном горизонтальном пучке опытного образца типового клинического центра ПЛТ, а затем тиражироваться наряду с лучевой установкой гантри.

Можно утверждать, что предполагаемая исследовательская физико-техническая база, включающая три эле-

мента – комплекс ПЛТ НИЦ «Курчатовский институт», экспериментальный центр ПЛТ ИТЭФ и онкоофтальмологический комплекс ПИЯФ, – обеспечит возможность разработки, наладки, испытаний, сертификации и подготовки к тиражированию опытного образца типового клинического центра ПЛТ.

Выводы

1. Протонная лучевая терапия (ПЛТ) является наиболее современным и эффективным методом дистанционной лучевой терапии онкологических больных с различно локализованными злокачественными новообразованиями; ПЛТ показана 15–20 % онкологических больных.
2. В развитых странах с 1990 г. создана сеть клинических центров ПЛТ с готовым потоком 1 тыс. и более больных в каждом центре; сегодня в мире функционирует 96 подобных центров и их число быстро растет.
3. В России, где минимальная потребность здравоохранения уже сегодня составляет 15 % ПЛТ, функционируют лишь два центра – оба зарубежного производства; российская промышленность подобной техники не выпускает.
4. В России максимальный физико-технический и клинический опыт (более 80 % всех получивших в стране ПЛТ больных), научный и кадровый потенциал и компетенции сосредоточены в институтах НИЦ «Курчатовский институт» – ИТЭФ и ПИЯФ; в постановлении Правительства НИЦ «Курчатовский институт» определен головной научной организации по выполнению программ.
5. Российские высокотехнологичные предприятия обладают необходимым промышленным потенциалом для производства современной техники ПЛТ; их состоятельность доказана успешным участием в уже выполненных подобных проектах институтов НИЦ «Курчатовский институт».
6. В постановлении Правительства РФ от 16 марта 2020 г. № 287 предусмотрена Программа разработки, изготовления, сертификации и подготовки к тиражированию в период 2020–2027 гг. опытного образца типового клинического центра ПЛТ и создание онкоофтальмологического комплекса ПИЯФ.
7. НИЦ «Курчатовский институт» приступил к выполнению Программы; при успешном развитии работ тиражирование типовых клинических центров ПЛТ может быть начато в 2027 г.; в этом же году планируется ввод в строй онкоофтальмологического комплекса ПИЯФ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Хорошков В.С. История и перспективы протонной терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 2. С. 52–60. [Khoroshkov VS. History and Prospects of Proton Therapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;2:52–60 (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_5ca5fc2765c9f5.02525917.
2. WWW.PTCOG (Proton Therapy Co-Operative Group), Particles Newsletters, 1990, № 5, p.9.
3. WWW.PTCOG (Particles Therapy Co-Operative Group), Online 2020. The video streams of the meeting (Track 1 to 4)
4. Карпунин В.О., Кленов Г.И., Хорошков В.С. Первый в России специализированный, клинический центр протонной лучевой терапии // Альманах клинической медицины. 2008. № 17-1. С. 316–319. [Karpunin VO, Klenov GI, Khoroshkov VS. Russia's First Specialized Clinical Center for Proton Beam Therapy. Almanac of Clinical Medicine (In Russ.)].
5. Ломанов М.Ф., Ерохин И.Н., Канчели И.Н., Орлов Д.Г., Рудской И.В. Разработка метода планирования протонного облучения внутриглазных новообразований // Медицинская физика. 2012. № 4. С. 43–51. [Lomanov MF, Erokhin IN, Kancheli IN, Orlov DG, Roudskoy IV. Development of Treatment Planning Methods for Proton Irradiation of Intraocular Neoplasms. Medical Physics. 2012;№ 4:43–51. (In Russ.)].
6. Орлов Д.Г., Владимирова О.М., Ерохин И.Н., Ломанов М.Ф., Саакян С.В., Вальский В.В. и др. Представление модели глаза для использования в системе дозно-анатомического планирования лучевой протонной терапии внутриглазных новообразований // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т.6, № 4. С. 48–54. [Orlov DG, Vladimirova OM, Erokhin IN, Lomanov MF, Saakyan SV, Valskov VS. Representation of the eye model for use in the dose-anatomical planning of proton beam therapy for intraocular neoplasms // Russian Ophthalmological Journal. 2013. T.6, № 4. P. 48–54.]

- sky VV, et al. Presenting an eye model for the application in dosage and anatomic planning for proton therapy of intraocular tumors. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013;6(4):48-54. (In Russ.).
7. Бородин Ю.И., Вальский В.В., Ерохин И.Н., Канчели И.Н., Ломанов М.Ф., Люлевич В.И. и др. Инновационные разработки технических средств для протонной терапии внутриглазных новообразований. Часть I // Российский офтальмологический журнал. 2015. Т.8, № 2. С. 14-20. [Borodin YuI, Valsky VV, Erokhin IN, Kancheli I.N, Lomanov MF, et al. Technical innovations for proton therapy of intraocular neoplasms. Part I. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;8;2:14-20. (In Russ.)].
8. Бородин Ю.И., Вальский В.В., Ерохин И.Н., Канчели И.Н., Ломанов М.Ф., Люлевич В.И. и др. Инновационные разработки технических средств для протонной терапии внутриглазных новообразований. Часть II // Российский офтальмологический журнал. 2016. Т.9, № 2. С. 11-17. [Borodin YuI, Valsky VV, Erokhin IN, Kancheli I.N, Lomanov MF, Lyulevich VI, et al. Technical Innovations for Proton Therapy of Intraocular Neoplasms. Part II. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9;2:11-17. (In Russ.)].
9. Минкин Д.Ю., Максимов В.И., Иванов Е.М., Хорошков В.С., Кленов Г.И., Черных А.Н. Онкоофтальмологический комплекс в НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ. Исследования и практика в медицине. 2018. Т.5, № 52. С. 181. [Minkin DYU, Maksimov VI, Ivanov EM, Khoroshcov VS, Klenov GI, Chernykh AN. Onco-Ophthalmologic Complex in NRC “Kurchatov Institute” – PNPI. *Research’n Practical Medicine Journal*. 2018;5;52:181. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (приказ от 28.10.2021 г. № 2751).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов. Авторы благодарят Д.Г. Орлова за полезные обсуждения и замечания.

Поступила: 17.01.2022. Принята к публикации: 15.03.2022.

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

Financing. The work was supported by the National Research Center «Kurchatov institute» (order dated October 28, 2021 No. 2751).

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

Article received: 17.01.2022. Accepted for publication: 15.03.2022.

Е.В. Голуб, В.В. Полькин, Г.Ф. Михайлова,
Т.Г. Шкаврова, В.В. Цепенко, Ф.Е. Севрюков, В.С. Медведев

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПО ЧАСТОТЕ КЛЕТОК С ПОЛИСОМИЕЙ ХРОМОСОМ 7 И 11 ПРИ ФРАКЦИОНИРОВАННОЙ ГАММА-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Елена Викторовна Голуб, e-mail: mgp@mrrc.obninsk.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследовать динамику частоты клеток опухоли с полисомией хромосом 7 и 11 в процессе фракционированной гамма-лучевой терапии больных раком слизистой оболочки полости рта (СОПР).

Материал и методы: Исследование проведено методом флуоресцентной *in situ* гибридизации на мазках, взятых у 19 пациентов со злокачественной опухоли СОПР до лечения и в процессе гамма-лучевой терапии: после первой суммарной очаговой дозы (СОД) до 18,0 Гр и после второй СОД – до 32,0 Гр. В качестве контроля брали мазки СОПР у 12 клинически здоровых людей.

Результаты: В контрольной группе среднегрупповая частота клеток с полисомией хромосом 7 и 11 составляла $0,7 \pm 0,2$ % и $0,3 \pm 0,1$ % соответственно. В группе пациентов с раком СОПР до начала лечения среднегрупповая частота клеток с полисомией хромосомы 7 составила $32,3 \pm 4,5$ %, а после 1 СОД и 2 СОД – $15,7 \pm 2,9$ % и $8,0 \pm 2,3$ % соответственно. Анализ динамики среднегрупповых показателей выявил статистически значимое ($p < 0,05$) снижение частоты клеток с полисомией хромосомы 7 в процессе лучевой терапии. Среднегрупповая частота клеток с полисомией хромосомы 11 также статистически значимо ($p < 0,05$) снижалась в процессе терапии: до лечения – $25,8 \pm 5,6$ %, после 1 СОД и 2 СОД – $12,2 \pm 2,4$ % и $5,4 \pm 0,9$ % соответственно. Сравнение полученных значений с соответствующими среднегрупповыми показателями контрольной группы выявило статистически значимое ($p < 0,01$) превышение по всем показателям. После проведенной фракционированной гамма-лучевой терапии частота клеток с полисомией исследованных хромосом 7 и/или 11 у 16 (84 %) пациентов была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) уровней до лечения, из них у 6 (32 %) пациентов данные показатели снизились до уровней контроля. У 4 пациентов (21 %) наблюдалось сначала повышение, а затем снижение частоты таких клеток. У 5 (26 %) пациентов на протяжении всего курса гамма-лучевой терапии наблюдалось увеличение частоты клеток с полисомией хромосом 7 и/или 11, либо частота этих клеток сохранялась на уровне, выявленном до лечения.

Заключение: Исследование молекулярно-цитогенетических нарушений в клетках опухоли СОПР пациентов до лечения и после фракционированной гамма-лучевой терапии показало, что полисомия хромосом, являющаяся показателем нестабильности генома, может быть индикатором отклика опухоли на проводимую терапию.

Ключевые слова: рак полости рта, полисомия хромосом, FISH анализ, радиочувствительность, фракционированная гамма-лучевая терапия

Для цитирования: Голуб Е.В., Полькин В.В., Михайлова Г.Ф., Шкаврова Т.Г., Цепенко В.В., Севрюков Ф.Е., Медведев В.С. Определение радиочувствительности пациентов с раком слизистой оболочки полости рта по частоте клеток с полисомией хромосом 7 и 11 при фракционированной гамма-лучевой терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 47–52. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-47-52

E.V. Golub, V.V. Polkin, G.F. Mikhailova,
T.G. Shkavrova, V.V. Tsepenko, F.E. Sevrukov, V.S. Medvedev

Detection of Radiosensitivity of Patients with Oral Cancer Using the Frequency of Cells with Polysomy 7 and 11 Chromosomes in Process of Fractionated Gamma-Radiotherapy

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

Contact person: E.V. Golub, e-mail: mgp@mrrc.obninsk.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the dynamics of frequency of tumor cells with polysomy 7 and 11 chromosomes in patients with oral cancer during fractionated gamma-radiotherapy.

Material and methods: The study was carried out using fluorescence *in situ* hybridization (FISH) on smears of 19 patients with oral cancer before treatment, after first total focal dose of gamma-radiotherapy (up to 18 Gy) and after second total focal dose (up to 32 Gy). As for control oral smears of 12 healthy donors were taken. Molecular cytogenetic abnormalities were examined in taken samples.

Results: The average group frequency of cell with polysomy 7 and 11 chromosomes in controls was 0.7 ± 0.2 % and 0.3 ± 0.1 % respectively. The average frequency of cells with chromosome 7 polysomy in group oral cancer patients before treatment was 32.3 ± 4.5 %, after first focal dose was 15.7 ± 2.9 % and after second focal dose was 8.0 ± 2.3 %. Dynamics analysis of these values revealed the significant decreasing ($p < 0.05$) in cells with chromosome 7 polysomy during radiotherapy. The average group frequency of cells with polysomy 11 in cancer patients before treatment was 25.8 ± 5.6 %, 12.2 ± 2.4 % and 5.4 ± 0.9 % after first and second focal dose respectively. These values was significantly ($p < 0.01$) higher compare with the one in the control group. After radiotherapy the 16 (84 %) patients with polysomy chromosomes 7 and/or 11 had significant decreasing ($p < 0.05$) in aberrant levels. Some of them (6 persons – 32 %) had decreasing frequency up to the control levels. 4 persons (21 %) observed firstly the increasing of cells with polysomy but after there was the reduction.

5 patients (26 %) over full course of gamma-radiotherapy demonstrated the gain in frequency of cells with polysomy or the same value as it was before treatment.

Conclusion: Thus, the study of molecular cytogenetic abnormalities in cells of oral cancer patients before and after radiotherapy was shown the polysomy of chromosomes being the marker of genome instability could indicate the tumor response ongoing therapy.

Keywords: oral cancer, polysomy chromosomes, FISH, radiosensitivity, fractionated radiotherapy

For citation: Golub EV, Polkin VV, Mikhailova GF, Shkavrova TG, Tsepenko VV, Sevrakov FE, Medvedev VS. Detection of Radiosensitivity of Patients with Oral Cancer Using the Frequency of Cells with Polysomy 7 and 11 Chromosomes in Process of Fractionated Gamma-Radiotherapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):47–52. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-47-52

Введение

Заболеваемость раком слизистой оболочки полости рта в России остается достаточно высокой и, согласно результатам анализа онкозаболеваемости в 2019 г. составляла 9510 случаев [1]. Во многих научных исследованиях показано, что прогрессирующая трансформация нормального плоскоклеточного эпителия в злокачественное новообразование обусловлена как хромосомными aberrациями (структурные перестройки, численные нарушения – полисомия, анеуплоидия), так и специфическими генными aberrациями (амплификации, делеции, точечные мутации) сочетающиеся или не сочетающиеся с эпигенетическими изменениями (метилирование промотора и дерегуляция мРНК). Одним из способов лечения пациентов с раком слизистой оболочки полости рта (СОПР) является фракционированная лучевая терапия. Но в настоящее время терапевтический эффект от различных схем фракционирования лучевой терапии близок к пределу, что требует новых подходов в лечении, возможно с учетом индивидуальной радиочувствительности опухоли.

Перспективным подходом к ее оценке в процессе лучевой терапии может быть анализ генной экспрессии, молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических нарушений в клетках опухоли. Было показано, что обнаруживаемая с помощью метода флуоресценции *in situ* гибридизации (FISH) полисомия хромосом 3, 4, 7, 8, 9, 11, 14, 17, 18, 19, 20 (обычно 3–6 копий хромосом на ядро) и моносомия (потеря одной хромосомы), характерна для рака слизистой оболочки полости рта и часто приводит к агрессивному фенотипу опухоли [2], а также к уменьшению периода ремиссии и общей выживаемости после хирургического лечения и радиотерапии пациентов [3, 4]. Работы по исследованию влияния лучевой терапии на клетки опухоли с полисомией хромосом у пациентов с онкологическими заболеваниями не проводились.

Целью настоящей работы было исследовать динамику частоты клеток опухоли с полисомией хромосом 7 и 11 в процессе фракционированной гамма-лучевой терапии пациентов с раком слизистой оболочки полости рта.

Материал и методы

Исследование проведено на мазках, взятых у 19 пациентов со злокачественной опухолью слизистой оболочки полости рта (СОПР) степени распространенности T₂–T₄. Больные проходили обследование и лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в 2015–2018 гг. Исследования проводились в рамках, принятых в центре клинических протоколов, получивших соответствующие одобрения в этическом комитете МРНЦ им. А.Ф. Цыба. В обследованную группу включены пациенты с опухолью следующих локализаций: рак боковой поверхности или корня языка (11 чел.), рак слизистой щеки (2 чел.), рак слизистой альвеолярного отростка челюсти (3 чел.), рак дна полости рта (3 чел.). Облучение проводилось на установке «Терабалт» с источником гамма-излучения ⁶⁰Co. Доза на фракцию составляла 2,0 Гр. Взятие образцов опухолевой

ткани для цитогенетического анализа осуществлялось неинвазивным методом цитологических мазков щеточкой в три приема – до лечения, после первой суммарной очаговой дозы (СОД) гамма-лучевой терапии до 18,0 Гр и после второй СОД – до 32,0 Гр. Интервал времени взятия образца после облучения составлял в среднем 3 ч.

Щеточку с мазком СОПР с места локализации опухоли помещали в раствор PBS. Далее суспензию клеток проводили через фиксатор (метанол+ледяная уксусная кислота в соотношении 3:1). Осадок наносили на предметное стекло. Пред- и постгибризационные отмывки, а также нанесение ДНК-зондов выполняли в соответствии с инструкциями фирмы производителя. Денатурация ДНК осуществлялась в автоматической камере Hybrite при 74 °C в течение 7 мин. Гибридизация проходила при 37 °C в термостате в течение 18 ч. После постгибризационных отмывок для визуализации препаратов наносили DAPI (4,6-диамидино-2-фенилиндол). Для контроля брали мазки слизистой оболочки полости рта у 12 клинически здоровых людей. Исследование выполнено методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с использованием коммерческих ДНК-зондов (Kreatech, Нидерланды) на центромеры (СЕР) хромосом 7 и 11. Анализ молекулярно-цитогенетических нарушений проводился на флуоресцентном микроскопе Axiomager (Zeiss). В каждом случае анализировали по 100–300 ядер клеток опухоли. Ядра клеток оценивали по категориям: нормальные (2 центромеры) и с полисомией хромосом (рис. 1).

Обработку данных проводили с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием компьютерной программы Microsoft Excel (2007). Для представления полученных данных использованы следующие показатели описательной статистики, характеризующие вариационный ряд: среднее выборки, стандартная ошибка среднего, нижний квартиль, верхний квартиль. Оценку достоверности различий проводили с использованием параметрических и непараметрических

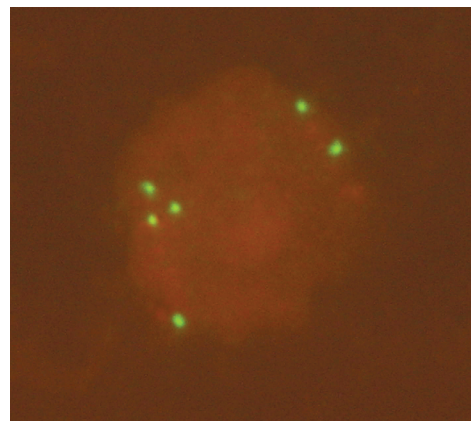


Рис. 1. Клетка опухоли слизистой оболочки полости рта с полисомией хромосомы 7 (зеленый сигнал – 6 копий СЕР 7)

Fig. 1. Cell of oral cancer with chromosome 7 polysomy (green signal – 6 copy of CER 7)

критериев (t-критерий ($t \geq 1,96$), U-критерий Манна-Уитни).

Результаты и обсуждение

Нормальная клетка в своем ядре содержит диплоидный набор хромосом. Одним из цитогенетических нарушений является полисомия хромосом, т.е. увеличение их числа в клетке. В исследованных 12 образцах контрольной группы выявлены клетки с полисомией хромосом 7 и 11, при этом в aberrантных клетках число хромосом 7 или 11 не превышало 4. В целом по группе частота клеток с полисомией варьировала в небольших диапазонах: 0–2,0 % для хромосомы 7 и 0–1,0 % для хромосомы 11. Среднегрупповая частота клеток с полисомией хромосомы 7 составила $0,7 \pm 0,2$ %, а с полисомией хромосомы 11 – $0,3 \pm 0,1$ %.

Результаты исследования 19 образцов рака СОПР, взятых у пациентов с различной стадией заболевания до лечения, показали, что опухолевые клетки могут содержать от 3 до 10 хромосом 7 и/или 11. У обследованных пациентов выявлен широкий диапазон колебания частоты клеток с полисомией исследованных хромосом: 2,5–70,5 % с хромосомой 7 и 1,0–70,0 % с хромосомой 11 (рис. 2). Показатели вариации частоты клеток с полисомией хромосомы 7 были следующие: нижний квартиль – от 2,5 до 12,3 %, а верхний квартиль – от 44,2 до 70,5 %. Для частоты клеток с полисомией хромосомы 11 эти показатели были следующие: нижний квартиль от 0,5 до 4,4 %, а верхний квартиль – от 46,7 до 70,0 %.

После проведения 1 СОД гамма-лучевой терапии у большинства пациентов наблюдалось снижение частоты клеток с полисомией обеих исследованных хромосом (рис. 2). Частота клеток с полисомией хромосомы 7 изменялась в интервале от 2,0 до 46,0 %. Показатели вариации были следующие: нижний квартиль от 2,0 до 5,3 %, верхний квартиль от 21,0 до 46,0 %. Диапазон варируемости частоты клеток с полисомией хромосомы 11 составлял 2,5–39,5 %. Показатели вариации были следующие: нижний квартиль от 2,5 до 5,4 %, а верхний квартиль от 17,3 до 39,5 %.

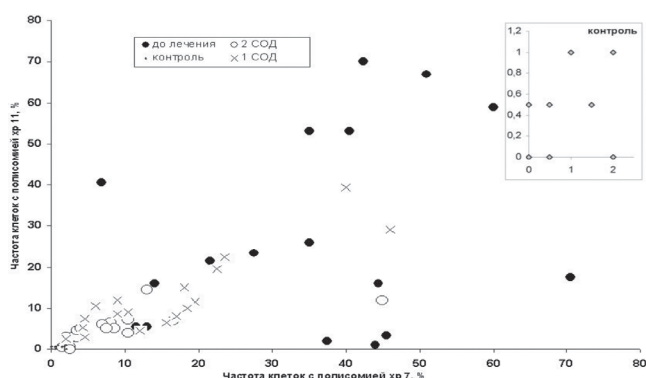


Рис. 2. Динамика индивидуальной частоты клеток с полисомией хромосом 7 и 11 в клетках рака СОПР до лечения, после 1 СОД и после 2 СОД. Вставка в правом верхнем углу рисунка показывает индивидуальную частоту клеток с полисомией хромосом 7 и 11 в контрольной группе

Fig. 2. Dynamics of individual frequency of cells with chromosome 7 and 11 polysomy in oral cancer cells before treatment, after 1st and 2nd total focal doses. Insertion on the figure (upper right corner) shows individual frequency of cells with chromosome 7 and 11 polysomy in control group

После 2 СОД гамма-лучевой терапии диапазон варируемости частоты клеток с полисомией хромосомы 7 наблюдался в интервале 1,5–45,0 %. Показатели вариации были следующие: нижний квартиль от 1,5 до 2,3 %,

верхний квартиль от 8,3 до 45,0 %. Диапазон варируемости частоты клеток с полисомией хромосомы 11 составлял 0–14,5 %. Показатели вариации были следующие: нижний квартиль от 0 до 3,0 %, верхний квартиль от 6,8 до 14,5 %.

Статистический анализ показал, что до начала лечения среднегрупповая частота клеток с полисомией хромосомы 7 составила $32,3 \pm 4,5$ %, а после 1 СОД и 2 СОД – $15,7 \pm 2,9$ % и $8,0 \pm 2,3$ % соответственно. Анализ динамики среднегрупповых показателей выявил статистически значимое ($p < 0,05$) снижение частоты клеток с полисомией хромосомы 7 в процессе лучевой терапии. Среднегрупповая частота клеток с полисомией хромосомы 11 также статистически значимо ($p < 0,05$) снижалась в процессе терапии: до лечения – $25,8 \pm 5,6$ %, после 1 СОД и 2 СОД – $12,2 \pm 2,4$ % и $5,4 \pm 0,9$ % соответственно. Сравнение полученных значений с соответствующими среднегрупповыми показателями контрольной группы выявило статистически значимое ($p < 0,01$) превышение по всем показателям.

Анализ индивидуальных показателей (рис. 3) показал, что до начала лечения у 18 (95 %) пациентов частота клеток с полисомией хромосомы 7 была статистически значимо выше контроля ($p < 0,05$), и только у пациента № 15 не отличалась от контроля. После проведения 1 СОД гамма-лучевой терапии в группе обследованных лиц обнаружена индивидуальная варируемость частоты клеток с повышенным числом СЕР 7.

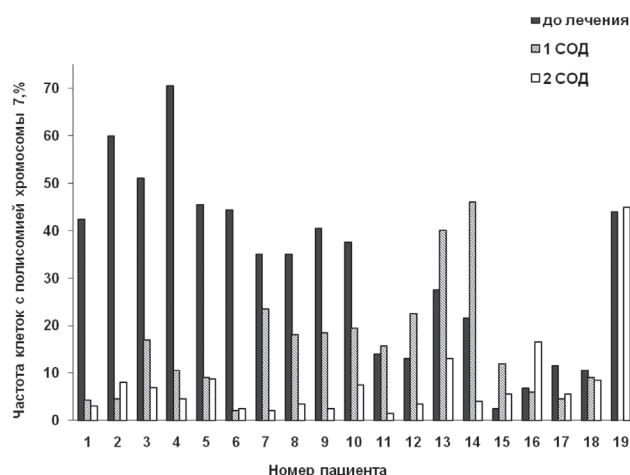


Рис. 3. Индивидуальная динамика частоты клеток с полисомией хромосомы 7 у больных до лечения, после 1-ой и 2-ой СОД гамма-лучевой терапии

Fig. 3. Individual dynamics of the frequency of cells with chromosome 7 polysomy in patients before treatment, after 1st and 2nd total focal doses of gamma-radiotherapy

По сравнению с показателями до лечения, после 1 СОД у 11 (58 %) пациентов (№№ 1–10, 17) частота этих клеток статистически значимо снизилась ($p < 0,05$). При этом у 2 пациентов (№№ 1, 6) этот показатель снизился до контрольного уровня. У 4 пациентов (№№ 12–15), наоборот, наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) повышение частоты клеток с этим нарушением. В образцах пациентов №№ 11, 16 и 18 частота клеток с повышенным числом СЕР 7 не изменилась в ответ на проводимую гамма-лучевую терапию. Данные пациента № 19 отсутствуют из-за недостаточного числа клеток в образце. После проведения 2 СОД гамма-лучевой терапии динамика частоты клеток с повышенным числом СЕР 7 оставалась разнонаправленной. У 6 пациентов (№№ 1, 2, 5, 6, 17, 18) частота этих клеток статистически значи-

мо не отличалась от уровня, выявленного после 1 СОД. У 11 пациентов (№№ 3, 4, 7–15) статистически значимо снизилась ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем после 1 СОД, а у пациента № 16 – повысилась ($p < 0,01$). Дальнейший анализ показал, что в целом после проведенного курса лечения у 16 (84 %) пациентов (№№ 1–14, 16, 17) частота клеток с полисомией хромосомы 7 наблюдалась статистически значимо ниже уровня, выявленного до лечения ($p < 0,05$), а у 3 (№№ 15, 18, 19) не отличалась от него. Однако только у 5 пациентов (№№ 1, 6, 7, 9, 11) изучаемый показатель снизился до контрольного уровня, в то время как у 14 пациентов он остался статистически значимо выше контрольного уровня ($p < 0,05$).

Анализ индивидуальных показателей частоты клеток с полисомией хромосомы 11 (рис. 4) показал, что до начала лечения у 16 (84 %) пациентов она была статистически значимо выше контроля ($p < 0,05$) и у 3 пациентов (№№ 10, 15, 19) не отличалась от контроля. После проведения 1 СОД гамма-лучевой терапии в группе обследованных лиц так же как и для хромосомы 7 обнаружена индивидуальная вариабельность частоты клеток с полисомией хромосомы 11. По сравнению с показателями до лечения, после 1 СОД у 10 (56 %) пациентов (№№ 1–9, 11) частота этих клеток статистически значимо снизилась ($p < 0,05$). При этом у пациента № 2 этот показатель снизился до контрольного уровня. У 5 пациентов (№№ 10, 12, 13, 15, 16), наоборот, наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение частоты клеток с этим нарушением. В образцах пациентов №№ 14, 17 и 18 частота клеток с повышенным числом СЕР 11 не изменилась в ответ на проводимую гамма-лучевую терапию. Данные пациента № 19 отсутствуют из-за недостаточного числа клеток в образце. После проведения 2 СОД гамма-лучевой терапии динамика частоты клеток с повышенным числом СЕР 11 тоже оставалась разнонаправленной. У 8 пациентов (№№ 1–3, 5, 6, 15–17) частота этих клеток статистически значимо не отличалась от уровня, выявленного после 1 СОД. У 10 пациентов (№№ 4, 7–14, 18) статистически значимо снизилась ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем после 1 СОД.

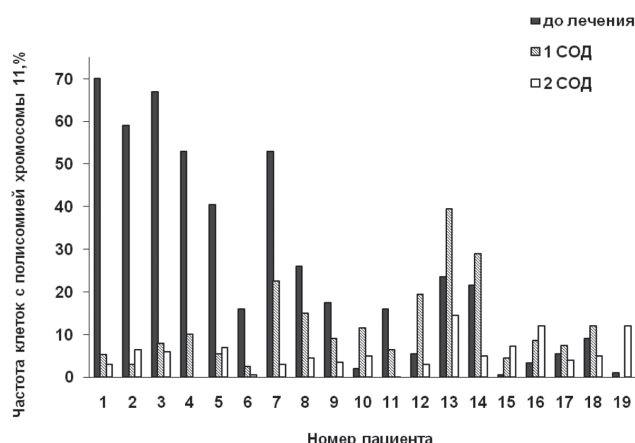


Рис. 4. Индивидуальная динамика частоты клеток с полисомией хромосомы 11 у больных до лечения, после 1-ой и 2-ой СОД гамма-лучевой терапии

Fig. 4. Individual dynamics of the frequency of cells with chromosome 11 polysomy in patients before treatment, after 1st and 2nd total focal dose of gamma-radiotherapy

В целом после проведенного курса лечения у 12 (63 %) пациентов (№№ 1–9, 11, 13, 14) частота клеток с полисомией хромосомы 11 была статистически значимо ниже уровня, выявленного до лечения ($p < 0,05$), у 4

(№№ 10, 12, 17, 18) не отличалась от него, а у 3 (№№ 15, 16, 19) – статистически значимо увеличилась ($p < 0,05$). Однако только у 3 пациентов (№№ 4, 6, 11) изучаемый показатель снизился до контрольного уровня, в то время как у 16 пациентов он остался статистически значимо выше контрольного уровня ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ полученных в работе данных показал, что после проведенной фракционированной гамма-лучевой терапии частота клеток с полисомией исследованных хромосом 7 и/или 11 у 16 (84 %) пациентов была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) уровней до лечения, из них у 6 (32 %) пациентов данные показатели снизились до уровней контроля. У 4 пациентов (21 %) наблюдалась одинаковая реакция клеток с этим нарушением генома в ответ на воздействие гамма-излучения – сначала повышение, а затем снижение их частоты. У 5 (26 %) пациентов на протяжении всего курса гамма-лучевой терапии наблюдалось увеличение частоты клеток с полисомией хромосом 7 и/или 11, либо частота этих клеток статистически значимо не отличалась от уровня, выявленного до лечения.

Развитие карциномы слизистой оболочки полости рта является многошаговым генетическим процессом, включающим различную степень нестабильности генома и дерегуляцию внутриклеточных сигнальных путей [5]. В исследованных нами образцах опухоли СОПР наблюдались клетки с нестабильным геномом, показателем которого является полисомия хромосом 7 и 11. Наше исследование показало, что в результате фракционированной гамма-лучевой терапии в дозе до 32,0 Гр среднегрупповая частота клеток с этим нарушением генома последовательно снижалась, но оставалась статистически значимо выше контрольного уровня ($p < 0,05$). Однако поскольку ответ опухоли на проводимую лучевую терапию отличается у разных пациентов, то по среднегрупповым показателям невозможно судить об эффективности проводимого курса лечения.

Выполненный анализ полученных индивидуальных данных показал, что в процессе фракционированной гамма-лучевой терапии можно было выделить 3 подгруппы пациентов с различной динамикой частоты этих клеток, что может свидетельствовать об индивидуальной радиочувствительности клеток опухоли: 1 – пациенты, у которых наблюдалось последовательное снижение частоты клеток с полисомией исследованных хромосом; 2 – пациенты, у которых выявлено повышение, а затем снижение частоты клеток с этим нарушением генома и 3 – пациенты, у которых частота клеток с полисомией обеих хромосом незначительно изменялась на протяжении всего курса терапии, в итоге оставаясь на уровне, выявленном до лечения, или повышалась.

Известно, что пролиферирующие клетки наиболее чувствительны к воздействию ионизирующего излучения (ИИ). Опухолевые клетки характеризуются активным делением и в стадии митоза ИИ вызывает двунитевые разрывы ДНК, что приводит к нарушению репарации и апоптозу основной массы клеток [6]. Уязвимость опухолевых клеток к излучению повышается также в присутствии кислорода, а по мере их апоптоза выжившие клетки проходят реоксигенацию за счет контакта с капиллярами, становясь также более чувствительными к облучению [7]. Вероятно, этот ответ на гамма-лучевую терапию характерен для пациентов 1-ой подгруппы, у которых мы наблюдали снижение частоты клеток с полисомией хромосом уже после первой суммарной очаговой дозы и последующее снижение после второй СОД.

Что касается 2-ой и 3-ей подгрупп, то в основе такой реакции клеток опухоли на фракционированное облуче-

ние могут лежать различные механизмы. Считается, что фракционированная гамма-лучевая терапия включает защитные реакции клеток, которые позволяют им выживать на ранних этапах курса лучевой терапии. Большинство опухолей имеет особый клон раковых стволовых клеток, которые ответственны за рост, метастазирование, инвазию и рецидивы. Они обычно характеризуются самообновлением, обеспечивающим непрерывную пролиферацию опухоли, а также потенциалом дифференцировки, который приводит к образованию основной массы опухоли.

В работе [8], проведенный авторами анализ результатов исследований стволовых клеток опухолей различных локализаций (рак легкого, простаты, гортани, печени, глиомы) показал, что эти клетки обладают высокой радиорезистентностью благодаря повышению активности процессов репарации и активации различных сигнальных путей. Было также показано, что воздействие ионизирующего излучения повышает экспрессию белков, связанных с клеточным циклом, что может стимулировать пролиферацию стволовых клеток опухоли. В клетках HeLa Her2 при наибольшей поглощенной дозе 10,0 Гр наблюдалась задержка деления в точке G₂-М, которая была неустойчива и клетки повторно входили в клеточный цикл с оставшимися нерепарированными повреждениями [9]. Этот преждевременный вход был причиной увеличения анафазных мостов и мультиполярных митотических веретен, что приводило к дозо-зависимому увеличению числа полиплоидных клеток. Такие нарушения приводили клетки к так называемой митотической катастрофе, и фракция погибающих клеток показывала признаки апоптоза только через 5–7 дней после облучения. Другие авторы [10] отмечают активацию дифференциации нестволовых опухолевых клеток в пул стволовых клеток в ответ на радиотерапию. Этот результат также показан в работе [11] при фракционированном облучении *in vitro* клеток линий A431 и 183A ежедневно получавших по 0,5–0,75 Гр.

В последнее время многие процессы, происходящие в опухолевых клетках, рассматриваются с точки зрения молекулярно-генетических аспектов. Авторами [4, 12] показано, что одним из наиболее важных биомаркеров при плоскоклеточной карциноме является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который находится на хромосоме 7. Связывание факторов роста со специфическими мембранными рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью, вызывает активацию Ras/Raf/MEK/ERK и PI3K/Akt/mTOR сигнальных путей, что приводит к активному клеточному росту, увеличению ангиогенеза, пролиферации опухолевых клеток, инвазии и метастазированию [8]. Кроме того, исследования показали, что ИИ может активировать рецептор

EGFR, и эта активация вызывает ряд защитных реакций опухолевых клеток, включая усиление репарации ДНК и снижение апоптоза, что увеличивает клеточную устойчивость к ИИ, а также повышает репопуляцию опухолевых клеток, что позволяет опухоли уклониться от цитотоксического эффекта ИИ [4, 13]. Полиплоидные клетки могут образовываться с помощью трех различных механизмов: abortивного клеточного цикла, слияния клеток и эндоредупликации [14]. Эндоредупликация, которая происходит когда модифицируются определенные механизмы, управляющие последовательным прохождением G₁, S, G₂ и митотической фазы (М) клеточного цикла, также лежит в основе полисомии хромосом, наблюдаемой в опухолевых клетках. В нормальном клеточном цикле развитие S-фазы требует полной М-фазы, но в процессе эндоредупликации эта зависимость отклоняется, и хроматин повторно конденсируется, даже если митоз не завершается. Эти механизмы регулируются концентрацией циклинзависимых киназ, которые в том числе активируются геном *CCND1*, находящимся на хромосоме 11, и ингибиторы этих белков вызывают полиплоидию [12, 14]. Вероятно, все рассмотренные выше механизмы могут быть причиной повышения частоты клеток с полисомией хромосом 7 и 11 у пациентов 2-ой и 3-ей подгрупп в ответ на фракционированную лучевую терапию, в то время как до лечения этот показатель нестабильности генома у некоторых пациентов даже не превышал контрольного уровня.

Заключение

Таким образом, исследование клеток опухоли слизистой оболочки полости рта до и после фракционированной гамма-лучевой терапии пациентов показало, что среднegrupповая частота клеток опухоли с полисомией исследованных хромосом последовательно уменьшается, но у большинства пациентов остается выше контрольного уровня. Наибольший интерес представляют пациенты, у которых после проведенного курса фракционированной гамма-лучевой терапии частота изучаемых клеток не изменилась или увеличилась.

Механизмы радиорезистентности злокачественных опухолей до сих пор полностью не раскрыты. Исследования, направленные на изучение этих механизмов очень важны, поскольку это позволит проводить персонализированную терапию. Полученные нами результаты свидетельствуют, что клетки опухоли больных по-разному реагируют на проведение фракционированной лучевой терапии. Исследования клеток опухоли в процессе ЛТ методом флуоресцентной *in situ* гибридизации может быть полезным для выявления больных с радиорезистентными опухолями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. The State of Cancer Care to the Population in Russia in 2019 (Morbidity and Mortality). Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow Publ., 2020 (In Russ.). [Состояние онкологической помощи населению в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)] / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2020].
2. Papanikolaou V.S., Kyrodimos E., Tsiambas E., Giotakis E., Psyri A., Ragos V., Chrysovergis A. Chromosomal Instability in Oral Squamous Cell Carcinoma. J. BUON. 2018;23;6:1580-1582.
3. Sato H., Uzawa N., Takahashi K.I., Myo K., Ohya Y., Amagasa T. Prognostic Utility of Chromosomal Instability Detected by Fluorescence in Situ Hybridization in Fine-Needle Aspirates from Oral Squamous Cell Carcinomas. BMC Cancer. 2010;10:182. DOI: 10.1186/1471-2407-10-182.
4. Alterio D., Marvaso G., Maffini F., Gandini S., Choocca S., Ferrari A. Role of EGFR as Prognostic Factor in Head and Neck Cancer Patients Treated with Surgery and Postoperative Radiotherapy: Proposal of a New Approach Behind the EGFR Overexpression. Med. Oncol. 2017;34;6:107. doi: 10.1007/s12032-017-0965-7.
5. Nikitakis N.G., Pentenero M., Georgaki M., et al. Molecular Markers Associated with Development and Progression of Potentially Premalignant Oral Epithelial Lesions: Current Knowledge and Future Implications. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol Oral Radiol. 2018;125;6:650-669. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.03.012.

6. Sia J., Szmyd R., Hau E., Gee H.E. Molecular Mechanisms of Radiation-Induced Cancer Cell Death: a Primer. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020;8;41. DOI: 10.3389/fcell.2020.00041.
7. Dando I., Cordani M., Pozza D.E., Biondani G., Donadelli M., Palmieri M. Antioxidant Mechanisms and ROS-Related Micro-RNAs in Cancer Stem Cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015;2015:425708. DOI: 10.1155/2015/425708.
8. Chang L., Graham P., Hao J., Ni J., Deng J., Bucci J., et al. Cancer Stem Cells and Signaling Pathways in Radioresistance. *Oncotarget.* 2016;7;10:11002-11017. DOI: 10.18632/oncotarget.6760.
9. Eriksson D., Löfroth P.O., Johansson L., Riklund K.A., Stigbrand T. Cell Cycle Disturbances and Mitotic Catastrophes in HeLa Hep2 Cells Following 2.5 to 10 Gy of Ionizing Radiation. *Clin. Cancer. Res.* 2007;13;18 Pt 2:5501s-5508s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0980.
10. Lee S.Y., Jeong E.K., Ju M.K., Jeon H.M., Kim M.Y., Kim C.H., et al. Induction of Metastasis, Cancer Stem Cell Phenotype and Oncogenic Metabolism in Cancer Cells by Ionizing Radiation. *Mol. Cancer.* 2017;16;1:10. DOI: 10.1186/s12943-016-0577-4.
11. Kavanagh B.D., Lin P.S., Chen P., Schmidt-Ullrich R.K. Radiation-Induced Enhanced Proliferation of Human Squamous Cancer Cells in Vitro: a Release from Inhibition by Epidermal Growth Factor. *Clin. Cancer Res.* 1995;1;12:1557-1562.
12. Chien H.T., Cheng S.D., Liao C.T., Wang H.M., Huang S.F. Amplification of the EGFR and CCND1 Are Coordinated and Play Important Roles in the Progression of Oral Squamous Cell Carcinomas. *Cancers (Basel).* 2019;11;6:760. DOI: 10.3390/cancers11060760.
13. Fujimichi Y., Hamada N. Ionizing Irradiation Not Only Inactivates Clonogenic Potential in Primary Normal Human Diploid Lens Epithelial Cells But Also Stimulates Cell Proliferation in a Subset of this Population. *PLoS ONE.* 2014;9;5:e98154. DOI: 10.1371/journal.pone.0098154.
14. Oliveira-Junior R.J., Goulart L.R., Bastos L.M., Alves D.D., dos Santos e Silva S.V., Morelli S. Contributions of Cytogenetics to Cancer Research. *Biosci. J.* 2014;30;1:245-260.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

Д.В. Багдасарова¹, А.Д. Зикиряходжаев¹⁻³, Ф.Н. Усов¹, Е.В. Хмелевский¹,
А.Н. Герасимов², И.С. Дуадзе², Д.Ш. Джабраилова¹

РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОПРОТЕЗА В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (cT₁₋₂N₀₋₁M₀)

¹Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, г. Москва, Россия.

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России, г. Москва, Россия.

³Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия.

Контактное лицо: Багдасарова Дарья Валерьевна, e-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: определить показания к проведению ЛТ у больных первично-операбельным раком молочной железы (РМЖ) (cT₁₋₂N₀₋₁M₀) после КсМЭ/ПкМЭ с использованием эндопротеза.

Материалы и методы: в работе проанализированы результаты лечения 203 больных, которым были выполнены операции на молочной железе в объеме КсМЭ (58 случаев (28,6 %)) или ПкМЭ (145 случаев (71,4 %)) с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом в составе комбинированного или комплексного лечения в период с января 2008 по март 2018 гг. Лучевая терапия проводилась 98 (48,2 %) больным на реконструированную молочную железу и на зоны регионарного лимфооттока. Медиана наблюдения составила 51 месяц (95 % ДИ от 49 до 53 месяцев), средняя длительность наблюдения – 60,3 ± 1,9 месяцев.

Результаты: наличие метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов ($p=0,008$) и лимфоваскулярной инвазии ($p=0,048$) коррелирует с ухудшением бессобытийной выживаемости. Достоверных различий в частотах рецидивов ($p=0,734$) и прогрессирований ($p=0,432$) в группах больных с ЛТ и без нее получено не было. Однако в связи с включением в исследование изначально благоприятной группы больных и получением небольшого количества неблагоприятных исходов, было получено, что ЛТ изменяет риск развития рецидива болезни не более чем, в 3–4 раза.

Заключение: Дополнительная ЛТ позволила получить в группе неблагоприятного прогноза те же результаты, что и в группе благоприятного прогноза. Предварительный вывод о не влиянии ЛТ на результаты лечения группы благоприятного прогноза должен быть валидирован при исследовании с большим числом наблюдений.

Ключевые слова: рак молочной железы, одномоментная реконструкция молочной железы, лучевая терапия, подкожная мастэктомия, кожносохранная мастэктомия, имплантаты

Для цитирования: Багдасарова Д.В., Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н., Хмелевский Е.В., Герасимов А.Н., Дуадзе И.С., Джабраилова Д.Ш. Реконструктивно-пластические операции с использованием эндопротеза в сочетании с лучевой терапией у больных первично-операбельным раком молочной железы (cT₁₋₂N₀₋₁M₀) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 53–58. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-53-58

Combination Therapy of Breast Cancer Patients (cT₁₋₂N₀₋₁M₀) after Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Implant Based Reconstruction

D.V. Bagdasarova¹, A.D. Zikiryakhodzaev¹⁻³, F.N. Usov¹, E.V. Khmelevsky¹, A.N. Gerasimov², I.S. Duadze², D.Sh. Dzhabrailova¹

¹ P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia.

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

³ People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Contact person: Bagdasarova Daria Valerievna, e-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: indications for determination of radiation therapy in patients with primary operable breast cancer (cT₁₋₂N₀₋₁M₀) after skin-sparing/nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction.

Material and methods: The study analyzed 203 patients who underwent skin-sparing (58 cases (28.6%)) or nipple-sparing (145 cases (71.4%)) mastectomy with immediate breast reconstruction as part of combined or complex treatment from January 2008 to March 2018. Radiation therapy was performed in 98 (48,2 %) cases on the reconstructed breast and the area of regional lymph nodes.

Results: The presence of metastatic axillary lymph nodes ($p=0.008$) and lymphovascular invasion ($p=0.048$) correlates with deterioration in disease-free survival. There were no significant differences in the rates of recurrence ($p=0.734$) and progression ($p=0.432$) in groups of patients with and without RT. However, due to the inclusion of an initially favorable group of patients and a small number of adverse outcomes, it was found that RT changes the risk of developing a relapse of the disease by no more than 3-4 times.

Conclusions: Additional RT allowed to obtain the same results in the group with poor prognosis as in the group with favorable prognosis. The preliminary conclusion that RT does not affect treatment outcomes in the group with favorable prognosis should be validated in a study with larger number of observations.

Keywords: breast cancer, mastectomy, immediate breast reconstruction, radiotherapy, implant.

For citation: Bagdasarova DV, Zikiryakhodzaev AD, Usov FN, Khmelevsky EV, Gerasimov AN, Duadze IS, Dzhabrailova DSh. Combination Therapy of Breast Cancer Patients (cT₁₋₂N₀₋₁M₀) after Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Implant Based Reconstruction. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):53-58. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-53-58

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у женщин в Российской Федерации. В наибольшем объеме при лечении ЗНО молочной железы используют комбинированный или комплексный метод (65,5 %) [1]. На сегодняшний день хирургическое лечение является обязательным этапом лечения, которое влечет за собой полную или частичную утрату органа, и, следовательно, потерю психосоциального благополучия женщины. Неотъемлемой частью современной онкологии является улучшение качества жизни таких больных, с применением различных вариантов восстановления утраченного органа с помощью реконструктивных операций. Лучевая терапия (ЛТ) играет немаловажную роль в лечении РМЖ, однако оказывает негативное влияние на эстетический результат хирургического лечения [2-4].

В настоящее время отсутствует консенсус по поводу показаний к проведению лучевого лечения после кожно-сосудистых/подкожных мастэктомий (КсМЭ/ПкМЭ) с одномоментной реконструкцией эндопротезом. В клинических рекомендациях по лечению больных РМЖ говорится о том, что после мастэктомии обычно ЛТ показана больным с высоким риском развития локорегиональных рецидивов, а именно с размером опухоли >5 см, метастатически пораженными аксиллярными лимфатическими узлами или положительными краями резекции. При опухолях <5 см, отсутствии метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов и опухолевых клеток в крае резекции ЛТ рекомендована больным с прогностически неблагоприятными факторами риска [5-12]. Однако до сих пор отсутствует единое мнение в различных медицинских учреждениях по поводу учета данных факторов и определения показаний к назначению ЛТ у данной категории пациентов.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи и отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. В работе проанализированы результаты лечения 203 больных, которым были выполнены операции на молочной железе в объеме КсМЭ/ПкМЭ с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом в составе комбинированного или комплексного лечения в период с января 2008 по март 2018 гг.

Средний возраст пациенток составил $45,58 \pm 0,65$ лет. В 92 случаях (45,3 %) был выявлен рак правой молочной железы, в 111 случаях (54,7 %) – рак левой молочной железы. Сохранная менструальная функция наблюдалась в 134 случаях (54,7 %), в 69 (34,0 %) случаях – менопауза. Распределение пациентов по стадиям: I стадия $T_1N_0M_0$ – 92 случая (45,3 %), IIa стадия – 86 (34,0 %), $T_1N_1M_0$ – 33 случая (16,3 %), $T_2N_0M_0$ – 53 (26,1 %), IIb стадия – 25 (12,3 %).

Наиболее часто встречающимся гистологическим типом оказался инвазивный рак без признаков специфичности – 160 случаев (78,8 %), далее инвазивный дольковый рак – 15 (7,4 %), комбинированный – 23 (11,3 %), муцинозный – 3 (1,5 %), тубулярный – 2 (1,0 %). Люминальный тип А наблюдался в 56 случаях (27,6 %), люминальный тип В, Her2/neu-негативный – 64 случая (31,5 %), люминальный тип В, Her2/neu-позитивный – 21 (10,3 %), тройной негативный – 37 (18,2 %), нелюминальный, Her2/neu-позитивный – 21 (10,3 %). У 6 (3,0 %) пациенток не определен молекулярно-биологический тип, так как

не исследован индекс пролиферативной активности (Ki67) (годы лечения 2008 – 2010 гг.). Средний уровень индекса пролиферации Ki67 составил 35,68. Степень злокачественности опухолевых клеток представлена следующим образом: G1 – 4 случая (2,0 %), G2 – 130 (64,0 %), G3 – 51 (25,1 %). В 18 случаях (8,9 %) степень злокачественности не указывалась. Интравензная инвазия встречалась в 25 случаях (12,3 %), периневральная инвазия – (9,4 %). Лимфоваскулярная инвазия была выявлена в 26 случаях (12,8 %). Лимфодиссекция выполнялась в 150 случаях (73,9 %), биопсия сторожевого лимфатического узла в 73 (36,0 %).

Всем 203 пациентам выполнялись КсМЭ 58 (28,6 %), ПкМЭ 145 (71,4 %) с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом. Метод реконструкции выбирался с дополнительным укрытием мышц нижней склоны или без 59 (29,1 %). Дополнительное укрытие в виде сетки – 82 случая (40,4 %), АДМ – 34 случая (16,7 %), деэпитемизированный кожный лоскут – 13 (6,4 %), широчайшая мышца спины – 15 случаев (7,4 %).

В качестве комбинированного и комплексного лечения по поводу рака молочной железы пациентам дополнительно проводилась лекарственная и/или лучевая терапия. Неoadъювантную химиотерапию (НАПХТ) получили 37 (18,2 %) пациенток. В основном, применялась схема химиотерапии 4АС+4Т (4 курса 1 раз в 3 недели доксорубин, циклофосфамид + 4 курса 1 раз в 3 недели доцетаксел или паклитаксел 12 еженедельных введений). В результате лечения частичная регрессия опухолевого узла (PR) была достигнута у 25 (67,6 %) пациенток, полная регрессия опухолевого узла (CR) у 12 пациенток (32,4 %), отсутствие ответа (NR) на проводимую НАПХТ не наблюдалось.

В результате дальнейшего патоморфологического исследования опухоли лечебный патоморфоз (по Лавниковой Г.А.) 1 степени наблюдался у 5 пациентов (13,5 %), 2 степени наблюдался в 8 случаях (21,6 %), 3 степени – в 2 случаях (5,4 %) и 4 степени в 7 случаях (18,9 %). В 15 случаях (40,5 %) нет данных за лечебный патоморфоз в описании патоморфологического исследования операционного материала.

Адъювантную химиотерапию в послеоперационном лечении РМЖ получили 128 пациенток (63,1 %). Таргетную терапию получали 41 пациентки (20,2 %), трастузумабом или комбинацией пертузумаб и трастузумаб по показаниям. Гормональную терапию получали 140 пациенток (69,0 %). Выключение функции яичников было выполнено в 29 случаях (14,3 %) хирургическим или лекарственным методом. В отношении 6 (3,0 %) пациенток консилиум по результатам планового гистологического исследования принял решение оставить их под строгое динамическое наблюдение.

Лучевая терапия проводилась 98 (48,2 %) больным на реконструированную молочную железу и на зоны регионарного лимфооттока. Дозы облучения составили: СОД 45 Гр за 18 фракций РОД 2,5 Гр (95 % объема мишени (PTV), 90 % предписанной дозы). ДЛТ выполнялась высокоэнергетичными фотонами с энергией 6 МВ.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа используемый материал был внесен в базу данных с использованием программного обеспечения «Microsoft EXCEL». Для статистических расчетов использовалось программное обеспечение «IBM SPSS Statistics версия 26.0». Для описания распределения числовых переменных рассчитывали среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение, минимальные и максимальные значения, а также медиану.

Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – статистическая погрешность среднего. Доверительные границы к частотам рассчитывали на основании биномиального распределения. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия «хи-квадрат». Достоверность различия средних величин определяли при помощи критерия Стьюдента. Связь числовых показателей друг с другом исследовали при помощи корреляционного анализа. Для прогнозирования использо-

вали метод линейной регрессии. Факторы, влияющие на выживаемость, оценивали при помощи регрессии Кокса. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,005$.

Результаты и обсуждение

При сравнении частот встречаемости признаков в группах с лучевой терапией и без нее было получено следующее:

Таблица 1

Клиническая характеристика больных первично-операбельным раком молочной железы ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) с проведением лучевой терапией и без ($n=203$)
Clinical characteristics of patients with primary resectable breast cancer ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) with and without radiotherapy ($n=203$)

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			p
	N	n	%	N	n	%	
Клинические параметры							
Менструальная функция сохранена	105	74	70,48	98	60	61,22	0,107
Сторона поражения справа	105	45	42,86	98	47	47,96	0,27
I ст. T ₁ N ₀ M ₀	105	70	66,67	98	22	22,45	<0,001
II ст. T ₁ N ₁ M ₀	105	9	8,57	98	24	24,49	0,002
II ст. T ₂ N ₀ M ₀	105	19	18,10	98	34	34,69	0,006
II ст. T ₂ N ₁ M ₀	105	7	6,67	98	17	17,35	0,016
Верхне-наружный квадрант	105	25	23,81	98	35	35,71	0,044
Нижне-наружный квадрант	105	12	11,43	98	8	8,16	0,294
Нижне-внутренний квадрант	105	9	8,57	98	5	5,10	0,244
Верхне-внутренний квадрант	105	9	8,57	98	9	9,18	0,536
Центральный квадрант	105	6	5,71	98	6	6,12	0,568
Граница верхних квадрантов	105	20	19,05	98	10	10,20	0,57
Граница нижних квадрантов	105	4	3,81	98	2	2,04	0,375
Граница наружных квадрантов	105	9	8,57	98	14	14,29	0,144
Граница внутренних квадрантов	105	4	3,81	98	5	5,10	0,457
Мультицентричный рост	105	6	5,71	98	7	7,14	0,448
BRCA1	27	15	55,56	15	8	53,33	0,572
CHEK2	11	3	27,27	7	4	57,14	0,22

Таблица 2

Морфологические и молекулярно-биологические характеристики опухоли у больных первично-операбельным раком молочной железы ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) с проведением лучевой терапией и без ($n=203$)
Morphological and molecular biological characteristics of the tumor in patients with primary resectable breast cancer ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) with and without radiation therapy ($n=203$)

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			<i>p</i>
	N	n	%	N	n	%	
Инфильтративный протоковый (без признаков специфичности) тип	105	88	83,81	98	86	87,76	0,274
Инфильтративный дольковый тип	105	10	9,52	98	9	9,18	0,563
Комбинированный тип	105	12	11,43	98	11	11,22	0,57
Муцинозный тип	105	2	1,90	98	1	1,02	0,526
Тубулярный тип	105	2	1,90	98	0	0,00	0,266
Лимфоваскулярная инвазия	17	6	35,29	29	22	75,86	0,008
Интравенозная инвазия	11	7	63,64	20	18	90,00	0,098
Периваскулярная инвазия	21	11	52,38	30	24	80,00	0,037
Люминальный тип А	103	42	40,78	94	14	14,89	<0,001
Люминальный тип В Her2/neu-позитивный	103	7	6,80	94	14	14,89	0,053
Люминальный тип В Her2/neu-негативный	103	27	26,21	94	37	39,36	0,035
Нелюминальный тип, Her2/neu-позитивный	103	9	8,74	94	10	10,64	0,416
Тройной негативный	103	18	17,48	94	19	20,21	0,378
G1	93	3	3,23	92	1	1,09	0,315
G2	93	70	75,27	89	60	67,42	0,157
G3	92	20	21,74	92	31	33,70	0,05
Раковая эмболия в зоне л/у	4	3	75,00	15	13	86,67	0,53
Края резекции (опухолевый рост по краю опухоли)	105	1	0,95	98	6	6,12	0,049
Края резекции (опухолевый рост менее чем 0,1 мм)	105	1	0,95	98	4	4,08	0,164
Выход опухолевых клеток за капсулу лимфоузла	6	2	33,33	16	7	43,75	0,523
Инвазия опухолевых клеток в капсулу лимфоузла	5	2	40,00	13	9	69,23	0,272

Примечание: В табл. 1–2: N – число пациентов для которых по данной характеристике имелись данные, n – число пациентов с данной характеристикой, *p* – достоверность различия частот встречаемости.

Таблица 3

Характеристика проведенного лечения больных первично-операбельным раком молочной железы ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) с лучевой терапией и без ($n=203$)

Characteristics of the treatment of patients with primary resectable breast cancer ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) with and without radiation therapy ($n=203$)

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			<i>p</i>
	N	n	%	N	n	%	
Наличие НАПХТ	105	15	14,29	98	22	22,45	0,093
Частичная регрессия опухоли после НАПХТ	18	7	38,89	22	18	81,82	0,007
Полная регрессия опухоли после НАПХТ	18	8	44,44	22	4	18,18	0,073
АПХТ	105	58	55,24	98	70	71,43	0,012
ГТ	105	67	63,81	98	73	74,49	0,068
ТТ	105	15	14,29	98	26	26,53	0,023
Выключение функции яичников	66	20	30,30	56	9	16,07	0,051
Динамическое наблюдение	105	6	5,71	98	0	0,00	0,018
Исследование сторожевого лимфатического узла	51	42	82,35	37	31	83,78	0,548
Без лимфаденэктомии	44	32	72,73	35	21	60,00	0,170

Таблица 4

Характеристика видов операции на молочной железе у больных первично-операбельным раком молочной железы ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) с проведением лучевой терапией и без ($n=203$)

Characteristics of types of breast surgery in patients with primary operable breast cancer ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) with and without radiation therapy ($n=203$)

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			<i>p</i>
	N	n	%	N	n	%	
КсМЭ	105	31	29,52	98	27	27,55	0,439
ПкМЭ	105	75	71,43	98	72	73,47	0,434
Эндопротез с полиуретановым покрытием	78	43	55,13	73	44	60,27	0,318
Дезпигментированный лоскут	72	8	11,11	49	5	10,20	0,562
Сетчатый имплантат	73	42	57,53	49	29	59,18	0,503
Ацеллюлярный дермальный матрикс	73	17	23,29	49	9	18,37	0,338
Торакодорзальный лоскут	73	4	5,48	49	4	8,16	0,408

Таблица 5

Характеристика исходов у больных ранним раком молочной железы ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) с проведением лучевой терапией и без ($n=203$)

Characteristics of outcomes in patients with early breast cancer ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) with and without radiation therapy ($n=203$)

Характеристика	ЛТ-			ЛТ+			p
	N	n	%	N	n	%	
Исход							
Рецидив	105	1	0,95	98	1	1,02	0,734
Прогрессирование	105	7	6,67	98	5	5,10	0,432
Печень	14	2	14,29	4	0	0,00	0,595
Кости	14	1	7,14	6	2	33,33	0,202
Легкие	15	2	13,33	4	0	0,00	0,614
Мозг	13	0	0,00	7	3	42,86	0,031
Яичники	15	2	13,33	4	0	0,00	0,614
Летальный исход	105	1	0,95	98	0	0,00	0,517

Примечание: В табл. 3–5: N – число пациентов для которых по данной характеристике имелись данные, n – число пациентов с данной характеристикой, *p* – достоверность различия частот встречаемости.

Так как выбор применения лучевой терапии производился не случайным образом, а по показаниям, то имеются достоверные различия в частоте встречаемости ряда анамнестических признаков. В связи с этим, при анализе исходов

проводилась поправка на учет вклада данных признаков.

При аналогичном сравнении числовых характеристик в группах с лучевой терапией и без нее было получено следующее:

Таблица 6

Сравнение числовых характеристик у больных ранним раком молочной железы ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) с проведением лучевой терапией и без ($n=203$)

Comparison of numerical characteristics in patients with early breast cancer ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) with and without radiation therapy ($n=203$)

	ЛТ-				ЛТ+				<i>p</i> ₁	<i>p</i> ₂
	N	M	m	s	N	M	m	s		
Возраст	105	44,61	0,91	9,369	98	46,61	0,926	9,171	0,126	0,216
Размер узла до НАПХТ	12	21,17	2,93	10,13	16	24,19	1,587	6,348	0,342	0,339
Ki67	95	30,43	2,65	25,78	86	41,48	2,606	24,17	0,003	<0,001
Число мтс л/у	102	0,24	0,06	0,566	96	0,792	0,1236	1,21	<0,001	<0,001
Лечебный патоморфоз	12	2,33	0,466	1,614	14	1,93	0,339	1,269	0,481	0,508
Размер эндопротеза	95	353,74	10,67	104,01	88	346,82	11,673	109,5	0,662	0,507

Примечание: *p*₁ – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), *p*₂ – достоверность различия распределений (критерий Манн-Уитни), НАПХТ – ноадьювантная полихимиотерапия, мтс л/у – метастатически пораженные лимфатические узлы

Из табл. 1–5 следует, что достоверных различий в частотах рецидивов в группах с лучевой терапией и без нее не было ($p=0,734$), относительный риск развития рецидива 1,071 (ДИ от 0,066 до 17,4). Однако, учитывая различия между группами с проведением ЛТ и без в зависимости от факторов, указанных в табл. 1–6, отсутствие статистически значимых различий в частоте локальных рецидивов в исследуемых группах может быть следствием наличия указанных различий.

Аналогичным образом относительный риск прогрессирования в группе с лучевой терапией по сравнению с группой с ее отсутствием, равен 0,765 (ДИ от 0,235 до 2,496) при $p=0,432$.

В связи с чем, нами проводилось исследование влияния третьих факторов на связь рецидива болезни ЛТ двумя различными методами, в рамках однофакторного и многофакторного анализа.

В рамках многофакторного анализа построен прогноз риска рецидива по больным без деления подгрупп и выявлено, что проведение лучевой терапии не является фактором, который надо учитывать при многофакторном анализе.

При проведении однофакторного анализа использовался аппарат анализа частных производных под контролем различающихся факторов, используя их в качестве управляющих переменных [13].

В нескольких случаях рассчитать величину частного коэффициента корреляции не удалось из-за недостаточного объема данных. Во всех остальных случаях поправка на различия в характеристиках больных в группах с ЛТ и без нее приводила к тому, что связь между рецидивом и прогрессированием с ЛТ становилась статистически значимой.

При этом надо учитывать, что исследовалась группа больных с достаточно невысоким риском развития нежелательных исходов, в связи с чем количество летальных случаев, рецидивов и прогрессирований было достаточно невелико. В связи с этим, доверительные границы для относительного риска в группах с ЛТ и без нее достаточно широкие от 0,235 до 2,496.

Для сужения доверительных границ в 2 раза необходимо увеличение числа наблюдений примерно в 4 раза, следовательно, для получения статистически достоверных выводов о том, что ЛТ не меняет риск прогрессирования более, чем в 2 раза, необходимо при похожем исследуемом контингенте проводить исследование на группах больных от 1000 и более.

Также нами был проведен многофакторный анализ бессобытийной выживаемости (без рецидивов и прогрессирования) в общей группе пациентов.

На основании которого было получено, что наличие метастатического поражения регионарных лимфатиче-

Таблица 7

Статистическая достоверность связи частот рецидива (p_1) и прогрессирования (p_2) с проведением лучевой терапии под контролем различающихся характеристик в группах больных с лучевой терапией и без

Statistical significance of the association of recurrence (p_1) and progression (p_2) rates with radiation therapy under the control of different characteristics in groups of patients with and without radiation therapy

Контролирующая переменная	p_1	p_2
I ст. $T_1N_0M_0$	0,409	0,343
II ст. $T_1N_1M_0$	0,852	0,397
II ст. $T_2N_0M_0$	0,833	0,741
II ст. $T_2N_1M_0$	0,892	0,572
Частичная регрессия опухоли после НАПХТ	-	0,962
Верхне-наружный квадрант	0,81	0,797
АПХТ	0,893	0,603
ТТ	0,91	0,59
Динамическое наблюдение	0,994	0,561
Лимфоваскулярная инвазия	-	0,328
Периваскулярная инвазия	-	0,594
Люминальный тип А	0,801	0,357
Люминальный тип В Her2/neu-негативный	0,851	0,548
Края резекции (опухолевый рост по краю)	0,931	0,706
Ki67	0,787	0,526
Число метастатических л/у	0,788	0,26

ских узлов ($p=0,008$) и лимфоваскулярной инвазии ($p=0,048$) коррелирует с ухудшением бессобытийной выживаемости и более худшим прогнозом.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ЛТ позитивно влияет на нивелирование неблагоприятных исходов в группе больных ранним РМЖ ($cT_{1-2}N_{0-1}M_0$) после КсМЭ/ПкМЭ с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом с прогностически неблагоприятными факторами.

Выводы

1. Дополнительная ЛТ позволила получить в группе неблагоприятного прогноза те же результаты, что и в группе благоприятного прогноза.
2. Необходимо провести тщательный анализ на основе многоцентрового проспективного клинического исследования для возможности исключения ЛТ у больных ранним РМЖ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). 2020: 252 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 g. (zabolevaemost' i smertnost'). 2020: 252 с. (In Russ.).]
2. Toth Bryant A. LP. Modified Skin Incisions for Mastectomy. Plastic and Reconstructive Surgery. Plast Reconstr Surg. 1991 Jun;87(6):1048-53
3. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, Bostwick J, Murray DR, Staley CA, et al. Local Recurrence After Skin-Sparing Mastectomy: Tumor Biology or Surgical Conservatism? Annals of surgical oncology. 10. 108-12.
4. Uriburu JL, Vuoto HD, Cogorno L, Isetta JA, Candas G, Imach GC, et al. Local recurrence of breast cancer after skin-sparing mastectomy following core needle biopsy: Case reports and review of the literature. Breast J. 2006;12(3):194-8.
5. Torresan RZ, Santos CC Dos, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. Ann Surg Oncol. 2005;12(12):1037-44.
6. Gomez C, Shah C, McCloskey S, Foster N, Vicini F. The Role of Radiation Therapy after Nipple-Sparing Mastectomy. Ann Surg Oncol 21, 2237–2244 (2014).
7. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. Ann Surg Oncol. 1999;6(6):609-13.

8. Marta GN, Poortmans P, Barros AC De, Filassi JR, Junior RF, Audisio RA, et al. Multidisciplinary international survey of post-operative radiation therapy practices after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;
9. Agarwal S, Agarwal J. Radiation Delivery in Patients Undergoing Therapeutic Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):46-51.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. 2020.
11. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов (РООМ) по диагностике и лечению рака молочной железы. «Золотой стандарт диагностики и лечения РМЖ 2020». 2020: 151 с. http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf [Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshchestva onkomammologov (ROOM) po diagnostike i lecheniyu raka molochnoj zhelezy. «Zolotoj standart diagnostiki i lecheniya RMZH 2020». 2020: 151 s. (In Russ.).]
12. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рак молочной железы». 2020: 84 с. <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/API.ashx?op=GetClinrecPdf&id=379> [Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii «Rak molochnoj zhelezy». 2020: 84 s. (In Russ.).]
13. Новикова Д. С., Попкова Т. В., Герасимов А. Н., Волков А. В., Насонов Е. Л. Взаимосвязь кардиоваскулярных ФР с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012,8 (6):756-65. [Novikova D. S., Popkova T. V., Gerasimov A. N., Volkov A. V., Nasonov E. L. Vzaimosvyaz' kardiovaskulyarnyh FR s rigidnost'yu arterial'noj stenki u zhenshchin s vysokoj aktivnost'yu revmatoidnogo artrita. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2012,8 (6):756-65. (In Russ.).]

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). 2020; 252 p. (in Russian).
2. Toth Bryant A. LP. Modified Skin Incisions for Mastectomy. Plastic and Reconstructive Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Jun;87(6):1048-53
3. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, Bostwick J, Murray DR, Staley CA, et al. Local Recurrence After Skin-Sparing Mastectomy : Tumor Biology or Surgical Conservatism ? *Annals of surgical oncology*. 10. 108-12.
4. Uriburu JL, Vuoto HD, Cogorno L, Isetta JA, Candas G, Imach GC, et al. Local recurrence of breast cancer after skin-sparing mastectomy following core needle biopsy: Case reports and review of the literature. *Breast J*. 2006;12(3):194–8.
5. Torresan RZ, Santos CC Dos, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1037–44.
6. Gomez C, Shah C, McCloskey S, Foster N, Vicini F. The Role of Radiation Therapy after Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 21, 2237–2244 (2014).
7. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(6):609–13.
8. Marta GN, Poortmans P, Barros AC De, Filassi JR, Junior RF, Audisio RA, et al. Multidisciplinary international survey of post-operative radiation therapy practices after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;
9. Agarwal S, Agarwal J. Radiation Delivery in Patients Undergoing Therapeutic Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):46-51.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. 2020.
11. Clinical guidelines of the Russian Society of Mammologists (ROOM) for the diagnosis and treatment of breast cancer. "Gold standard for the diagnosis and treatment of breast cancer 2020". 2020: 151 p. http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf
12. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Breast cancer". 2020: 84 p. <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/API.ashx?op=GetClinrecPdf&id=373>
13. Novikova D. S., Popkova T. V., Gerasimov A. N., Volkov A. V., Nasonov E. L. Relationship between cardiovascular risk factors and arterial wall stiffness in women with high activity of rheumatoid arthritis. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2012.8(6):756-65.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 11.04.2022. Принята к публикации: 11.05.2022.

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: 11.04.2022. Accepted for publication: 11.05.2022

А.В. Озерская^{1,2}, С.Ю. Липайкин², К.В. Белугин², Н.А. Токарев²,
Н.Г. Чанчикова², М.С. Ларькина^{3,4}, Е.В. Подрезова³, М.В. Белоусов^{3,4}, М.С. Юсубов^{1,3,4}

МЕТОДЫ РАДИОФТОРИРОВАНИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

²Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск

³Научно-исследовательский центр (НИЦ) «Онкотераностика»,
Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

⁴Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Контактное лицо: Анастасия Витальевна Озерская, e-mail: eninaav@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Методы радиофторирования прекурсоров для получения ¹⁸F-РФЛП
3. Электрофильное радиофторирование
4. Нуклеофильное радиофторирование
5. Альтернативные методы радиофторирования
6. Заключение
7. Список литературы

Ключевые слова: радиофармпрепараты, радиофторирование, фтор-18, электрофильные реакции, нуклеофильные реакции, хелатирование

Для цитирования: Озерская А.В., Белугин К.В., Липайкин С.Ю., Токарев Н.А., Чанчикова Н.Г., Ларькина М.С., Подрезова Е.В., Белоусов М.В., Юсубов М.С. Методы радиофторирования: исторический очерк и современное состояние // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 59–66. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-59-66

A.V. Ozerskaya^{1,2}, S.Y. Lipaikin², K.V. Belugin², N.A. Tokarev²,
N.G. Chanchikova², M.S. Larkina^{3,4}, E.V. Podrezova³, M.V. Belousov^{3,4}, M.S. Yusubov^{1,3,4}

Radiofluorination Methods: Historical Overview and Current State

¹Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

²Siberian Research Clinical center, Krasnoyarsk, Russia

³Research Centrum for Oncotheranostics, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

⁴Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Contact person: A.V. Ozerskaya, e-mail: eninaav@mail.ru

CONTENTS

1. Introduction
2. Radiofluorination methods for obtaining fluorine-18 radiopharmaceuticals
3. Electrophilic radiofluorination
4. Nucleophilic radiofluorination
5. Alternative radiofluorination methods
6. Conclusion
7. References

Keywords: radiopharmaceuticals, radiofluorination, fluorine-18, electrophilic reactions, nucleophilic reactions, chelation

For citation: Ozerskaya AV, Belugin KV, Lipaikin SY, Tokarev NA, Chanchikova NG, Larkina MS, Podrezova EV, Belousov MV, Yusubov MS. Radiofluorination Methods: Historical Overview and Current State. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):59–66. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-59-66

Введение

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это малоинвазивный метод визуализации в ядерной медицине, основанный на использовании препаратов, содержащих ультракороткоживущие радионуклиды, претерпевающие позитронный распад. ПЭТ является мощным инструментом благодаря возможности введения чрезвычайно низких концентраций (от 10^{-11} до 10^{-12} моль/л) радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), а также благодаря ёмкой функциональной информации, получаемой по окончании исследования [1].

Наиболее распространенными радионуклидами для ПЭТ являются: углерод-11 (^{11}C), азот-13 (^{13}N), фтор-18 (^{18}F), медь-64 (^{64}Cu), галлий-68 (^{68}Ga), рубидий-82 (^{82}Rb), цирконий-89 (^{89}Zr) и иод-124 (^{124}I) [2, 3].

Для использования радионуклида в качестве визуализирующего агента для ПЭТ, он должен удовлетворять ряду требований, одним из которых является низкая энергия позитронов (чем меньше энергия позитрона, тем меньшее расстояние он преодолевает до аннигиляции). Следующее требование: распад радионуклидов должен происходить в основном по β^+ -типу. Кроме того, он также должен иметь период полураспада, достаточный для получения изображения более длинных метаболических путей, но не настолько длинный, чтобы вызывать проблемы с дозиметрией пациентов и затруднять обращение с радиоактивными отходами.

Учитывая указанное выше, ^{18}F обладает наиболее удачными характеристиками как по периоду полураспада (1,83 ч), типу распада (бета-плюс распад), так и по максимальной энергии позитронов (635 кэВ), что, в свою очередь, обеспечивает наиболее высокую разрешающую способность ПЭТ-изображения [4].

Относительно большой период полураспада фтора-18 (110 мин) дает возможность проводить сложные многостадийные синтезы РФЛП и получать несколько клинических доз препаратов за один синтез. В случае фтора-18 возможна централизованная поставка РФЛП на сравнительно большие расстояния, что позволяет применять уникальный метод ПЭТ в центрах, не имеющих собственного циклотронно-радиохимического комплекса. Эта практика широко используется в европейских странах, в особенности входящих в Евросоюз, а также в России, где как частные, так и государственные центры ПЭТ используют для диагностики преимущественно радиотрейсеры на основе фтора-18. Тенденция последних лет состоит в том, что число установленных в клиниках ПЭТ-сканеров намного превышает число циклотронов, и именно поэтому отмечается повышенный интерес к препаратам, меченым фтором-18 [5, 6].

Методы радиофторирования прекурсоров для получения ^{18}F -РФЛП

В радиофармацевтической практике на сегодняшний день введение фтора в органические молекулы с целью получения РФЛП, как правило, ограничивается нуклеофильным фторированием. Тем не менее, существуют и другие достаточно эффективные способы радиофторирования, среди которых стоит выделить электрофильные процессы, способы с использованием хелатных комплексов алюминия и других металлов, а также способы с применением борсодержащих и кремний-содержащих фторизирующих реагентов.

Электрофильное радиофторирование

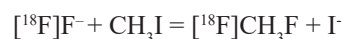
Исторически первый способ радиофторирования – электрофильное фторирование, при котором в качестве основного фторизирующего агента используется молекула

$^{18}\text{F}_2$. Электрофильное радиофторирование представляет собой ряд способов введения радиоактивного фтора в электрононасыщенные молекулы прекурсоров по реакциям Ad_E , $\text{S}_\text{E}\text{Ar}$ и др.

Чаще всего в электрофильных реакциях для получения фторсодержащих РФЛП используются следующие реагенты: $^{18}\text{F}_2$, $^{18}\text{F}\text{CF}_3\text{OF}$, трифлат $\text{N}-[^{18}\text{F}]\text{фторпиридиния}$, $^{18}\text{F}\text{N}$ -фторбензолсульфонимид ($^{18}\text{F}\text{NFSi}$) и др [7].

Радиоактивный газообразный фтор $^{18}\text{F}_2$ получают на циклотроне посредством бомбардировки пучком дейтронов газа-неона, содержащего 1 % газообразного F_2 , в никелевой камере-мишени по ядерной реакции $^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$ [8]. Другим способом получения $^{18}\text{F}_2$ на циклотроне является бомбардировка протонами ^{18}O в алюминийевой камере-мишени по реакции $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$. Последняя реакция более эффективна, так как энергия протонного пучка вдвое выше дейтронного, однако исходный сверхчистый обогащенный кислород намного дороже неона. В обоих случаях фтор-18 адсорбируется на стенках мишени и требует добавления элементарного газообразного фтора, чтобы вызвать изотопный обмен, который облегчает удаление $^{18}\text{F}_2$. Здесь стоит отметить, что эта процедура ограничивает максимальную активность любых препаратов, синтезированных с использованием $^{18}\text{F}_2$, так как в ходе указанного процесса уменьшается молярная активность реагента [9].

Альтернативным вариантом получения молекулы активного фтора, который может быть использован в качестве источника ^{18}F как в электрофильных, так и в нуклеофильных процессах, является внемишенный способ. Для получения $^{18}\text{F}_2$ данным способом используется не газовая мишень, а жидкая, представляющая собой обогащенную кислородом-18 воду. Ядерная реакция происходит по той же схеме, что указано выше: $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$. После бомбардировки протонами вода из мишени, содержащая сольватированные ионы $^{18}\text{F}^-$, подвергается азеотропной перегонке с ацетонитрилом с целью получения ионов $^{18}\text{F}^-$, свободных от молекул воды. В систему затем вводится метилиодид для получения $^{18}\text{F}\text{CH}_3\text{F}$ по реакции:



После этапа очистки $^{18}\text{F}\text{CH}_3\text{F}$ смешивается с небольшим объемом F_2 в неоне, и через полученную газовую смесь затем пропускают электрический ток для начала изотопного обмена $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$. В результате электрического разряда формируются молекулы газообразного фтора, содержащие изотоп фтор-18, и множество фрагментов C-F, меченных ^{18}F . Выход $^{18}\text{F}_2$ в этом процессе варьирует от 23 до 45 % [10].

Впервые для получения фторсодержащего РФЛП по реакции электрофильного фторирования был использован $^{18}\text{F}_2$ в 1978 г. Ido et al. Полученная таким способом (рис. 1) смесь содержала различные фторсодержащие углеводы, среди которых 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза ($^{18}\text{F}\text{FDG}$) и 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид-Д-манноза ($^{18}\text{F}\text{FDM}$) [11].

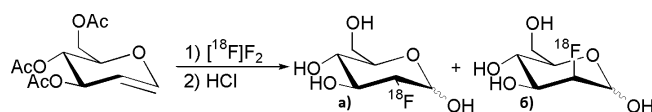


Рис. 1. Электрофильный радиосинтез а) $^{18}\text{F}\text{FDG}$ и б) 2- $^{18}\text{F}\text{FDM}$
Fig. 1. Electrophilic radiosynthesis of а) $^{18}\text{F}\text{FDG}$ and б) 2- $^{18}\text{F}\text{FDM}$

Самым широко используемым в мире и России РФЛП является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза. Полезность ФДГ невозможно переоценить, так как молекула, являясь аналогом глюкозы, проходит через клеточную мембрану аналогичным путем, однако на стадии фосфорилирования ФДГ неактивен и задерживается внутри клетки. Это позволяет фиксировать излучение фтора-18. Так как злокачественные клетки и ткани потребляют глюкозу в качестве основного источника энергии, то накопление ФДГ в таких тканях и органах происходит наиболее интенсивно. Появляется возможность визуализировать новообразование.

Для увеличения селективности действия фторирующих агентов в реакциях электрофильного ароматического замещения все чаще используют металлоорганические субстраты [12]. Так, ^{18}F F_2 , полученный внешним способом, использовался для ароматического электрофильного фторирования с целью получения 6- ^{18}F фтор-L-DOPA (^{18}F FDOPA) (рис. 2). ^{18}F F_2 в данном методе пропускался через раствор станилированного прекурсора в дейтерированном дихлорметане при комнатной температуре. Удаление растворителя от целевого продукта проводилось потоком неона с дальнейшим снятием защиты раствором бромоводорода. Радиохимическая чистота конечного продукта составила более 98 % ($n = 27$) [12].

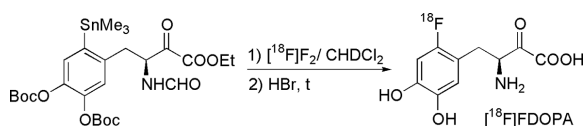


Рис. 2. Схема синтеза ^{18}F FDOPA
Fig. 2. Radiosynthesis of ^{18}F FDOPA

Основной метаболит ^{18}F FDOPA, 3-O-метил-6- ^{18}F фтор-L-DOPA (^{18}F OMFD), в свободном виде применяется в ПЭТ-диагностике при исследовании опухолей мозга [13]. В работе [14] ^{18}F OMFD получали при обработке этилового эфира N-формил-3-O-метил-4-O-Бос-6-триметилстанил-L-DOPA газовой смесью ^{18}F F_2 /фреон-11 с последующим кислотным гидролизом в 12M HCl (рис. 3). Радиохимический выход составил 20–25 %, а радиохимическая чистота – более 98 %.

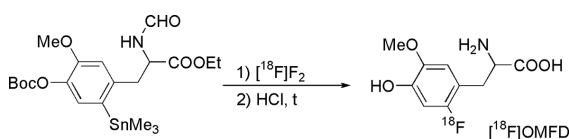


Рис. 3. Схема синтеза ^{18}F OMFD
Fig. 3. Radiosynthesis of ^{18}F OMFD

Электрофильное дестанилирование с использованием ^{18}F F_2 применяется также для синтеза 2β-карбометокси-3β-(4- ^{18}F фтор)тропана, ^{18}F CFT (рис. 4), вещества, обладающего высокой аффинностью к транспортерам моноаминов, в частности, дофамина. ^{18}F CFT используется при диагностике болезни Паркинсона [15]. Авторы [12] отмечают, что среднестатистический радиохимический выход ($n = 24$) составляет $3,2 \pm 1,0$ % (порядка 290–400 нмоль препарата). Такой низкий радиохимический выход делает весьма затруднительным масштабное использование данного РФЛП, однако для небольших ПЭТ-центров такого количества ^{18}F CFT может быть достаточно для успешного проведения диагностики нескольких пациентов.

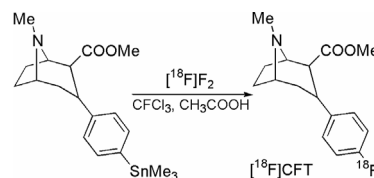


Рис. 4. Схема синтеза ^{18}F CFT
Fig. 4. Radiosynthesis of ^{18}F CFT

В качестве еще одного эффективного реагента для радиофторирования был предложен ацетилгипофторит, ^{18}F CH_3COOF , получающийся по реакциям:



Bida et al [18] синтезировали ^{18}F FDG с использованием CH_3COOF , полученного при пропускании ^{18}F F_2 через картридж, заполненный трехводным ацетатом натрия. Ацетилгипофторит пропускали через раствор 3,4,6-три-O-ацетил-D-глюкозали в CFCI_3 при комнатной температуре. После стадий очистки установлено, что радиохимический выход ^{18}F FDG составил порядка 95 %, а доля ^{18}F FDM не превысила 5 %.

К следующим радиофторировующим агентам, которые можно объединить в одну группу, относятся молекулы со связью ^{18}F N-F. К таким соединениям относят трифлат ^{18}F -N-фторпиридиния [19], ^{18}F -N-фторбензолсульфонимид (^{18}F NFSi) [20, 21], производные ^{18}F -N-фтор-1,4-дизабицикло[2.2.2]октана [22], дитетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октана (F-TEDA или Selectfluor) [23] и др.

С использованием ^{18}F NFSi оказывается возможным радиофторирование не только металлоорганических соединений, но и слабо активированных ароматических систем [24]. Применяя ^{18}F NFSi, Teare et al. [20] удалось успешно ввести фтор-18 в алильное положение одного из колец витамина D3 (рис. 5).

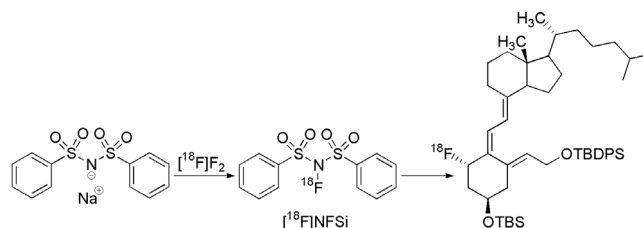


Рис. 5. Получение ^{18}F NFSi и его применение
Fig. 5. Synthesis of ^{18}F NFSi and its application

Другое азотсодержащее соединение, Selectfluor, успешно использовано [25] для получения N,N-диэтил-2-(2-(4- ^{18}F фторфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-α]пиримидин-3-ил) ацетамида, ^{18}F F-DPA, (нового многообещающего радиолганда, специфичного к транслокаторному белку (TSPO) с целью обнаружения микроглии) из станилированного прекурсора по реакции ароматического электрофильного замещения (рис. 6). Радиохимический выход ^{18}F F-DPA составил 15 ± 3 %, а радиохимическая чистота – 99 %.

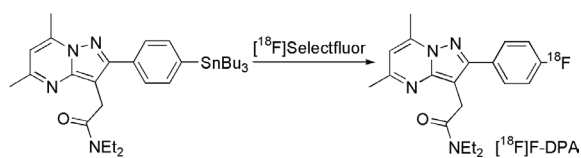


Рис. 6. Схема синтеза $[^{18}\text{F}]\text{-DPA}$
Fig. 6. Radiosynthesis of $[^{18}\text{F}]\text{-DPA}$

Таким образом, введение в практику радиофторирования широкого спектра азотсодержащих соединений, позволяет получать не только РФЛП из малореакционноспособных субстратов, но и также разрабатывать принципиально новые препараты посредством реакций, не протекающих в классических условиях электрофильного радиофторирования.

В общем смысле методы классического электрофильного радиофторирования на сегодняшний день оказываются малоактуальными ввиду не только низких исходных молярных активностей фтора-18, но и низких выходов целевых молекул из-за вклада побочных процессов, вызванных неселективностью действия $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$. Однако изменяя условия синтеза (варьирование способов получения электрофильных частиц, изменение состава и структуры реагентов) получается возможным достичь радиохимических выходов, превышающих 20 %.

Нуклеофильное радиофторирование

На сегодняшний день большинство РФЛП для ПЭТ-диагностики синтезируются именно посредством нуклеофильных реакций ввиду доступности иона $^{18}\text{F}^-$ с высокими значениями молярной активности.

Наиболее важным способом получения $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$ является процесс $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ с использованием обогащенной кислородом-18 воды. Основным недостатком использования полученного таким способом $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$ – это его низкая реакционная способность, обусловленная образованием водородных связей с молекулами воды, а также гидратации с последующим образованием фтороводорода. Для увеличения реакционной способности $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$, $[^{18}\text{F}]\text{фторид}$ элюируется раствором Кryptofix[®]2.2.2 в сочетании с противоионами K^+ , Cs^+ , Et_4N^+ и др. Использование криптанда для связывания ионов калия позволяет избежать образования ионных пар между свободными ионами калия и $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$, делая $[^{18}\text{F}]\text{фторид-анион}$ более реакционноспособным. Затем, как правило, применяется азетропная перегонка с ацетонитрилом для полного удаления из системы воды [26]. Отсутствие воды также необходимо для исключения конкурирующих процессов, в которых в качестве нуклеофила выступает гидроксид-ион [27].

Ключевой стадией нуклеофильного ^{18}F -фторирования является алифатическое или ароматическое замещение. Обязательное условие для проведения подобной реакции – наличие хорошей уходящей группы. В соответствии с этим чаще всего в реакциях радиофторирования используются галогениды или различные типы сульфонов: тозилат, нозилат, мезилат и трифлат.

В качестве субстратов для синтеза РФЛП по реакциям нуклеофильного фторирования в последнее время широко используются соли арилиодония [28], триарилсульфония [29], а также спироциклические иодониевые илidy [30], эфиры арилборных кислот [31] и арилстаннаны [32].

Классическим примером использования нуклеофильного фторирования для получения РФЛП является синтез $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. Прекурсором для $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ служит 1,3,4,6-тетраацетил-2-О-трифторметансульфонил-β-D-

маннопираноза. Нуклеофильная атака $[^{18}\text{F}]\text{фторидом}$ происходит в положение 2, что приводит к обращению конфигурации молекулы. После гидролиза ацетильных групп образуется $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ с радиохимической чистотой близкой к 100 %, подтверждая факт того, что реакция происходит практически исключительно по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ (рис. 7) [33].

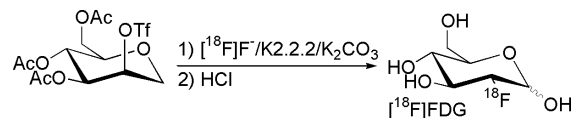


Рис. 7. Нуклеофильный синтез $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$
Fig. 7. Nucleophilic synthesis of $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Другим примером, который подчеркивает сложное взаимодействие уходящих и защитных групп, является синтез 3'-дезоксi-3'- $[^{18}\text{F}]\text{фтортимидина}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FLT}$) (рис. 8) – препарата для количественной оценки клеточной пролиферации [34]. $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ подходит для оценки ответа опухоли на цитостатическую терапию.

В качестве уходящей группы использована нозильная (*n*-нитробензосульфат) группировка, а в качестве защитных – третбутоксикарбонильная и 4,4'-диметокситимильная. Авторами рассмотрено влияние соотношения прекурсор-основание на выход целевого продукта. Установлено, что при соотношении 1,2–1,5 радиохимический выход $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ достигает 40 % [35].

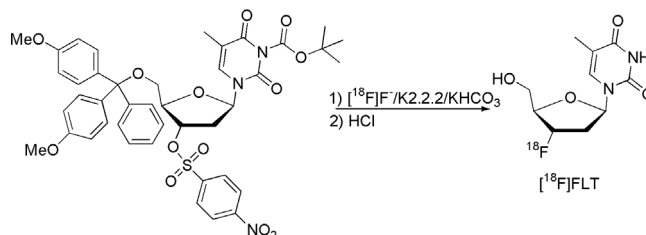


Рис. 8. Нуклеофильный синтез $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$
Fig. 8. Nucleophilic synthesis of $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$

Алифатическое нуклеофильное радиофторирование обычно проводят в среде полярных апротонных растворителей (ацетонитрил, диметилформамид, диметилсульфоксид и др.), однако известны исследования, в которых в качестве растворителя использовалась смесь апротонный растворитель-третичный спирт, в частности, трет-бутиловый спирт [36]. Успешное применение смеси ацетонитрил-трет-бутанол отмечено в работе [37] для синтеза $[^{18}\text{F}]\text{N-(3-фторпропил)-2β-карбоксиметокси-3β-(4-иодфенил)нортропана}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$) (рис. 9) для оценки степени тяжести болезни Паркинсона. Так, радиохимический выход продукта составил порядка 36 %, что более чем на 30 % превышает выход в классических условиях (использование только ацетонитрила) [38].

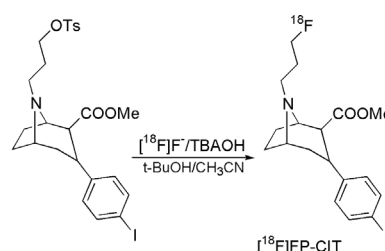


Рис. 9. Схема синтеза $[^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$
Fig. 9. Radiosynthesis of $[^{18}\text{F}]\text{FP-CIT}$

Для получения РФЛП несколько реже применяются реакции нуклеофильного замещения в ароматических системах. Для достижения высокого выхода фторсодержащего продукта бензольное кольцо должно быть электронодефицитным. К примеру, в качестве прекурсора для синтеза $[^{18}\text{F}]3$ -[2-[4-(4-фторанилбензоил)пиперидин-1-ил]этил]-2-сульфаниден-1Н-хинолин-4-она ($[^{18}\text{F}]ALT$), вещества, позволяющего визуализировать распределение рецепторов 5-HT_{2A} в головном мозге [39], Lemaire с соавт. [40] использовали субстрат, содержащий сильную электроноакцепторную нитрогруппу (рис. 10). Тем не менее, радиохимический выход $[^{18}\text{F}]ALT$ составил всего 10 %.

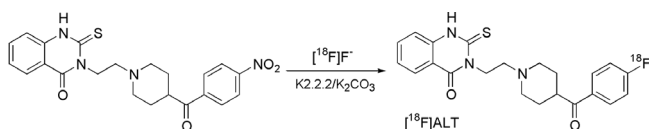


Рис. 10. Схема синтеза $[^{18}\text{F}]ALT$
Fig. 10. Radiosynthesis of $[^{18}\text{F}]ALT$

Нуклеофильное замещение возможно проводить и в гетероциклических ароматических соединениях. Так, в статье [41] представлен синтез (экзо-2-(6- $[^{18}\text{F}]$ фтор-3-пиридил)-7-азабицикло-[2.2.1]гептана ($[^{18}\text{F}]NFEP$), лиганда селективного никотинового рецептора ACh, по реакции нуклеофильного ароматического замещения (рис. 11). Защита аминогрупп увеличивает радиохимический выход целевого РФЛП с 10 % до более чем 55 %.

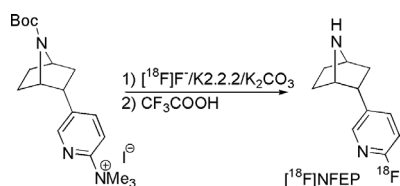


Рис. 11. Схема синтеза $[^{18}\text{F}]NFEP$
Fig. 11. Radiosynthesis of $[^{18}\text{F}]NFEP$

Наличие в структуре субстрата защитных групп, как можно отметить по представленным выше синтезам, существенно повышает выход целевого РФЛП, что позволяет не только масштабировать ПЭТ-диагностику подобными препаратами, но и значительно удешевить синтез, получая больше продукта в абсолютном выражении.

Одним из перспективных направлений в технологии получения ^{18}F -содержащих радиофармпрепаратов также является использование соединений поливалентного иода. Общая схема процесса радиофторирования с использованием иодониевых солей представлена на рис. 12. Основным преимуществом указанного подхода является его экспрессность: время реакции, как правило, не превышает 30 мин, что очень важно для короткоживущего радионуклида ^{18}F [42].

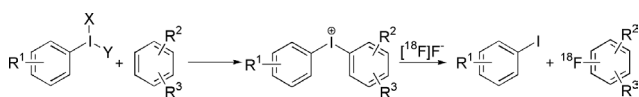


Рис. 12. Общая схема процесса радиофторирования с использованием иодониевых солей
Fig. 12. Principal scheme of radioiodination using iodonium salts

В работе [43] представлен простой метод получения РФЛП для ПЭТ диагностики, $[^{18}\text{F}]DAA1106$ (радиолиганда для визуализации диазепинового рецептора в мозге человека), с использованием диарилиодониевых

солей (рис. 13) [42]. Радиохимический выход составил 65 %, причем соотношение целевой продукт / побочный продукт составило 71 : 29.

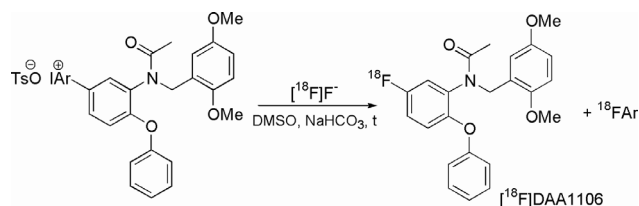


Рис. 13. Схема синтеза $[^{18}\text{F}]DAA1106$
Fig. 13. Radiosynthesis of $[^{18}\text{F}]DAA1106$

Для синтеза $[^{18}\text{F}]flumazenil$ ($[^{18}\text{F}]FMZ$), препарата, позволяющего визуализировать бензодиазепиновые рецепторы [44], авторами [45] в качестве прекурсора использован тозилат арил(тиенил)иодония (рис. 14).

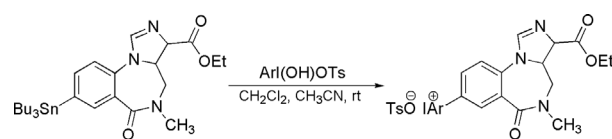


Рис. 14. Схема получения прекурсора для синтеза $[^{18}\text{F}]FMZ$
Fig. 14. Scheme of obtaining precursor for $[^{18}\text{F}]FMZ$ synthesis

Радиохимический выход $[^{18}\text{F}]FMZ$ составил $39,2 \pm 9,1$ % (при 150 °C в среде DMF с использованием в качестве основания K2.2.2/K₂CO₃) и $74,1 \pm 5,8$ % (в аналогичных условиях) для Ar = фенил– и Ar = п-метилфенил– соответственно.

Применение методов нуклеофильного радиофторирования позволяет получать РФЛП не только с радиохимическими выходами, в разы превосходящими таковые для электрофильных методов за счет варьирования защитных и уходящих групп и условий протекания процесса, но и значительно сократить время синтеза, используя в качестве субстратов, к примеру, соединения поливалентного иода. Так, наиболее часто используемые в ПЭТ-диагностике соединения – $[^{18}\text{F}]FDG$, $[^{18}\text{F}]FLT$, $[^{18}\text{F}]Choline$ и др. – синтезируются именно посредством нуклеофильных процессов.

Альтернативные методы фторирования

Существуют также другие методы введения фтора-18 в органические молекулы. Как правило, в таких способах синтезируются хелатные комплексы, содержащие связанные с металлом-комплексобразователем $[^{18}\text{F}]$ фторид-ионы [46].

Так, ввиду того, что фторид-анион образует прочный комплекс с катионом Al^{3+} ($E_{связи} = 675$ кДж/моль), первым и наиболее изученным комплексобразователем является алюминий. Одним из первых хелатирующих агентов, использованных для связывания $[Al(^{18}\text{F})F]^{2+}$, была диэтилтриаминпентауксусная кислота (ДТРА). ДТРА представляет собой ациклический комплексобразователь, который широко используется для хелатирования ряда радиометаллов, в том числе индия-111, лютеция-177 и галлия-68. $[Al(^{18}\text{F})F]^{2+}$ легко образует комплекс с ДТРА с высоким (> 90 %) радиохимическим выходом, однако ввиду отсутствия гидролитической стабильности получаемого комплекса, его радиофармацевтическое применение ограничено. Также исследованы другие ациклические и циклические комплексобразователи, способные связываться с $[Al(^{18}\text{F})F]^{2+}$, включая десферриокса-

мин (DFOA), 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTA), этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и 1,4,7-триаза-1,4,7-триуксусную кислоту (NOTA) [47, 48]. Схема комплексообразования $[Al^{18}F]F^{2+}$ с NOTA-содержащим лигандом приведена на рис. 15.

Основное преимущество применения РФЛП на основе хелатных соединений алюминия – это их гидрофильность, что делает возможным проведение синтеза в водной среде (в частности, для наиболее изученных хелатных реагентов NOTA и DOTA). К недостаткам следует отнести потенциальные побочные процессы, зависящие от pH реакционной среды: в кислой среде возможно образование побочного $[^{18}F]HF$, а в щелочной – связывание Al^{3+} с гидроксид-ионами [49].

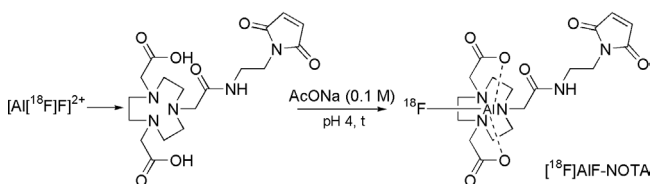


Рис. 15. Схема связывания $[Al^{18}F]F^{2+}$ с NOTA-содержащим лигандом
Fig. 15. Scheme of $[Al^{18}F]F^{2+}$ binding with NOTA-containing ligand

Для ПЭТ-визуализации опухолей, экспрессирующих интегрин $\alpha v \beta 3$, используется препарат, содержащий NOTA-производное аргининглициласпарагиловой кислоты (RGD), $[^{18}F]AlF-NOTA-PRGD2$ (^{18}F -alfatide). Авторами [50] синтезирован ^{18}F -alfatide с радиохимическим выходом более 40 % и с радиохимической чистотой, превышающей 95 %.

В работе [49] описан способ получения $[^{18}F]AlF-DfH17$ (DfH17 – лиганд, содержащий NOTA-фрагмент) для оценки легочной микроциркуляции. Радиохимический выход при низких исходных активностях (~37 МБк) составил 92 %, а при высоких (1,1 – 2,4 ГБк) – до 38 % ($n = 6$).

Эффективное связывание $[^{18}F]$ фторид-ионов различными металлами нашло применение не только в синтезе РФЛП на основе хелатных комплексов, но также и в электрофильных синтезах, в которых используются комплексные интермедиаты.

Так, в работе [51] в качестве радиофторировющего агента выступает палладиевый комплекс, координированный с $[^{18}F]$ фторид-ионом (рис. 16).

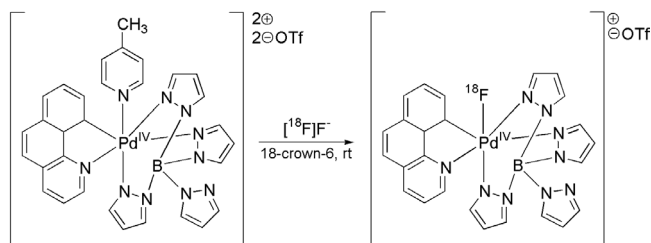


Рис. 16. Фтор-палладиевый комплекс
Fig. 16. Fluorine-palladium complex

РФЛП на основе комплексных соединений на сегодняшний день весьма разнообразны и представляют собой не только молекулы на основе металл-фтор-18, но и принципиально другие системы, содержащие, к примеру, медь-64 или галлий-68 [52]. Это разнообразие обусловлено простой с точки зрения проведения синтеза

процедуры комплексообразования, сопровождающейся, как правило, хорошими выходами продукта. Тем не менее, обойтись в диагностике только лишь комплексными РФЛП невозможно ввиду ограниченности на сегодняшний день их области применения.

Следующим альтернативным способом получения фторсодержащих РФЛП является использование борсодержащих соединений [53]. Связь бор-фтор является одной из самых сильных из известных – энергия связи 732 кДж/моль. Известно, что арилбороновые кислоты могут быть фторированы с помощью KHF_2 в кислой среде с получением арилтрифторборатных солей с высоким выходом. Эта особенность позволяет проводить реакции водного ^{18}F -фторирования борорганических кислот и их сложных эфиров [54].

Благодаря высокой энергии связи B-F при получении $[^{18}F]$ фторсодержащих РФЛП эффективным оказывается обычный изотопный обмен. В целом, синтез радиотрассеров на основе метилтрифторборатов $[^{18}F]$ алкиламмония ($[^{18}F]AMBf_3$), среди которых $[^{18}F]AMBf_3-MJ9$ [55], $[^{18}F]AMBf_3-TATE$ [56] и другие, происходит по схеме (рис. 17):

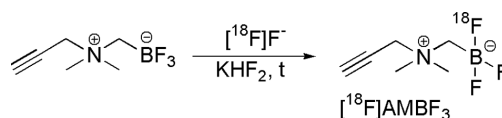


Рис. 17. Общая схема получения препаратов на основе $[^{18}F]AMBf_3$
Fig. 17. Principal scheme of $[^{18}F]AMBf_3$ -based radiopharmaceuticals synthesis

Несмотря на высокую энергию диссоциации связи B-F, $[^{18}F]$ арилтрифторборатные соли демонстрируют плохую гидролитическую стабильность при $pH > 7$, если они не стабилизированы подходящими заместителями. Известно, что при нейтральном pH и при достаточном разбавлении соли $[^{18}F]$ арилтрифторборатов подвергаются необратимому сольволизу. В ходе этого процесса соли $[^{18}F]$ арилтрифторборатов гидролизуются до арилбороновой кислоты и $[^{18}F]$ фторид-аниона (однако боратные соли, стабилизированные третбутильными заместителями, гидролитически стабильны). Высвобождение свободного $[^{18}F]$ фторида особенно вредно для ПЭТ-визуализации, поскольку $[^{18}F]$ фторид накапливается в костях и мешает количественной оценке изображений [57].

К методам радиофторирования можно также добавить метод фторирования кремний-содержащих прекурсоров. Ввиду высокой энергии связи кремний-фтор (567 кДж/моль против 514 кДж/моль для связи углерод-фтор) и результатов, полученных Whitmore с соавторами [58], уверенно стала формироваться концепция использования фторидного замещения в кремнии для введения в биомолекулы фтора-18. Общая схема процесса введения фтора-18 представлена на рисунке 18. В качестве линкеров в таких молекулах выступают алкильные или арильные фрагменты полипептидов или других биологических активных веществ [59].

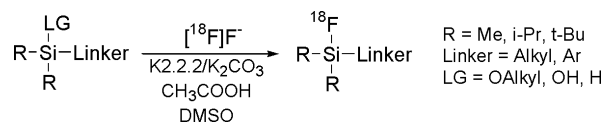


Рис. 18. Общая схема радиофторирования для получения кремнийсодержащих строительных блоков
Fig. 18. Principal scheme of radiofluorination for silicon-containing building blocks

Закключение

В работе рассмотрены основные методы получения радиофармацевтических лекарственных препаратов различного действия, содержащих фтор-18. Среди этих методов особое место занимают электрофильные и нуклеофильные реакции, а также реакции комплексообразования.

На сегодняшний день электрофильный способ фторирования для получения РФЛП в большинстве своем является неактуальным ввиду низких радиохимических выходов, неселективности действия реагентов, большого числа побочных продуктов и необходимости работать с газообразным фтором. Тем не менее, используя внешенный способ генерации $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, а также используя металлоорганические прекурсоры, оказывается возможным достичь удовлетворительных выходов целевого продукта.

Нуклеофильные же процессы, в свою очередь, являются более эффективными и часто применяемыми в синтезе. В качестве субстратов в этих реакциях в последнее время широко исследуются не только молекулы, содержащих типичные хорошие уходящие группы (TsO^- , TfO^- и другие), но и ониевые соединения, в частности, соединения поливалентного иода. Очень часто радиохимические выходы в нуклеофильных процессах превышают 90 %.

Отдельно стоит выделить реакции хелатирования, применяемые для получения РФЛП, а также процессы, основанные на использовании бор- и кремнийсодержащих реагентов. В основе указанных процессов лежит более прочная связь элемент-фтор по сравнению со связью углерод-фтор, что позволяет использовать это свойство для получения РФЛП из различных прекурсоров.

REFERENCES / СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Theodoropoulos A.S., Gkiozos I., Kontopyrgias G., Charpidou A., Kotteas E., Kyrgias G., et al. Modern Radiopharmaceuticals for Lung Cancer Imaging with Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan: A Systematic Review. *SAGE Open Med.* 2020;8.
- Mattos D.M., Gomes M.L., Freitas R.S., Moreno S., Lima-Filho G.L., Paula E.F., et al. Which Are the most Used Radionuclides in the Pet and in the Spect Techniques in the World? *J. Label Compd Radiopharm.* 2012;44:S1:S841-843.
- Giammarile F., Castellucci P., Dierckx R., Lobato E.E., Farsad M., Hustinx R., et al. Non-FDG PET/CT in Diagnostic Oncology: a Pictorial Review. *European J. Hybrid Imaging.* 2019;3;20.
- Vallabhajosula S. (18F)-Labeled Positron Emission Tomographic Radiopharmaceuticals in Oncology: an Overview of Radiochemistry and Mechanisms of Tumor Localization. *Semin Nucl Med.* 2007;37;6:400-419.
- Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zeltchan R.V., Bragina O.D. Development of Radiopharmaceuticals for Radionuclide Diagnostics in Oncology. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2016;2:63-66. (In Russ.). [Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии // Медицинская визуализация. 2016. № 2. С. 63-66].
- Coenen H.H. Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions. *Ernst Schering Res Found Workshop.* 2007;62:15-50.
- Krzyszczonik A., Keller T., Kirjavainen A.K., Lahdenpohja S. Use of SF₆ for the Production of Electrophilic 18F-Fluorination Reagents. *J. Fluor Chem.* 2017;204:90-97.
- Blessing G., Coenen H.H., Franken K., Qaim S.M. Production of $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, H18F and 18Faq⁻ Using the 20Ne(d, α)18F Process. *Int. J. Radiat Appl Instrum Appl Radiat Isot.* 1986;37;11:1135-1139.
- Forsback S., Solin O. Post-Target Produced $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ in the Production of PET Radiopharmaceuticals. *Radiochim Acta.* 2014;103;3:219-226.
- Bergman J., Solin O. Fluorine-18-Labeled Fluorine Gas for Synthesis of Tracer Molecules. *Nucl Med. Biol.* 1997;24;7:677-683.
- Ido T., Wan C.N., Casella V., Fowler J.S., Wolf A.P., Reivich M., et al. Labeled 2-Deoxy-D-Glucose Analogs. 18F-Labeled 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose, 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Mannose and 14C-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose. *J. Label Compd Radiopharm.* 1978;14:175-183.
- Luxen A., Perlmutter M., Bida G.T., Van Moffaert G., Cook J.S., Satyamurthy N., et al. Remote, Semiautomated Production of 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-Dopa}$ for Human Studies with PET. *Int. J. Rad. Appl. Instrum A.* 1990;41;3:275-281.
- Beuthien-Baumann B., Bredow J., Burchert W., Fuchtnner F., Bergmann R., Alheit H.D., et al. 3-O-Methyl-6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-DOPA}$ and Its Evaluation in Brain Tumour Imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003;30;7:1004-1008.
- Fuchtnner F., Steinbach J. Efficient Synthesis of the 18F-labeled 3-O-methyl-6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-DOPA}$. *Appl Radiat Isot.* 2003;58;5:575-578.
- Nurmi E., Ruottinen H.M., Kaasinen V., Bergman J., Haaparanta M., Solin O., et al. Progression in Parkinson's Disease: a Positron Emission Tomography Study with a Dopamine Transporter Ligand $[^{18}\text{F}]\text{CFT}$. *Ann. Neurol.* 2000;47;6:804-806.
- Laakso A., Bergman J., Haaparanta M., Vilkinen H., Solin O., Syvälahti E., et al. Decreased Striatal Dopamine Transporter Binding in Vivo in Chronic Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;52;1-2:115-120.
- Lerman O., Tor Y., Rozen S. Acetyl Hypofluorite as a Taming Carrier of Elemental Fluorine for Novel Electrophilic Fluorination of Activated Aromatic Rings. *J. Org. Chem.* 1981;46;22:4629-4631.
- Shiue C.Y., Salvadori P.A., Wolf A.P., Fowler J.S., MacGregor R.R. A New Improved Synthesis of 2-Deoxy-2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-d-Glucose}$ from 18F-Labeled Acetyl Hypofluorite. *J. Nucl. Med.* 1982;23;10:899-903.
- Jewett D.M., Potoki J.F., Ehrenkauf R.E. A Gassolid-Phase Microchemical Method for the Synthesis of Acetyl Hypofluorite. *J. Fluorine Chem.* 1984;24:477-484.
- Bida G.T., Satyamurthy N., Barrio J.R. The Synthesis of 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose}$ Using Glycols: a Reexamination. *J. Nucl. Med.* 1984;25;12:1327-1334.
- Oberdorfer F., Hofmann E., Maier-Borst W. Preparation of 18 F-Labelled N-Fluoropyridinium Triflate. *J. Label Compd Radiopharm.* 1988;25;9:999-1005.
- Teare H., Robins E.G., Arstad E., Luthra S.K., Gouverneur V. Synthesis and Reactivity of $[^{18}\text{F}]\text{-N-Fluorobenzenesulfonimide}$. *Chem Commun (Camb).* 2007;23:2330-2332.
- Teare H., Robins E.G., Kirjavainen A.K., Forsback S., Sandford G., Solin O., et al. Radiosynthesis and Evaluation of $[^{18}\text{F}]\text{Selectfluor Bis(Triflate)}$. *Angew Chem Int. Ed. Engl.* 2010;49;38:6821-6824.
- Satyamurthy N., Bida G.T., Phelps M.E., Barrio J.R. N- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-N-Alkylsulfonamides}$: Novel Reagents for Mild and Regioselective Radiofluorination. *Int. J. Rad. Appl. Instrum A.* 1990;41;8:733-738.
- Keller T., Krzyczmonik A., Forsback S., Picon F.R.L., Kirjavainen A.K., Takkinen J., et al. Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of $[(^{18}\text{F})\text{F-DPA}]$, A Novel Pyrazolo[1,5-a]Pyrimidine Acetamide TSPO Radioligand, in Healthy Sprague Dawley Rats. *Mol. Imaging Biol.* 2017;19;5:736-745.
- Liang T., Neumann C.N., Ritter T. Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups. *Angew Chem Int. Ed. Engl.* 2013;52;32:8214-8264.
- Keller T., Lopez-Picon F.R., Krzyczmonik A., Forsback S., Kirjavainen A.K., Takkinen J.S., et al. $[(^{18}\text{F})\text{F-DPA}]$ for the Detection of Activated Microglia in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Nucl Med. Biol.* 2018;67:1-9.
- Orlovskaya V., Fedorova O., Nadporojskii M., Krasikova R. A Fully Automated Azeotropic Drying Free Synthesis of O-(2-

- [18F]Fluoroethyl)-L-Tyrosine ([18F]FET) Using Tetrabutylammonium Tosylate. *Appl. Radiat. Isot.* 2019;152:135-139.
29. Yu S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv J.* 2006;2;4:e57.
 30. Yusubov M.S., Larkina M.S., Drygunova L.A. The Use of Polyvalent Iodine Compounds in the Production of [18F]Fluorine-Containing Tracers for Positron Emission Tomography. *Vestnik Nauki Sibiri = Siberian Journal of Science.* 2011;1;1:648-655 (In Russ.). [Юсубов М.С., Ларькина М.С., Дрыгунова Л.А. Использование соединений поливалентного йода в получении [18F]фторсодержащих трейсеров для позитронной эмиссионной томографии // Вестник науки Сибири. 2011. Т.1, № 1. С. 648-655].
 31. Mu L., Fischer C., Holland J., Becaud J., Schubiger P.A., Schibli R., et al. 18F-Radiolabeling of Aromatic Compounds Using Triarylsulfonium Salts. *Eur. J. Org. Chem.* 2012;2012;5:889-892.
 32. Rotstein B.H., Stephenson N.A., Vasdev N., Liang S.H. Spirocyclic Hypervalent Iodine(III)-Mediated Radiofluorination Of Non-Activated and Hindered Aromatics. *Nat. Commun.* 2014;5:4365.
 33. Preshlock S., Calderwood S., Verhoog S., Tredwell M., Huiban M., Hienzs A., et al. Enhanced Copper-Mediated (18F)-Fluorination of Aryl Boronic Esters Provides Eight Radiotracers for PET Applications. *Chem Commun (Camb).* 2016;52;54:8361-8364.
 34. Gamache R.F., Waldmann C., Murphy J.M. Copper-Mediated Oxidative Fluorination of Aryl Stannanes with Fluoride. *Org. Lett.* 2016;18;18:4522-4525.
 35. Fowler J.S., Ido T. Initial and Subsequent Approach for the Synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med.* 2002;32;1:6-12.
 36. Peck M., Pollack H.A., Friesen A., Muzi M., Shoner S.C., Shankland E.G., et al. Applications of PET Imaging with the Proliferation Marker [18F]-FLT. *Q J Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015;59;1:95-104.
 37. Suehiro M., Vallabhajosula S., Goldsmith S.J., Ballon D.J. Investigation of the Role of the Base in the Synthesis of [18F]FLT. *Appl. Radiat. Isot.* 2007;65;12:1350-1358.
 38. Kim D.W., Ahn D.S., Oh Y.H., Lee S., Kil H.S., Oh S.J., et al. A New Class of SN2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* 2006;128;50:16394-16397.
 39. Chaly T., Dhawan V., Kazumata K., Antonini A., Margouleff C., Dahl J.R., et al. Radiosynthesis of [18F] N-3-Fluoropropyl-2-Beta-Carbomethoxy-3-Beta-(4-Iodophenyl) Nortropane and the First Human Study with Positron Emission Tomography. *Nucl. Med. Biol.* 1996;23;8:999-1004.
 40. Krasikova R.N. Robotic Synthesis of Radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *Radiokhimiya = Radiochemistry.* 1998;40;1:352-360 (In Russ.). [Красикова Р.Н. Роботизированный синтез радиофармпрепаратов для позитронной эмиссионной томографии // Радиохимия. 1998. Т.40, № 1. С. 352-360].
 41. Pauwelyn G., Vlerick L., Dockx R., Verhoeven J., Dobbeleir A., Bosmans T., et al. Kinetic Analysis of [(18F)] Altanserine Bolus Injection in the Canine Brain Using PET Imaging. *BMC Vet. Res.* 2019;15;1:415.
 42. Lemaire C., Cantineau R., Guillaume M., Plenevaux A., Christiaens L. Fluorine-18-Altanserine: a Radioligand for the Study of Serotonin Receptors with PET: Radiolabeling and in Vivo Biological Behavior in Rats. *J. Nucl. Med.* 1991;32;12:2266-2272.
 43. Ding Y.S., Liang F., Fowler J.S., Kuhar M.J., Carroll F.I. Synthesis of [18F]Norchlorofluoropibitidine and its N-Methyl Derivative: New PET Ligands for Mapping Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J. Label Compd Radiopharm.* 1997;39;10:827-832.
 44. Yusubov M.S., Yoshimura A., Zhdankin V.V. Iodonium Ylides in Organic Synthesis. *Arkivoc.* 2016;342-374.
 45. Zhang M.R., Kumata K., Suzuki K. A Practical Route for Synthesizing a PET Ligand Containing [18F]Fluorobenzene Using Reaction of Diphenyliodonium Salt with [18F]F-. *Tetrahedron Lett.* 2007;48;49:8632-8635.
 46. Hodolic M., Topakian R., Pichler R. (18F)-Fluorodeoxyglucose and (18F)-Flumazenil Positron Emission Tomography in Patients with Refractory Epilepsy. *Radiol Oncol.* 2016;50;3:247-253.
 47. Moon B.S., Kil H.S., Park J.H., Kim J.S., Park J., Chi D.Y., et al. Facile Aromatic Radiofluorination of [18F]Flumazenil from Diaryliodonium Salts with Evaluation of their Stability and Selectivity. *Org. Biomol Chem.* 2011;9;24:8346-8355.
 48. McBride W.J., Sharkey R.M., Karacay H., D'Souza C.A., Rossi E.A., Laverman P., et al. A Novel Method of 18F Radiolabeling for PET. *J. Nucl. Med.* 2009;50;6:991-998.
 49. McBride W.J., D'Souza C.A., Sharkey R.M., Karacay H., Rossi E.A., Chang C.H., et al. Improved 18F Labeling of Peptides with a Fluoride-Aluminum-Chelate Complex. *Bioconjug Chem.* 2010;21;7:1331-1340.
 50. Fersing C., Bouhrel A., Cantelli C., Garrigue P., Lisowski V., Guillet B. A Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [(18F)Fluoride]: Will [(18F)AlF] Replace (68)Ga for Metal Chelate Labeling? *Molecules.* 2019;24;16.
 51. Alonso Martinez L.M., Harel F., Nguyen Q.T., Letourneau M., D'Oliviera-Sousa C., Meloche B., et al. Al[(18F)F]-Complexation of DFH17, a NOTA-Conjugated Adrenomedullin Analog, for PET Imaging of Pulmonary Circulation. *Nucl. Med. Biol.* 2018;67:36-42.
 52. Wan W., Guo N., Pan D., Yu C., Weng Y., Luo S., et al. First Experience of 18F-Alfatide in Lung Cancer Patients Using a New Lyophilized Kit for Rapid Radiofluorination. *J. Nucl. Med.* 2013;54;5:691-698.
 53. Lee E., Kamlet A.S., Powers D.C., Neumann C.N., Boursalian G.B., Furuya T., et al. A Fluoride-derived electrophilic late-stage fluorination reagent for PET imaging. *Science.* 2011;334(6056):639-42.
 54. Scroggie K.R., Perkins M.V., Chalker J.M. Reaction of [18F] Fluoride at Heteroatoms and Metals for Imaging of Peptides and Proteins by Positron Emission Tomography. *Front Chem.* 2021;9:472.
 55. Vedejs E., Chapman R.W., Fields S.C., Lin S., Schrimpf M.R. Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: Convenient Precursors of Arylboron Difluoride Lewis Acids. *J. Org. Chem.* 1995;60;10:3020-3027.
 56. Pourghasian M., Liu Z., Pan J., Zhang Z., Colpo N., Lin K.S., et al. (18F)-AmBF3-MJ9: a Novel Radiofluorinated Bombesin Derivative for Prostate Cancer Imaging. *Bioorg Med. Chem.* 2015;23;7:1500-1506.
 57. Lau J., Pan J., Rousseau E., Uribe C.F., Seelam S.R., Sutherland B.W., et al. Pharmacokinetics, Radiation Dosimetry, Acute Toxicity and Automated Synthesis of [(18F)AmBF3-TATE. *EJNMMI Res.* 2020;10:1:25.
 58. Ting R., Harwig C.W., Lo J., Li Y., Adam M.J., Ruth T.J., et al. Substituent Effects on Aryltrifluoroborate Solvolysis in Water: Implications for Suzuki-Miyaura Coupling and the Design of Stable (18F)-Labeled Aryltrifluoroborates for Use in PET Imaging. *J. Org. Chem.* 2008;73;12:4662-4670.
 59. Marans N.S., Sommer F.C., Whitmore J. Preparation of Organofluorosilanes Using Aqueous Hydrofluoric Acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1951;73:5127-5130.
 60. Mu L., Hohne A., Schubiger P.A., Ametamey S.M., Graham K., Cyr J.E., et al. Silicon-Based Building Blocks for One-Step 18F-Radiolabeling of Peptides for PET Imaging. *Angew Chem Int. Ed. Engl.* 2008;47;26:4922-4925.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование финансировалось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (075-15-2019-1925).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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

Financing. The study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (075-15-2019-1925).

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

Article received: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

П.Д. Ремизов

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ РАДИОНУКЛИДЫ ДЛЯ ИММУНО-ПЭТ

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

Контактное лицо: Павел Дмитриевич Ремизов, e-mail: pd.remizov@physics.msu.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Современные мишени для визуализации и векторы-переносчики
Иммуно-ПЭТ
Радионуклиды для иммуно-ПЭТ
Иммуно-ПЭТ с ^{89}Zr
Наработка позитронно-излучающих нуклидов для иммуно-ПЭТ
Заключение

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, медицинские радионуклиды, ^{124}I , ^{89}Zr , иммуно-ПЭТ, моноклональные антитела

Для цитирования: Ремизов П.Д. Современные медицинские радионуклиды для иммуно-ПЭТ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 67–74. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-67-74

P.D. Remizov

Novel Immuno-PET Medical Radionuclides

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Contact person: P.D. Remizov, e-mail: pd.remizov@physics.msu.ru

CONTENTS

Introduction
Modern imaging targets and vectors
Immuno-PET
Radionuclides for immuno-PET
Immuno-PET with ^{89}Zr
Production of positron-emitting nuclides for immuno-PET
Conclusion

Keywords: positron emission tomography, medical radionuclides, ^{124}I , ^{89}Zr , immuno-PET, monoclonal antibodies

For citation: Remizov P.D. Novel Immuno-PET Medical Radionuclides. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):67–74. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-67-74

Введение

Борьба с онкологическими заболеваниями имеет статус Федерального проекта и Национальной стратегии до 2030 года. Одним из самых перспективных и развивающихся направлений является радионуклидная диагностика, которая позволяет получать информацию о нарушениях физиологических и биохимических процессов *in vivo* на молекулярном уровне и выявлять функциональные изменения в органах и тканях задолго до появления морфологических признаков заболеваний. Возможность раннего обнаружения онкологического заболевания, определения его стадии, локализации и неоднородности, возможность составления оптимального плана терапии, а также мониторинг её эффективности – преимущества, определяющие развитие радионуклидной визуализации.

В радионуклидной *in vivo* диагностике используются радиофармацевтические препараты (РФП) с γ - и β^+ -радиоактивными изотопами. Для регистрации первых

используются монокристаллические сцинтилляционные детекторы с максимумом чувствительности к гамма-излучению в области 140–160 кэВ. Для формирования адекватного изображения необходимо использование коллиматоров, задача которых производить селекцию фотонов, направленных вдоль их собственной оси и близко к ней. Такой принцип используется в планарной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Часто изображение, полученное с помощью гамма-излучателей, совмещается с томограммами рентгеновских компьютерных томографов (КТ) для добавления анатомической информации об окружающих тканях и коррекции гамма-излучения на ослабление во избежание недооценки активности в глубоких тканях.

В случае позитронно-радиоактивных нуклидов используется кольцо сцинтилляционных детекторов, особо чувствительных к энергиям в районе 500 кэВ с регистрацией совпадений, происходящих во времен-

ном промежутке порядка 400 пс [1]. Такой принцип регистрации сводит на нет необходимость коллимации излучения и носит название позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Изображения с ПЭТ также часто комбинируют с КТ. Длина детекторного кольца, изотропная геометрия излучения, самопоглощение излучения в теле пациента, чувствительность сцинтилляторов – все эти факторы делают общую чувствительность ПЭТ ниже одного процента [1]. Тем не менее, чувствительность ПЭТ превышает чувствительность ОФЭКТ на 2–3 порядка благодаря отсутствию коллиматоров. Тем самым сокращается время сбора информации и обеспечивается большая пропускная способность. Однако распространённость ОФЭКТ выше, благодаря меньшей технологической сложности аппаратуры, а также сравнительно длинным периодам полураспада используемых радионуклидов, что делает их удобными с логистической точки зрения [2].

На рис. 1 показана карта мира с ранжированностью стран по количеству ОФЭКТ- и ПЭТ-сканеров в пересчёте на 1 млн человек населения [3]. Как видно, оснащённость Российской Федерации отстаёт от уровня развитых стран. Бюджетные и коммерческие организации ощущают потенциал роста рынка радионуклидной диагностики и в последние годы количество центров ядерной медицины заметно увеличивается.

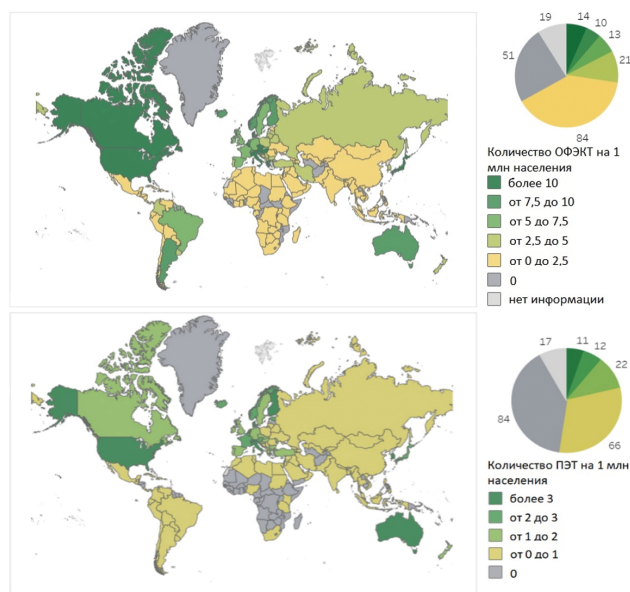


Рис. 1. Распространённость ОФЭКТ и ПЭТ в мире

Fig. 1. Abundance of SPECT and PET in the world

Современные мишени для визуализации и векторы-переносчики

Достижения в области молекулярной и клеточной биологии улучшили понимание биомолекулярных сигналов, вовлеченных в различного рода механизмы клетки. Эти знания способствуют разработке таргетных фармацевтических препаратов, нацеленных на избирательное связывание с соответствующими им рецепторами, антигенами, ферментами.

Для таких препаратов важно, чтобы они имели высокую специфичность, низкое неспецифическое связывание, низкий периферический метаболизм и прочно удерживались на своей мишени после присоединения. Подтвердить нацеленность и визуализировать распределение препарата в организме позволяет радиоактивная

метка. На выбор диагностического радионуклида влияют биологические свойства вектора-переносчика.

Низкомолекулярные РФП быстро удаляются из кровотока, частично усваиваясь в целевой ткани и частично выводятся органами выделительной системы. Низкомолекулярные векторы – лиганды – способны проникать в мембраны и конструировать более сложные молекулы в цитоплазме и ядре. Мишенями, которые лучше всего подходят для лигандов, являются промежуточные метаболиты, участки сложных белков, сигнальные молекулы и рецепторы ядер [4], а оптимальными для них свойствами обладают короткоживущие радионуклиды.

Для другого класса переносчиков, пептидов, наиболее важными свойствами являются их специфичность к рецепторам, биоконъюгация, а также возможность конструирования. Размер пептида обратно пропорционален проникающей способности, скорости удаления из кровотока и усвояемости в опухоли [4]. Для пептидов менее вероятны иммунные реакции, чем в случае крупных белков или антител [5]. Для радиоактивно меченных пептидов мишенями обычно являются рецепторы, гиперэкспрессируемые на клеточной поверхности при различных заболеваниях.

Другой вектор, моноклональные антитела (монАТ), представляют собой крупные белки, которые вырабатываются иммунной системой в ответ на экспрессию антигена и специфически связываются с ним, образуя комплекс антиген–антитело. Опухолевая ткань экспрессирует мишени для антител (антигены) в более высокой концентрации, чем нормальные ткани. Антигены не отсоединяются от тканей и не попадают в кровоток. Связываться с ними антителам помогают специфические комплементарные области. Фактически, каждое монАТ, специфичное для антигена на поверхности опухолевой клетки или компонента внеклеточного матрикса, является кандидатом для трекинга.

Первыми диагностическими радионуклидами, которыми начали метить антитела, были гамма-излучатели ^{99m}Tc и ^{111}In . С помощью гамма-камер и ОФЭКТ они позволяли увидеть распределение монАТ в одной проекции или в виде реконструированного трёхмерного изображения. Несмотря на вполне удачный опыт, было ясно, что метод обладает низким разрешением и не позволяет проводить надёжные количественные измерения. В этом отношении использование ПЭТ позволяло добиться значительного повышения чувствительности, разрешения и точности дозиметрии. Использование антител, меченных позитронно-радиоактивными нуклидами, получило название иммуно-ПЭТ, и некоторые авторы сравнивают эту технику с «комплексным иммуногистохимическим окрашиванием *in vivo*» [6].

Иммуно-ПЭТ

История иммуно-ПЭТ началась более ста лет назад, когда Пауль Эрлих (в 1908 г. был удостоен Нобелевской премии за работы в области иммунологии совместно с И.И. Мечниковым) предложил концепцию «волшебной пули», которая селективно действовала бы на предназначенные для неё клетки. Под «волшебными пулями» он представлял то, что сейчас мы называем антителами. С разработкой гибридной технологии производства монАТ Кёлером и Мильштейном в 1975 г. [7] фантазия Эрлиха воплотилась в жизнь: появилась возможность создавать неограниченное число антител для любого клеточного антигена. Однако применение первых поколений монАТ было осложнено их иммунным мышинным происхождением. Позже развитие технологии рекомбинантных ДНК позволило создавать химерные,

гуманизированные и полностью человеко-совместимые моАТ [8].

Антиген-связывающая специфичность моАТ определяется шестью областями комплементарности, которые находятся в его переменных доменах. Изотип IgG содержит две легкие (L) и тяжелые (H) цепи, соединенные дисульфидными связями. Переменная область (Fv) состоит из переменных участков тяжелой (VH) и легкой (VL) цепи. VH и VL вместе с константными участками легкой и тяжелой цепей (CL и CH1) составляют Fab-область. CH2 и CH3 представляют собой константную область кристаллизующегося фрагмента Fc. Методы молекулярной инженерии облегчают конструирование молекул Fv (scFv) с одной цепью, которые состоят из доменов VH и VL, соединенных вместе коротким пептидным линкером. ScFv составляет приблизительно 25 кДа и может быть получен для широкого спектра антигенов. Наиболее важно, что он повторяет специфичность связывания родительского моАТ. Одноцепочные молекулы Fv представляют собой основные строительные блоки для конструирования антител и могут быть использованы для создания широкого спектра молекулярных структур, которые различаются по размеру и валентности. Примеры этих видов представлены на рис. 2.

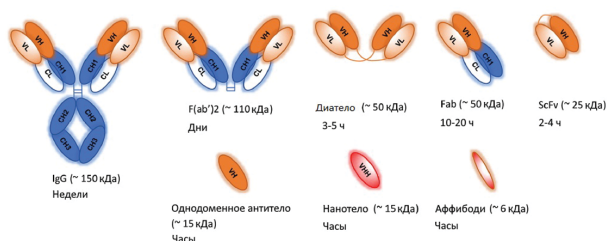


Рис. 2. Антитела и фрагменты антител
Fig. 2. Antibodies and antibody fragments

На скорость удаления из кровотока и способность удерживаться на своей мишени влияет размер молекулы, аффинность с целевым антигеном и валентность. В первом приближении фармакокинетика белка зависит от его размера относительно почечного порога: белки короче 65 кДа могут проходить через клубочки почек и подвергаться первичному почечному очищению. Мини-тела (~80 кДа) и scFv-Fc (~105 кДа) представляют собой сравнительно крупные конструкции, которые содержат отдельные константные домены или интактные области Fc. Отсутствие первичного почечного очищения этих молекул приводит к более длительному периоду пребывания в сыворотке, что обеспечивает более высокое поглощение в опухоли [9].

Быстрое удаление из кровотока положительно сказывается на уровне фона, но уменьшает количество РФП, которое может ассоциироваться с опухолью [10]. Из молекул, изображенных на рис. 2, моновалентные scFv имеют самую высокую скорость удаления. Однако моновалентное связывание хуже удерживает антитело на антигене [11]. Эффективность же двухвалентного связывания, во-первых, выше, а, во-вторых, не зависит от размера молекулы [12].

В итоге использование антител в качестве переносчиков требует, чтобы опухоль обладала повышенной экспрессией таргетного антигена, а антитела образовывали крепкий комплекс с антигенами и удерживались в опухоли, в то время как несвязанные антитела не задерживались в сыворотке крови, что важно для контрастности изображения.

К 2016 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для терапии рака было одобрено 24 моАТ и их производных. Несмотря на специфичность и небольшую опасность (в сравнении, например, с химиотерапией), клиническая эффективность моАТ – сложный вопрос, зависящий от многих факторов, включая, помимо прочего, варьирующуюся плотность опухолевого антигена, уровень интернализации комплекса моАТ-антиген, динамику моАТ в крови, васкуляризацию опухолевой ткани. Эти факторы подчеркивают необходимость в персонализированной медицине, которая на практике будет означать оказание специфической терапии каждому конкретному пациенту в подходящее время и в подходящей дозировке [13].

При проведении диагностики молекулами, меченными диагностическим радионуклидом, и последующей радионуклидной терапии с использованием той же молекулы, но переносящей терапевтический нуклид, реализуется популярная сегодня концепция тераностики. В этом подходе важно, чтобы диагностика дала максимально точную количественную оценку захвата маркера мишенью и другими тканями. Это позволит провести предтерапевтическую дозиметрию и рассчитать активность вводимого терапевтического РФП так, чтобы избежать радиотоксичности чувствительных органов, таких как костный мозг, органов с физиологическим поглощением РФП (если такие имеются), а также окружающих здоровых тканей и выделительных органов. Вводимая активность должна быть оптимизирована для каждого пациента с учетом максимальной толерантной дозы облучения здоровых тканей, но при этом не допустив недостаточного лечебного воздействия на опухоль.

Радионуклиды для иммуно-ПЭТ

На заре ПЭТ использовались коротко- и ультракороткоживущие изотопы ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F [14]. Комбинирование моАТ и излучателей позитронов требует соответствия между биологическим периодом полураспада белка и физическим периодом полураспада радионуклида для достижения оптимального уровня сигнал/шум в опухоли [15, 16]. Для антител оно достигается через 2–4 сут после инъекции [6]. Поэтому использование популярных сегодня ^{18}F ($T_{1/2} = 110$ мин) или ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин) с короткими периодами полураспада ограничено пептидами или фрагментами моАТ до 50 кДа, которые быстро распределяются по организму. С использованием этих изотопов известна двухэтапная стратегия предварительного наведения (pretargeted imaging) [17, 18].

^{64}Cu , набирающий популярность позитронно-излучающий радионуклид с промежуточным периодом полураспада 12,7 ч, может быть использован для меченя большого количества молекул различного размера, но в качестве маркера для интактных моАТ подходит только для испытаний на мелких животных [19]. Интересно отметить, что ^{64}Cu является необычным нуклидом, так как позитроны испускаются лишь в 17 % распадов, тогда как 38,5 % распадов сопровождаются вылетом электрона, что делает его в то же время терапевтическим (или тераностическим).

Другой часто встречающийся ПЭТ-радионуклид с похожим периодом полураспада, ^{86}Y ($T_{1/2} = 14,7$ ч), представляет интерес лишь для предварительной дозиметрии терапии чистым β -излучателем ^{90}Y [20], хотя разница их периодов полураспада довольно велика и осложняет прогнозы на большие промежутки времени. Диагностический радионуклид имеет ряд гамма-линий от 200 до 3 000 кэВ, которые провоцируют ложные совпадения и

значительно увеличивают фон, ухудшая контрастность изображений и качество дозиметрических прогнозов для ^{90}Y [21, 22]. Также очевидна очень высокая лучевая нагрузка на организм пациента, многократно превышающая нагрузки других медицинских позитронных излучателей (по собственным оценкам, более 1,5 мЗв/МБк).

Традиционным радионуклидом для крупных белков долгое время являлся ^{124}I с периодом полураспада около 100 ч. Будучи галогеном, этот радионуклид обычно конъюгируется напрямую с биологическим вектором. Процедура йодирования путем прямого электрофильного замещения тирозинового остатка является наиболее простым методом маркировки белков йодом [23]. Этот метод дает удовлетворительные результаты с неинтернализруемыми антителами или пептидами. Однако при интернализации антитела внутриклеточный катаболизм и дегалогенизация приводят к вымыванию йода из клетки-мишени, что вызывает рост фона и неспецифическое накопление радионуклида в щитовидной железе и органах экскреции. Химическими свойствами ^{124}I идентичен другим изотопам йода, поэтому этот радионуклид удобно использовать перед радиоиммунотерапией ^{131}I .

Другая радиоактивная метка, ^{89}Zr , относится к классу радиометаллов. Для их присоединения необходимо использование хелата, связанного с молекулой-переносчиком посредством линкера. Наиболее часто используемым хелатом для ^{89}Zr является десфериоксамин (ДФО). В доклинических исследованиях сообщалось о значительном поглощении ^{89}Zr костной тканью из-за потери конъюгатами ^{89}Zr -ДФО-монАТ радионуклида [25]. Потеря ухудшает качество оценки захвата опухолью антител. Последние разработки в радиохимии ^{89}Zr , включая новые хелаты и методы конъюгации, описаны в работах [26, 27].

^{89}Zr и ^{124}I имеют одинаково невысокий выход позитронов (примерно 23 %), но ^{89}Zr , благодаря меньшей их энергии, обеспечивает в ПЭТ лучшее разрешение (1 мм против 2,3 мм [9]). Важным недостатком ^{124}I является то, что 62,9 % распадов сопровождается испусканием гамма-кванта с энергией 602,7 кэВ. Энергетическое разрешение сцинтилляционных детекторов ПЭТ-сканеров не позволяет отличить эти фотоны от аннигиляционных, что приводит к детектированию ложных совпадений и дополнительному ухудшению контрастности [28]. ^{124}I имеет и несколько других, менее интенсивных и не попадающих в окно детектирования ПЭТ гамма-линий, которые создают бесполезную дозовую нагрузку на пациента. Этот недостаток, однако, присущ и ^{89}Zr , 99 % распадов которого сопровождается высокоэнергетичной линией 909 кэВ. В итоге удельная дозовая нагрузка на пациента при использовании препаратов с ^{89}Zr составляет 0,66 мЗв/МБк, а с ^{124}I – 0,58 мЗв/МБк [18]. Значения эффективных доз для пары этих радионуклидов могут легко привести к получению пациентом доз 40–50 мЗв за сканирование. Для сравнения: предельная годовая доза, рекомендованная Международной комиссией по радиологической защите, составляет 20 мЗв в год для персонала, а при получении годовой дозы 50 мЗв персоналу группы А согласно НРБ-99/2009 запрещается продолжать работу с источниками в течение года.

Таким образом, получаемые при использовании долгоживущих радиоизотопов дозы с одной стороны ограничивают повторные применения и абсолютное количество вводимой радиоактивности, а с другой – не могут считаться неприемлемыми, так как радиологические процедуры всегда проводятся на усмотрение врача, который решает, принесёт ли облучение больше вреда здоровью или диагностической пользы для лечения.

Иммуно-ПЭТ с ^{89}Zr

Первым одобренным FDA в 1985 г. терапевтическим монАТ стал муромонаб-CD3, специфичный кластеру дифференцировки (CD3), присутствующему на всех Т-клетках. Далее в 1997 г. был одобрен ритуксимаб (анти-CD20), а затем в 1998 г. – трастузумаб (анти-HER2). На сегодняшний день количество применяемых терапевтических монАТ давно превысило два десятка [13]. В то же время эффективность антител не универсальна для всех пациентов, поэтому для использования терапевтических антител важна предтерапевтическая визуализация. Благодаря таким изотопам, как ^{64}Cu и ^{124}I , метод иммуно-ПЭТ получил широкое признание. Однако сегодня понятно, что наиболее подходящим изотопом для маркировки монАТ является ^{89}Zr .

Значительное число меченых ^{89}Zr антител разработано для нацеливания на поверхностные биомаркеры, среди которых эпидермальные факторы роста (EGFR, HER2 и HER3), простатоспецифический мембранный антиген (PSMA), антиген стволовых клеток простаты (PSCA), В-лимфоцитарный антиген CD20, гликопротеин CD44, ингибирующий Т-клетки мембранный рецептор (PD1), лиганд программируемой клеточной гибели (PD-L1), и др. Также исследовались векторы, нацеленные на сигнальные белки: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), гранзим В, интерферон- γ ; антигены, связанные с Т-клетками (например, корецепторы CD3 и CD8); опухолевые маркеры (CA19.9, раковоэмбриональный антиген). На Clinicaltrials.gov можно найти информацию о продолжающихся или завершившихся испытаниях на пациентах порядка 22 монАТ. Список антигенов и соответствующих векторов систематизирован у McKnight и Viola-Villegas [13].

Не менее 15 % случаев рака молочной железы сопровождается гиперэкспрессией рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), уровень которой может меняться в течение болезни, что требует корректировки терапии, связанной с этим антигеном. Повторная биопсия не всегда возможна. В работе [29] оценивалось, может ли ПЭТ с ^{89}Zr -трастузумабом помогать в принятии важных клинических решений в условиях, когда статус HER2 не может быть определен стандартными методами (иммуногистохимией и флуоресцентной гибридизацией *in situ*). В исследовании принимали участие 20 пациентов с первичными и метастазирующими формами рака, с положительным, отрицательным, смешанным или неизвестным статусом HER2. Для 18 пациентов ПЭТ-сканирование добавило новой диагностической информации врачам; повысило уверенность врачей в выбранном лечении для 10 пациентов и для 8 способствовало изменению намеченной стратегии.

В другом исследовании после предварительного выявления статуса HER2 стандартными методами ПЭТ/КТ с ^{89}Zr -трастузумабом обнаружили положительный статус для 30 из 34 пациентов и отрицательный для 15 из 16 [30]. Медианный максимальный стандартизированный показатель захвата SUV_{max} для тканей, исключая печень, составил 5,4 для HER2-положительных против 2,8 для HER2-отрицательных поражений. Печень получила дозу, четырёхкратно превышающую средние по организму. Для метастазов в этот орган с HER2-положительными и отрицательными поражениями SUV_{max} составил соответственно 8 и 7,85.

Важно заметить, что способность обнаружения очагов не связана с используемым радионуклидом: так, распределение ^{89}Zr -трастузумаба сравнивалось с ^{111}In -трастузумабом [31]. Замена радионуклида не повлияла

на связываемость монАТ с антигеном (результаты биораспределения коррелировали, $R^2 = 0,972$).

Экспрессия антигенов у пациентов сильно варьирует: при использовании ^{89}Zr -меченого бевацизумаба, тропного к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF)-А, диапазон SUV_{max} в злокачественных тканях составил 0,52–5,64, в здоровых – 0,27–1,69 [32]. Это иллюстрирует важность определения связываемости антитела и антигена для каждого пациента. При наличии множественных очагов или по другим причинам проведение биопсии может быть неэффективным. Тогда неинвазивная ПЭТ-диагностика позволит предсказать эффективность терапии антителами и отсеять пациентов, которым она не принесёт пользы.

Вводимая активность ^{89}Zr составляет 1–5 мКи (37–185 МБк). Дозиметрия определяется не только используемым радионуклидом, но и фармакокинетикой и временем полураспада антитела. Так, средняя эффективная доза от ^{89}Zr -петрузумаба составляет 0,54 мЗв/МБк [33], ^{89}Zr -трастузумаба – 0,48 мЗв/МБк [34], ^{89}Zr -J591 – 0,38 мЗв/МБк [35]. При этом эффективные дозы, получаемые отдельными органами и тканями, могут отличаться в разы.

Наработка позитронно-излучающих нуклидов для иммуно-ПЭТ

Возможность применения любого радионуклида, помимо его физических и химических характеристик, определяется удобством его производства. Для наработки широко используемых ПЭТ-радионуклидов (обычно ^{18}F) в центрах ядерной медицины сооружаются циклотронные блоки, где установлены специализированные компактные медицинские циклотроны на малые энергии протонов – до 20 МэВ. Возможность производства других изотопов на таких циклотронах становится важным преимуществом для радионуклида и накладывает некоторые требования к соответствующим ядерным реакциям и мишеням.

^{64}Cu . В медицинских центрах используется реакция $^{64}\text{Ni}(p, n)^{64}\text{Cu}$, где облучается обогащённый никель, гальванизуемый на золотом диске [36]. Порог реакции составляет всего 2,5 МэВ, а максимум сечения расположен на энергии 11 МэВ. Стандартно после 4-часового облучения 40 мг ^{64}Ni протонами 12 МэВ активность целевого радионуклида составляет 18,5 ГБк [37]. Возможна наработка до 185 ГБк за сеанс [38].

Несмотря на получаемую высокую удельную активность и чистоту радионуклида, описанный способ имеет ряд недостатков [39]. Во-первых, природное содержание ^{64}Ni составляет всего 0,95 %, что делает его использование очень затратным. Во-вторых, длительное время облучения (6–48 ч) требует сложного оборудования, способного долго поддерживать стабильный уровень гальванизации [40]. Для облегчения дозовых нагрузок на персонал была разработана жидкостная мишень [39]. После 5-часового облучения образовывалось 4,6 ГБк ^{64}Cu . Авторы утверждают, что при усовершенствовании технологии можно получать до 25 ГБк $^{64}\text{CuCl}_2$, что достаточно для локальных нужд.

Реакция $^{67}\text{Zn}(p, \alpha)^{64}\text{Cu}$ также требует обогащения мишени, но неудовлетворительна с точки зрения радионуклидной чистоты. Для использования реакции $^{64}\text{Ni}(d, 2n)$ необходимы энергии, недоступные для медицинских циклотронов.

^{86}Y . Иттрий-86 нарабатывается в реакции $^{86}\text{Sr}(p, n)^{86}\text{Y}$. ^{86}Sr составляет 9,7 % природной смеси сурьмы, поэтому его обогащение дороже, чем, например, обогащение ^{88}Sr , чьё природное содержание 82,5 %. Однако реакция

$^{88}\text{Sr}(p, 3n)$ требует энергий 33–45 МэВ и сопровождается образованием ощутимых количеств $^{87\text{m}}\text{Y}$ и ^{85}Y , что делает такой метод неприемлемым для целей рутинной ядерной визуализации.

Твёрдая мишень $^{86}\text{SrCO}_3$ с обогащением 95,6 % облучалась протонами с энергией 15,1 МэВ [41]. Это приводило к выходу радионуклида 48 МБк/мкА·ч с радионуклидной чистотой более 99 % к концу облучения. При токе 10 мкА за 2,5 ч так возможно получать 1 ГБк очищенного ^{86}Y .

На мишени ^{86}SrO при облучении протонами с энергией 14,5 МэВ был достигнут гораздо больший выход: 166 МБк/мкА·ч (при такой же радиохимической и радионуклидной чистоте) [42]. В исследовании [43] использовалась та же мишень, где на неё были направлены несколько пучков протонов током 10 мкА и энергией 11 МэВ. Выход при такой энергии составил 44 МБк/мкА·ч.

Изотмер $^{86\text{m}}\text{Y}$ попутно образуется в любой из реакций наработки ^{86}Y . Его наличие вредно для РФП на основе ^{86}Y , однако период полураспада составляет всего 48 мин, и дочерним ядром является как раз ^{86}Y . Поэтому за время выделения и синтеза РФП распадается большая часть ядер изомера.

^{124}I . Для производства ^{124}I так же необходимо обогащение. Природный теллур состоит из смеси 8 изотопов, содержание ^{124}I в которой составляет всего 4,74 %. Стандартно ^{124}I производят в реакции $^{124}\text{Te}(p, n)$ на протонах с энергиями ниже 14 МэВ (порог реакции составляет менее 10 МэВ). Мишенью выступает тонкий слой $^{124}\text{TeO}_2$. Метод отличается умеренным выходом: в зависимости от энергии пучка и строения мишени он может составлять от 6 до 20 МБк/мкА·ч [44]. В работе [45] говорится примерно о той же верхней планке активации – 21 МБк/мкА·ч.

Для пучков с энергией 12,5 МэВ 3–8-часовое облучение при токе 20 мкА даёт активность 370–1480 МБк после выделения [46].

Реакция $^{125}\text{Te}(p, 2n)^{124}\text{I}$ способна давать от 43 до 111 МБк/мкА·ч при всё ещё высокой радионуклидной чистоте [24], но для её осуществления необходимы энергии выше 20 МэВ.

^{89}Zr . В плане наработки ^{89}Zr обладает огромным преимуществом, так как циклотронной мишенью выступает природный иттрий, который на 100 % состоит из стабильного изотопа ^{89}Y . Это значительно снижает стоимость и увеличивает доступность материала мишени по сравнению с большинством других циклотронных радионуклидов.

Реакция $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ требует относительно высокоэнергетического пучка дейтронов, поскольку порог этой реакции находится на энергии 5,9 МэВ и достигает пика в диапазоне 13–17 МэВ [47]. Это исключает наиболее распространённые компактные медицинские циклотроны. Следовательно, такой метод подходит лишь исследовательским центрам, имеющим высокоэнергетические ускорители. На эту же область приходится порог образования примеси ^{88}Zr ($T_{1/2} = 83,4$ д). Образование ^{88}Zr вредно как само по себе (97 % распадов сопровождается гамма-линией 393 кэВ), так и потому, что его дочерний продукт ^{88}Y также является долгоживущим радионуклидом ($T_{1/2} = 107$ д), излучающим позитроны и две интенсивные гамма-линии: 898 кэВ (93,7 %) и 1 836 кэВ (99,2 %).

Оптимальна реакция $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$. Существенным моментом является выбор энергии пучка, поскольку при превышении порога реакции $(p, 2n)$ 13,08 МэВ образуется ^{88}Zr . Для протонных пучков с энергией 11,6 МэВ выход ^{89}Zr составляет около 14–16 МБк/мкА·ч (это довольно низкий выход для медицинского радионуклида). С тока-

ми до 30 мкА и при времени облучения 3–3,5 ч возможна наработка примерно 1,4 ГБк ^{89}Zr высокой радионуклидной чистоты [48]. Эти же авторы заявляют о том, что при дальнейшем понижении энергии будет наблюдаться недостаточный выход ^{89}Zr . В итоге энергетическое окно для наработки ^{89}Zr оказывается довольно узким.

При облучении пучком (65–80 мкА) протонов с энергией 14 МэВ в течение 110–190 мин выход ^{89}Zr составлял от 6,5 до 13,5 ГБк [49]. Содержание радионуклидных примесей было на уровне менее 0,02 % (1,3–2,7 МБк). Наблюдалось небольшое количество (0,00015 %) ^{88}Zr . Также присутствовал нуклид ^{88}Y , образовавшийся преимущественно как его дочерний продукт. Другие радионуклиды (^{65}Zn , ^{48}V , ^{56}Co и ^{156}Tb) были продуктами реакций на подложке мишени или примесях в иттрии.

В случае особо изготовленных мишеней сообщалось, что можно достичь более высоких выходов: иттриевые мишени, состоящие из сварки фольг иттрия переменной толщины и имеющие водяное охлаждение, способны давать выходы до 49 МБк/мкА·ч при токах до 45 мкА [50, 51]. После полуторачасового радиохимического выделения с эффективностью 90 % получалось около 1,4–2,2 ГБк ^{89}Zr .

DeGrado, Pandey, Byrne et al. [52, 53] изучили несколько случаев получения ^{89}Zr путем протонного облучения жидкостных мишеней с раствором $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 / \text{HNO}_3$. Такая методика имеет гораздо меньший выход, чем технологии с твердыми мишенями: 4,4 МБк/мкА·ч. При токе пучка 40 мкА и облучении в течение 2 ч выход составляет примерно 370 МБк активности ^{89}Zr с более чем 99 % радионуклидной чистотой, что вполне достаточно для нескольких пациентов на месте и согласуется с предыдущей работой с использованием жидкостной мишени ^{89}Zr [54].

Можно заметить, что получение ^{89}Zr также возможно на ускорителях электронов. Это не единственный медицинский изотоп, производство которого изучается в фотоядерных реакциях [55–58]. Нарбатывать радионуклиды на ускорителях электронов намного экономичнее и технологически проще, чем на ускорителях нуклонов. Для сравнения распространенности ускорителей электронов и протонов можно сопоставить количество установок для лучевой терапии электронами и протонами [59]. Тормозное излучение имеет высокую проникающую способность и широкую апертуру, что позволяет работать с большими массами мишеней (порядка десятков граммов). Так как для медицинских источников требуется высокая удельная активность и радионуклидная чистота (менее 1 % примесных радионуклидов), то использование фотоядерных реакций с вылетом заряженных частиц позволит радиохимическими методами отделять нарабатываемый радионуклид от облучаемой матрицы и получать медицинский радионуклид с высокой степенью чистоты.

В исследовании [60] ниобиевая и молибденовая мишени облучались тормозным спектром квантов с граничной энергией 55 МэВ. Источником электронов служил разрезной микротрон с вольфрамовой тормозной мишенью. При облучении природного ниобия, состоя-

щего из единственного стабильного изотопа, ^{89}Zr образовывался в следующих ядерных реакциях: $^{93}\text{Nb}(\gamma, 4n) + (\gamma, p3n) \rightarrow ^{89}\text{Nb} \rightarrow ^{89}\text{Zr}$. Активность ^{89}Zr в пересчете на момент окончания облучения не превышала 10^{-3} от активности ^{89}Zr . В статье приведены цифры, согласно которым при облучении 1 г ниобия в течение 1 ч на микротроне с током пучка 1 мкА будет образовываться 300 кБк целевого радионуклида.

Природный молибден состоит из смеси семи изотопов: ^{92}Mo (15,9 %), ^{94}Mo (9,1 %), ^{95}Mo (15,7 %), ^{96}Mo (16,5 %), ^{97}Mo (9,4 %), ^{98}Mo (23,7 %) и ^{100}Mo (9,6 %). Источником ^{89}Zr служили фотоядерные реакции $^{92}\text{Mo}((\gamma, 3n) + (\gamma, p2n)) \rightarrow ^{89}\text{Nb} \rightarrow ^{89}\text{Zr}$ и $^{94}\text{Mo}(\gamma, \alpha n) \rightarrow ^{89}\text{Zr}$. После пересчетов активность ^{89}Zr на конец облучения не превышала 4×10^{-4} активности ^{89}Zr .

В работе обсуждается, что для случая молибденовой мишени ^{89}Zr можно получать генераторным способом путем отделения от молибденовой матрицы образовавшегося во время облучения радионуклида ^{89}Nb . После нескольких периодов полураспада почти все ядра этого радиоизотопа претерпят распад, превратившись в ядра ^{89}Zr .

В целом можно отметить перспективность исследований выхода этого радионуклида при меньших энергиях пучка и на изотопных мишенях для минимизации наработки примесных изотопов циркония, а также разработку технологии выделения ^{89}Zr из молибденовых и ниобиевых мишеней.

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрено развитие современных методов ядерной визуализации и, в частности, метод радионуклидной диагностики иммуно-ПЭТ. Отмечено, что иммуно-ПЭТ получает всё большее признание в медицинском сообществе благодаря высокой специфичности моНАТ и, как следствие, высокому качеству визуализации. Фармакокинетика антител в человеке предполагает использование радионуклидов с периодом полураспада порядка нескольких суток. Наиболее подходящими характеристиками для этого метода визуализации обладает радионуклид ^{89}Zr . Количество исследований с ним в последнее десятилетие росло и продолжает расти, так как цирконий безопаснее в обращении, дешевле в производстве, стабильнее *in vivo* и значительно эффективнее удерживается в опухолях, чем другой радионуклид ^{124}I .

В обзоре рассмотрены традиционные способы наработки позитронно-излучающих нуклидов для иммуно-ПЭТ и современные исследования в области альтернативных каналов их получения. Сделаны выводы о перспективности использования ускорителей электронов и необходимости дальнейших исследований в этой области.

В заключение следует отметить, что развитие такого метода радионуклидной диагностики, как иммуно-ПЭТ с ^{89}Zr , способствует внедрению и распространению персонализированной медицины, при которой лечение выбирается исходя из молекулярных особенностей опухолевого процесса у конкретного пациента.

REFERENCES / СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cherry S., Jones T., Karp J., Qi J., Moses W., Badawi R. Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;59;1:3–12. DOI:10.2967/jnumed.116.184028
2. Delbeke D., Segall G. Status of and Trends in Nuclear Medicine in the United States. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52;Suppl.2:24S–28S. DOI:10.2967/jnumed.110.085688.
3. Human Health Campus – Database & Statistics. Humanhealth.iaea.org. <https://humanhealth.iaea.org/HHW/DBStatistics/IMAGINEMaps.html>. Published 2021. Accessed July 13, 2021.
4. Lee S., Burvenich I., Scott A. Novel Target Selection for Nuclear Medicine Studies. *Semin Nucl. Med.* 2019;49;5:357–368. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2019.06.004.

5. Lee S., Xie J., Chen X. Peptides and Peptide Hormones for Molecular Imaging and Disease Diagnosis. *Chem Rev.* 2010;110;5:3087-3111. DOI:10.1021/cr900361p.
6. Van Dongen G., Visser G., Lub-de Hooge M., de Vries E., Perk L. Immuno-PET: A Navigator in Monoclonal Antibody Development and Applications. *Oncologist.* 2007;12;12:1379-1389. DOI:10.1634/theoncologist.12-12-1379.
7. Köhler G., Milstein C. Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. *Nature.* 1975;256;5517:495-497. DOI:10.1038/256495a0.
8. Teillaud J. Engineering of Monoclonal Antibodies and Antibody-Based Fusion Proteins: Successes and Challenges. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2005;5;sup1:S15-S27. DOI:10.1517/14712598.5.1.s15.
9. Reddy S., Robinson M. ImmunoPET in Cancer Models. *Semin. Nucl. Med.* 2010;40;3:182-189. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2009.12.004.
10. Adams G., Schier R., McCall A., Simmons H., Horak E., Alpaugh R., et al. High Affinity Restricts the Localization and Tumor Penetration of Single-Chain Fv Antibody Molecules. *Cancer Res.* 2001;61;12:4750-4755.
11. Adams G., Tai M., McCartney J., Marks J., Stafford W., Houston L., et al. Avidity-Mediated Enhancement of in Vivo Tumor Targeting by Single-Chain Fv Dimers. *Clin. Cancer Res.* 2006;12;5:1599-1605. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2217.
12. Williams L., Wu A., Yazaki P., Raubitschek A., Shively J., Wong J. Numerical Selection of Optimal Tumor Imaging Agents with Application to Engineered Antibodies. *Cancer Biother Radiopharm.* 2001;16;1:25-35. DOI: 10.1089/108497801750095989.
13. McKnight B., Viola-Villegas N. 89Zr-ImmunoPET Companion Diagnostics and Their Impact in Clinical Drug Development. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals.* 2018;61;9:727-738. DOI:10.1002/jlcr.3605.
14. Chernyaev A., Borshchegovskaya P., Nikolaeva A., Varzar' S., Samosadnyi V., Krusanov G. Radiation Technology in Medicine: Part 2. Using Isotopes in Nuclear Medicine. *Moscow University Physics Bulletin.* 2016;71;4:339-348. DOI:10.3103/s0027134916040044.
15. Kraeber-Bodéré F., Rousseau C., Bodet-Milin C., Mathieu C., Guérard F., Frampas E., et al. Tumor Immunotargeting Using Innovative Radionuclides. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16;2:3932-3954. DOI:10.3390/ijms16023932.
16. Boswell C., Brechbiel M. Development of Radioimmunotherapeutic and Diagnostic Antibodies: an Inside-Out View. *Nucl. Med. Biol.* 2007;34;7:757-778. DOI:10.1016/j.nuclmedbio.2007.04.001.
17. Altai M., Membreno R., Cook B., Tolmachev V., Zeglis B.M. Pretargeted Imaging and Therapy. *J. Nucl. Med.* 2017;58;10:1553-1559. DOI:10.2967/jnumed.117.189944.
18. Stéen E.J.L., Edem P.E., Nørregaard K., Jørgensen J., Shalgunov V., Kjaer A., et al. Pretargeting in Nuclear Imaging and Radionuclide Therapy: Improving Efficacy of Theranostics and Nanomedicines. *Biomaterials.* 2018;179:209-245. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.06.021.
19. Wu A.M., Yazaki P.J., Tsai Sw., Nguyen K., Anderson A., McCarthy D., et al. High-Resolution MicroPET Imaging of Carcinoembryonic Antigen-Positive Xenografts by Using a Copper-64-Labeled Engineered Antibody Fragment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97;15:8495-8500. DOI:10.1073/pnas.150228297.
20. Nayak T., Brechbiel M. 86Y Based PET Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Biological Applications. *Med. Chem.* 2011;7;5:380-388. DOI:10.2174/157340611796799249.
21. Vandenberghe S. Three-Dimensional Positron Emission Tomography Imaging with 124I and 86Y. *Nucl. Med. Commun.* 2006;27;3:237-245. DOI:10.1097/01.mnm.0000199476.46525.2c.
22. Pentlow K. Quantitative Imaging of Yttrium-86 with PET The Occurrence and Correction of Anomalous Apparent Activity in High Density Regions. *Clinical Positron Imaging.* 2000;3;3:85-90. DOI:10.1016/s1095-0397(00)00046-7.
23. Fraker P., Speck J.Jr. Protein and Cell Membrane Iodinations with a Sparingly Soluble Chloroamide, 1,3,4,6-Tetrachloro-3a,6a-Diphrenylglycoluril. *Biochem Biophys Res. Commun.* 1978;80;4:849-857. DOI:10.1016/0006-291x(78)91322-0.
24. Cyclotron Produced Radionuclides: Emerging Positron Emitters For Medical Applications: 64Cu And 124I. *Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 1.* Vienna, International Atomic Energy Agency, 2016.
25. Abou D., Ku T., Smith-Jones P. In Vivo Biodistribution and Accumulation of 89Zr in Mice. *Nucl. Med. Biol.* 2011;38;5:675-681. DOI:10.1016/j.nuclmedbio.2010.12.011.
26. Heskamp S., Raavé R., Boerman O., Rijpkema M., Gonçalves V., Denat F. 89Zr-Immuno-Positron Emission Tomography in Oncology: State-of-the-Art 89Zr Radiochemistry. *Bioconjug Chem.* 2017;28;9:2211-2223. DOI:10.1021/acs.bioconjugchem.7b00325.
27. Chomet M., van Dongen GAMS, Vugts D.J. State of the Art in Radiolabeling of Antibodies with Common and Uncommon Radiometals for Preclinical and Clinical Immuno-PET. *Bioconjug Chem.* 2021;32;7:1315-1330. DOI:10.1021/acs.bioconjugchem.1c00136.
28. Cascini G., Niccoli Asabella A., Notaristefano A., Restuccia A., Ferrari C., Rubini D., et al. 124 Iodine: a Longer-Life Positron Emitter Isotope-New Opportunities in Molecular Imaging. *Biomed Res. Int.* 2014;2014:672094. DOI:10.1155/2014/672094.
29. Bensch F., Brouwers A., Lub-de Hooge M., de Jong J., van der Vegt B., Sleijfer S., et al. 89Zr-Trastuzumab PET Supports Clinical Decision Making in Breast Cancer Patients, when HER2 Status Cannot be Determined by Standard Work Up. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018;45;13:2300-2306. DOI:10.1007/s00259-018-4099-8.
30. Dehdashti F., Wu N., Bose R., Naughton M., Ma C., Marquez-Notra B., et al. Evaluation of [89Zr]trastuzumab-PET/CT in Differentiating HER2-Positive from HER2-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018;169;3:523-530. DOI:10.1007/s10549-018-4696-z.
31. Dijkers E., Kosterink J., Rademaker A., Perk L., van Dongen G., Bart J., de Jong J., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade 89Zr-Trastuzumab for HER2/neu ImmunoPET Imaging. *J. Nucl. Med.* 2009;50;6:974-981. DOI:10.2967/jnumed.108.060392.
32. Gaykema S., Brouwers A., Lub-de Hooge M., Pleijhuis R., Timmer-Bosscha H., Pot L., et al. 89Zr-Bevacizumab PET Imaging in Primary Breast Cancer. *J. Nucl. Med.* 2013;54;7:1014-1018. DOI:10.2967/jnumed.112.117218.
33. Ulaner G., Lyashchenko S., Riedl C., Ruan S., Zanzonico P., Lake D., et al. First-in-Human Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Targeted Imaging Using 89Zr-Pertuzumab PET/CT: Dosimetry and Clinical Application in Patients with Breast Cancer. *J. Nucl. Med.* 2018;59;6:900-906. DOI:10.2967/jnumed.117.202010.
34. O'Donoghue J., Lewis J., Pandit-Taskar N., Fleming S., Schöder H., Larson S., et al. Pharmacokinetics, Biodistribution, and Radiation Dosimetry for 89Zr-Trastuzumab in Patients with Esophagogastric Cancer. *J. Nucl. Med.* 2018;59;1:161-166. DOI:10.2967/jnumed.117.194555.
35. Pandit-Taskar N., O'Donoghue J., Beylgeril V., Lyashchenko S., Ruan S., Solomonet S., et al. 89Zr-huJ591 Immuno-PET Imaging in Patients with Advanced Metastatic Prostate Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;41;11:2093-2105. DOI:10.1007/s00259-014-2830-7.
36. McCarthy W., Shefer R., Klinkowstein R., Bass L., Margeneau W., Cutler C., et al. Efficient Production of High Specific Activity 64Cu Using a Biomedical Cyclotron. *Nucl. Med. Biol.* 1997;24;1:35-43. DOI:10.1016/s0969-8051(96)00157-6.
37. Retracted: The Copper Radioisotopes: A Systematic Review with Special Interest to 64Cu [retraction of: *Biomed Res Int.* 2014;2014:786463]. *BioMed Res. Int.* 2018;2018:3860745. DOI:10.1155/2018/3860745.
38. Ikotun O., Lapi S. The Rise of Metal Radionuclides in Medical Imaging: Copper-64, Zirconium-89 and Yttrium-86. *Future Med Chem.* 2011;3;5:599-621. DOI:10.4155/fmc.11.14.
39. Alves F., Alves V., Do Carmo S., Neves A., Silva M., Abrunhosa A. Production of Copper-64 and Gallium-68 with a Medical Cyclotron Using Liquid Targets. *Mod. Phys. Lett. A.* 2017;32;17:1740013. DOI:10.1142/s0217732317400132.

40. Rajec P., Csiba V., Leporis M., Štefečka M., Pataky E., Reich M., et al. Preparation and Characterization of Nickel Targets for Cyclotron Production of ^{64}Cu . *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2010;286;3:665-670. DOI:10.1007/s10967-010-0736-9.
41. Reischl G., Rösch F., Machulla H. Electrochemical Separation and Purification of Yttrium-86. *Radiochimica Acta.* 2002;90;4:225-228. DOI:10.1524/ract.2002.90.4_2002.225.
42. Yoo J., Tang L., Perkins T., Rowland D., Laforest R., Lewis J., et al. Preparation of High Specific Activity ^{86}Y Using A Small Biomedical Cyclotron. *Nucl. Med. Biol.* 2005;32;8:891-897. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2005.06.007.
43. Avila-Rodriguez M., Nye J., Nickles R. Production and Separation of Non-Carrier-Added ^{86}Y from Enriched ^{86}Sr Targets. *Appl. Radiat. Isot.* 2008;66;1:9-13. DOI:10.1016/j.apradiso.2007.07.027.
44. Koehler L., Gagnon K., McQuarrie S., Wuest F. Iodine-124: a Promising Positron Emitter for Organic PET Chemistry. *Molecules.* 2010;15;4:2686-2718. DOI:10.3390/molecules15042686.
45. Synowiecki M., Perk L., Nijssen J. Production of Novel Diagnostic Radionuclides in Small Medical Cyclotrons. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2018;3;1:3. DOI:10.1186/s41181-018-0038-z.
46. Wang F., Liu T., Li L., Guo X., Duan D., Liu Z., et al. Production, Quality Control of Next-Generation PET Radioisotope Iodine-124 and Its Thyroid Imaging. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2018;318;3:1999-2006. DOI:10.1007/s10967-018-6277-3.
47. Soppera N., Dupont E., Flemming M. JANIS Book of Deuteron Induced Cross Sections: Comparison of Evaluated and Experimental Data from ENDF/B-VIII.0, TENDL-2019 and EXFOR. 2020.
48. Dabkowski A., Paisley S., Talboys M., Marshall C. Optimization of Cyclotron Production for Radiometal of Zirconium 89. *Acta. Physica Polonica A.* 2015;127;5:1479-1482. DOI:10.12693/aphyspola.127.1479.
49. Verel I., Visser G., Boellaard R., Stigter-van W., Snow G., van Dongen G. ^{89}Zr Immuno-PET: Comprehensive Procedures for the Production of ^{89}Zr -Labeled Monoclonal Antibodies. *J. Nucl. Med.* 2003;44;8:1271-1281.
50. Siikanen J., Tran T., Olsson T., Strand S., Sandell A. A Solid Target System with Remote Handling of Irradiated Targets for PET Cyclotrons. *Appl. Radiat. Isot.* 2014;94:294-301. DOI:10.1016/j.apradiso.2014.09.001.
51. Ellison P., Valdovinos H., Graves S., Barnhart T., Nickles R. Spot-Welding Solid Targets for High Current Cyclotron Irradiation. *Appl. Radiat. Isot.* 2016;118:350-353. DOI:10.1016/j.apradiso.2016.10.010.
52. Pandey M., Bansal A., Engelbrecht H., Byrne J., Packard A., DeGrado T. Improved Production and Processing of ^{89}Zr Using a Solution Target. *Nucl. Med. Biol.* 2016;43;1:97-100. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.09.007.
53. DeGrado T., Pandey M., Byrne J. Solution Target for Cyclotron Production of Radiometals. Google Patents. 2017.
54. Oehlke E., Hoehr C., Hou X., Hanemaayer V., Zeisler S., Adam M., et al. Production of ^{86}Y and Other Radiometals for Research Purposes Using a Solution Target System. *Nucl. Med. Biol.* 2015;42;11:842-849. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.06.005.
55. Zheltonozhsky V., Zheltonozhskaya M., Savrasov A., Belyshev S., Chernyaev A., Yatsenko V. Studying the Activation of ^{177}Lu in (γ, pxn) Reactions. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics.* 2020;84:923-928. DOI:10.3103/s1062873820080328.
56. Hovhannisyan G., Bakhshiyani T., Dallakyan R. Photonuclear Production of the Medical Isotope ^{67}Cu . *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* 2021;498:48-51. DOI:10.1016/j.nimb.2021.04.016.
57. Belousov A.I., Zheltonozhskaya M.V., Lykova Ye.N., Remizov P.D., Chernyayev A.P., Yatsenko V.N. Research of ^{131}Cs Radionuclide Production for Brachytherapy with Photonuclear Method. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64;1:53-57. DOI:10.12737/article_5c55fb4d218e20.76419134. (In Russ.). [Белоусов А.И., Желтоножская М.В., Лыкова Е.Н., Ремизов П.Д., Черняев А.П., Яценко В.Н. Исследование возможности получения радионуклида ^{131}Cs для брахитерапии фотоядерным способом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 1. С. 53-57].
58. Loveless C., Radford L., Ferran S., Queern S., Shepherd M., Lapi S. Photonuclear Production, Chemistry, and in Vitro Evaluation of the Theranostic Radionuclide ^{47}Sc . *EJNMMI Res.* 2019;9;42. DOI:10.1186/s13550-019-0515-8.
59. Chernyaev A., Kolyvanova M., Borshchegovskaya P. Radiation Technology in Medicine: Part 1. Medical Accelerators. *Moscow University Physics Bulletin.* 2015;70;6:457-465. DOI:10.3103/s0027134915060090.
60. Zheltonozhskaya M., Zheltonozhsky V., Lykova E., Chernyaev A., Yatsenko V. Production of Zirconium-89 by Photonuclear Reactions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* 2020;470:38-41. DOI:10.1016/j.nimb.2020.03.002.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта N 20-315-90124. Исследование выполнено в рамках Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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

Financing. The reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90124. This research has been supported by the Moscow State University Interdisciplinary Scientific and Educational School "Photonic and Quantum technologies. Digital medicine".

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

Article received: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

А.А. Лабушкина¹, О.Е. Клементьева¹, Г.Е. Кодина¹,
Н.В. Силаева², О.Е. Лукина², П.И. Крживицкий³, С.Н. Новиков³

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «НАНОТЕХ, ^{99m}Tc» ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

²ООО «ДИАМЕД», Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

Контактное лицо: Анна Антоновна Лабушкина, e-mail: Lanar19@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить диагностическую эффективность и безопасность использования радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) «Нанотех, ^{99m}Tc» в выявлении сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) при раке молочной железы методами непрямой радионуклидной лимфографии и интраоперационной радиометрии.

Материал и методы: Результаты клинических исследований РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc», проведенных в двух исследовательских центрах НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ (128 пациенток) и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (20 пациенток), проанализированы у 148 пациенток, направленных на секторальную резекцию молочной железы, радикальную или подкожную мастэктомию. Пациентки, включенные в клинические исследования, соответствовали всем требованиям критериев включения/невключения, оцениваемых на этапе скрининга. РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc» вводили в пораженную молочную железу в 4 взаимно перпендикулярные точки внутрикожно периареоларно. Вводимая активность составляла 20,0–40,0 МБк на каждое место введения, объем вводимого РФЛП составлял 0,1–0,3 мл на каждое место введения. Общая однократная вводимая активность составляла 80–160 МБк в объеме 0,4–1,2 мл. Через 1–2 ч после введения препарата, за 4–24 ч до оперативного вмешательства, пациенткам проводили планарную полипозиционную сцинтиграфию в трех стандартных проекциях с нанесением на поверхность кожи пациентки маркерной метки, соответствующей проекции каждого СЛУ. Процедура интраоперационной радиометрии выполнялась с помощью специализированного портативного гамма-детектора в операционной во время проведения основного хирургического вмешательства. Основным параметром эффективности являлась частота идентификации СЛУ при интраоперационной радиометрии, показателем безопасности являлось наличие или отсутствие нежелательных явлений (НЯ). Для проведения статистического анализа пациентки были разделены на следующие популяции: FAS – все пациентки, которым ввели готовый препарат; популяция ИТТ – все пациентки, которым ввели готовый препарат и которые подверглись интраоперационной радиометрии; популяция РР – все пациентки, которые закончили исследование в соответствии с протоколом. Основной анализ эффективности проводился в популяции ИТТ. Анализ безопасности проводился в популяции FAS.

Результаты: Частота обнаружения СЛУ в ходе интраоперационной радиометрии у 148 пациенток в популяции эффективности (ИТТ) составляла 142/148 (95,95 %) с границей одностороннего 95 % доверительного интервала 92,24 %, при этом ширина нижней части доверительного интервала составляла 3,71 %. На основании анализа был сделан вывод о диагностической эффективности, поскольку граница одностороннего 95 % доверительного интервала для частоты обнаружения СЛУ при интраоперационной радиометрии превышала 84 %, при этом ширина нижней части 95 %-го одностороннего интервала не превышала 5 %. При анализе вторичных конечных точек в популяции ИТТ частота обнаружения очагов гиперфиксации при диагностической лимфосцинтиграфии составляла 97,30 % с границей одностороннего 95 % доверительного интервала 93,97 %, при этом ширина нижней части доверительного интервала составляла 3,33 %. Результаты анализа первичных и вторичных конечных точек диагностической эффективности в популяции РР были аналогичны таковым, полученным в основной популяции оценки эффективности (ИТТ). Анализ диагностической эффективности, выполненный в зависимости от метода статистического анализа первичной переменной эффективности, привел к получению согласованных выводов. В ходе исследования не было зарегистрировано НЯ. Оценка безопасности и переносимости по результатам статистических оценок жизненно важных показателей и состояния кожных покровов в месте введения препарата показала высокую степень безопасности и переносимости РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc».

Заключение: В выполненном исследовании получены данные, подтверждающие диагностическую эффективность и высокую степень безопасности и переносимости РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc», что обосновывает возможность его медицинского применения и регистрации.

Ключевые слова: рак молочной железы, клинические исследования, Нанотех, ^{99m}Tc, сцинтиграфия, интраоперационная радиометрия, сторожевые лимфатические узлы

Для цитирования: Лабушкина А.А., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Силаева Н.В., Лукина О.Е., Крживицкий П.И., Новиков С.Н. Клиническое изучение радиофармацевтического лекарственного препарата «Нанотех, ^{99m}Tc» для выявления сторожевых лимфатических узлов у пациенток с раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 75–82. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-75-82

A.A. Labushkina¹, O.E. Klement'eva¹, G.E. Kodina¹,
N.V. Silaeva², O.E. Lukina², P.I. Krzhivitskii³, S.N. Novikov³

Clinical Study of the Drug «Nanotech, ^{99m}Tc» for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer

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

²LTD «DIAMED», Moscow, Russia

³N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russia

Contact person: Anna A. Labushkina. E-mail: Lanar19@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the diagnostic efficacy and safety of the use of the radiopharmaceutical drug «Nanotech, ^{99m}Tc» in the detection of sentinel lymph nodes (SLN) in malignant breast cancer by indirect radionuclide lymphography and intraoperative radiometry.

Material and methods: The results of clinical studies of the drug «Nanotech, ^{99m}Tc», conducted in two research centers: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (128 patients) and N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (20 patients), were analyzed in 148 patients with breast cancer, aimed at sectoral breast resection, radical or subcutaneous mastectomy. The patients included in the clinical trials met all the requirements of the inclusion/non-inclusion criteria assessed at the screening stage. Radiopharmaceutical drug «Nanotech, ^{99m}Tc» was injected into the affected mammary gland at 4 mutually perpendicular points intradermally periareolar. The administered activity was 20.0–40.0 MBq for each injection site, the volume of administered drug «Nanotech, ^{99m}Tc» was 0.1–0.3 ml for each injection site. The total single administered dose was 80–160 MBq in a volume of 0.4–1.2 ml. 1–2 hours after administration of the drug, 4–24 hours before surgery, the patients underwent planar polypositional scintigraphy in three standard projections with a marker mark applied to the patient's skin surface corresponding to the projection of each SLN. The procedure of intraoperative radiometry was performed using a specialized portable gamma detector in the operating room during the main surgical intervention. The main efficiency parameter was the frequency of identification of SLN during intraoperative radiometry, safety indicators were considered adverse events. When evaluating the results, all adverse events that occurred during the study were considered, and their relationship with the drug under study was also evaluated. For statistical analysis, the patients were divided into the following populations: FAS – all patients who received a dose of the finished drug; ITT population – all patients who received a dose of the finished drug and who underwent intraoperative radiometry; PP population – all patients who completed the study in accordance with the protocol. The main efficiency analysis was carried out in the ITT population. The safety analysis was carried out in the FAS population.

Results: The frequency of detection of SLN during intraoperative radiometry in 148 patients, in the main efficacy population (ITT), was 142/148 (95.95 %) with a one-sided 95 % confidence interval of 92.24 %, while the width of the lower part of the confidence interval was 3.71 %. Based on the analysis of primary efficacy, a conclusion was made about diagnostic efficacy, since the boundary of the one-sided 95 % confidence interval for the frequency of detection of SLN during intraoperative radiometry exceeds 84 %, while the width of the lower part of the 95 % one-sided interval does not exceed 5 %. When analyzing secondary endpoints in the ITT population, the frequency of detection of hyperfixation foci during diagnostic lymphoscintigraphy was 97.30 % with a one-sided 95 % confidence interval of 93.97 %, while the width of the lower part of the confidence interval was 3.33 %. The results of the analysis of primary and secondary endpoints of diagnostic effectiveness in the PP population were similar to those obtained in the main population of the effectiveness assessment (ITT). The analysis of diagnostic effectiveness, carried out depending on the method of statistical analysis of the primary variable of effectiveness, led to consistent conclusions. No adverse events were registered during the study. The assessment of safety and tolerability based on the results of statistical assessments of vital signs and the condition of the skin at the injection site showed a high degree of safety and tolerability of drug «Nanotech, ^{99m}Tc».

Conclusions: This study obtained data confirming the diagnostic efficacy and high degree of safety and tolerability of radiopharmaceutical drug «Nanotech, ^{99m}Tc», which justifies the possibility of its medical use and registration.

Keywords: breast cancer, clinical trials, «Nanotech, ^{99m}Tc», scintigraphy, intraoperative radiometry, sentinel lymph nodes

For citation: Labushkina AA, Klementyeva OE, Kodina GE, Silaeva NV, Lukina OE, Krzhivitskii PI, Novikov SN. Clinical study of the radiopharmaceutical drug «Nanotech, ^{99m}Tc» to identify sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):75–82. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-75-82

Введение

Радионуклидная лимфография (лимфосцинтиграфия) играет важную роль в диагностике состояния лимфатической системы у больных раком молочной железы с отеками верхних конечностей. Метод позволяет оценить функцию лимфатических капилляров, транспорт радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) по коллекторам и накопление его в региональных лимфатических узлах. Кроме того, в последние годы методы радионуклидной диагностики хорошо зарекомендовали себя для выявления так называемых сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) – первых лимфатических узлов на пути оттока лимфы от злокачественной опухоли [1].

Концепция сторожевых (сигнальных) лимфатических узлов (СЛУ) появилась во второй половине XX столетия и базируется на постулате о том, что СЛУ являются первыми лимфатическими узлами на пути оттока лимфы от злокачественной опухоли [2]. Эти лимфатические узлы, фильтруя афферентную лимфу, выполняют роль первого барьера на пути регионального распространения опухоли. Полагают, что если СЛУ не содержат опухолевые клетки, то все остальные регионарные лимфатические узлы также не поражены метастатическим процессом [3].

Активное использование методики выявления СЛУ у больных раком молочной железы началось в 90-х годах прошлого столетия, что связано с определенными до-

стижениями в области ранней диагностики, системной и лучевой терапии онкологических заболеваний. Появление данной методики в первую очередь проявилось в существенном снижении объема хирургических вмешательств как в отношении молочной железы, так и в отношении областей регионарного метастазирования [4, 5].

Концепция СЛУ революционно изменила тактику лечения этих заболеваний. В мировой практике накоплен значительный опыт в отношении радионуклидной визуализации СЛУ при меланоме и раке молочной железы. При опухолях других локализаций (легкие, голова, шея, желудочно-кишечный тракт) эффективность данной методики пока изучается [6, 7]. Мета-анализ 26 проведенных зарубежных исследований показал высокую диагностическую точность метода биопсии СЛУ и низкий процент ложноположительных заключений, в среднем не превышающий 7 % [2]. Более крупный мета-анализ 48 проведенных зарубежных исследований, включающий данные более 15 тыс. пациенток, показал, что при использовании биопсии СЛУ у больных раком молочной железы на ранних стадиях риск рецидива заболевания в подмышечных лимфатических узлах равнялся лишь 0,3 % [8]. Эти данные были подтверждены и отечественными исследователями [9]. Как показал анализ зарубежных литературных данных и опыт отечественных исследователей, проведение биопсии СЛУ позволяет избежать проведения регионарной лимфодиссекции у 70–80 % пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы и, таким образом, существенно сократить частоту осложнений хирургического лечения заболевания, таких как нарушение лимфооттока от верхней конечности, послеоперационных отеков, онемения конечности, нарушения движений и других осложнений. При этом использование результатов биопсии СЛУ в качестве диагностического критерия распространения злокачественного процесса не приводит к снижению эффективности лечения и показателей долгосрочной выживаемости у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы.

Таким образом, биопсия СЛУ, выполненная в соответствии с современными требованиями и включающая в себя точную визуализацию СЛУ с последующим гистологическим исследованием, является информативным методом ранней диагностики опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов и может служить эффективной альтернативой стандартной подмышечной лимфаденэктомии. Результаты биопсии «сторожевых» лимфатических узлов являются объективным диагностическим критерием распространения злокачественного процесса [10].

Оптимальным РФЛП для выявления СЛУ является коллоид, меченный ^{99m}Tc . При этом эффективность биопсии СЛУ в значительной степени зависит от диаметра коллоидных частиц: с помощью нанокolloидных РФЛП с диаметром частиц 80–100 нм адекватная визуализация СЛУ была получена в 93,3 % случаев, тогда как при применении РФЛП с более крупными коллоидными частицами эффективность маркировки СЛУ снижалась до 81,8 % [11].

До 2006 г. в отечественной клинической практике в целях интраоперационной визуализации сторожевых лимфатических узлов использовали радиофармацевтический лекарственный препарат «Наноцис» производства Cis Bio International (Франция), представляющий собой коллоидный раствор сульфида рения, меченного ^{99m}Tc [12, 13]. Однако с 2005 г. этот препарат не поставляется в Российскую Федерацию.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке отсутствуют зарегистрированные радиофармацевтические лекарственные препараты, предназначенные для выявления СЛУ, что подтверждает необходимость разработки и внедрения в отечественную клиническую практику препаратов, предназначенных для этой цели.

Радиофармацевтический лекарственный препарат «Нанотех, ^{99m}Tc » для выявления СЛУ методами непрямой радионуклидной лимфографии и интраоперационной радиометрии разработан в ООО «ДИАМЕД», как аналог (по количественному и качественному составу активных веществ) препарата «Наноцис». При подкожном (внутрикожном) введении препарат поступает в лимфатические сосуды и аккумулируется на уровне первых групп лимфатических узлов. Частицы нанокolloида, имеющие размер, приблизительно равный размеру молекулы человеческого альбумина, проникают через поры лимфатических капилляров и подвергаются фагоцитозу в лимфатический узел клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). Поглощение на уровне лимфатических узлов составляет $3,1 \pm 0,1$ % от введенной активности в течение первого часа и $3,8 \pm 0,2$ % за 3 ч. Проникновение препарата в кровеносную систему незначительно в течение первого часа после введения. Экспериментальные данные показали, что выведение препарата происходит через почки и печень. Через 3 ч после инъекции 11 % от введенной активности обнаруживается в паренхиме печени. Концентрация в мочевом пузыре прогрессивно увеличивается и достигает 14,6 % от введенной активности через час после введения.

Наборы реагентов для получения готового препарата «Нанотех, ^{99m}Tc » состоят из двух флаконов. Флакон 1 содержит 1 мл стерильного раствора сульфида рения, желатина и аскорбиновой кислоты. Флакон 2 содержит лиофилизированный реагент, состоящий из пирогосфата натрия и дихлорида олова. Активной субстанцией в готовом препарате является раствор «Натрия пертехнетата, ^{99m}Tc , из генератора» или «Натрия пертехнетата, ^{99m}Tc , экстракционный», зарегистрированные у нескольких производителей в Российской Федерации и активно применяемые как самостоятельные лекарственные препараты и в качестве субстанции для получения готовых препаратов с одиннадцатью лиофилизатами производства ООО «ДИАМЕД». Готовый препарат изготавливается непосредственно в клинике и представляет собой коллоидный раствор сульфида рения, меченного ^{99m}Tc , с объемной активностью в пределах от 70 до 400 МБк/мл на дату и время приготовления. Исследуемый препарат имеет аналогичные препарату «Наноцис» [13] физические, фармакологические, токсикологические и фармакокинетические свойства как исходных реагентов, так и готовой лекарственной формы.

Целью исследования являлась клиническая оценка диагностической эффективности и безопасности использования РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc » в выявлении СЛУ при раке молочной железы.

Материал и методы

Результаты клинических исследований РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc » проанализированы у 148 пациенток в возрасте от 18 лет и до 75 лет включительно со злокачественными новообразованиями молочной железы, направленных на секторальную резекцию, радикальную или подкожную мастэктомию. Исследования были проведены в двух научных центрах – Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова

Минздрава РФ (128 пациенток) и Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (20 пациенток).

Пациентки были включены в исследование только в том случае, если они подписали форму информированного согласия и соответствовали всем требованиям критериев включения/невключения, оцениваемых на этапе скрининга путем сбора анамнеза, информации о предшествующей и сопутствующей терапии, изучения и анализа медицинской документации, физикального обследования и оценки основных жизненно важных показателей, а также подтверждения клинической и патогистологической стадии по TNM и оценки балла по шкале ECOG. Всем пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом также проводился тест на беременность путем иммунохроматографического определения бета-хорионического гонадотропина в моче.

Критериями включения в исследование являлись: клинические, патогистологические и радиологические данные (включающие УЗИ и КТ/МРТ), подтверждающие наличие злокачественного новообразования молочной железы без клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов (допустимые критерии по TNM: cT_1 , cT_2 или cT_3 , cN_0 , cM_0); балл по ECOG ≤ 1 ; все пациентки не получали химиотерапевтического лечения до момента начала исследования. Критериями не включения в исследование являлись: наличие установленной гиперчувствительности к препарату или его компонентам; радионуклидное исследование с препаратами ^{111}In или ^{67}Ga , проведенное в течение 10 дней перед включением в исследование; наличие клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов; наличие каких-либо состояний, сопровождающихся нарушением лимфооттока, помимо основного заболевания; наличие в анамнезе инвазивных вмешательств на молочной железе или в подмышечной области; двустороннее поражение молочных желез; наличие любых серьезных заболеваний или состояний, которые могут существенно повлиять на возможность участия пациентки в исследовании и/или потребовать вмешательств в ходе исследования, представляющих дополнительный риск для пациентки либо искажающие оценку конечных точек; наличие ряда отклонений лабораторных показателей (общий билирубин $> 1,5$ ВГН ($> 2,0$ ВГН у пациенток с синдромом Жильбера), АЛТ, АСТ или ЩФ $> 2,5$ ВГН, креатинин крови $> 2,0$ ВГН, лейкопения $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$, анемия $< 3,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин < 100 г/л); наличие ряда сердечно-сосудистых заболеваний и состояний (артериальная гипертензия с САД > 180 мм рт.ст. или ДАД > 100 мм рт.ст., удлинение интервала QT > 450 мс на ЭКГ, признаки застойной сердечной недостаточности, желудочковая тахикардия, А/В блокады высокой степени, суправентрикулярные тахикардии без адекватного контроля ритма, ишемическая болезнь сердца, требующая постоянной медикаментозной терапии, клинически значимые заболевания клапанов, признаки перенесенного трансмурального инфаркта на ЭКГ); положительный или сомнительный тест на беременность перед началом исследования; период беременности и период грудного вскармливания; наличие татуировок на коже верхней половины тела; участие в каком-либо другом клиническом исследовании в течение 60 дней до начала данного клинического исследования.

Перед введением РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc » пациенткам, включенным в исследование, проводилась контрольная оценка основных жизненно важных показателей и сопутствующей терапии. Препарат вводили в пораженную

молочную железу в 4 взаимно перпендикулярные точки внутрикожно периареоларно. Вводимая активность составляла 20,0–40,0 МБк на каждое место введения, объем вводимого РФЛП составлял 0,1–0,3 мл на каждое место введения. Общая однократная вводимая активность составляла 80–160 МБк в объеме 0,4–1,2 мл. После этого проводилась оценка состояния кожных покровов в месте введения препарата, выявление и анализ возможных нежелательных явлений (НЯ). Через 1–2 ч после введения препарата пациенткам проводили планарную полипозиционную сцинтиграфию в трех стандартных проекциях – передняя, передняя косая и боковая с целью четкой визуализации всех СЛУ. Для проведения лимфосцинтиграфии СЛУ использовались гамма-камеры Forte (Philips, Голландия), Symbia T16 (Siemens, Германия), Symbia E (Siemens, Германия) с плоскопараллельными высокоразрешающими коллиматорами для низких энергий. Конечным этапом исследования являлось нанесение на поверхность кожи пациентки маркерной метки, соответствующей проекции каждого СЛУ в том положении пациентки, которое она будет занимать во время интраоперационной гамма-радиометрии.

Перед оперативным вмешательством вновь проводилась контрольная оценка основных жизненно важных показателей и сопутствующей терапии, оценка состояния кожных покровов пациенток в месте введения препарата, а также выявление и анализ возможных НЯ. Процедура интраоперационной радиометрии выполнялась врачом-хирургом с помощью специализированного портативного гамма-детектора Gamma Finder (W.O.M. World of Medicine GmbH, Германия) в операционной в стерильных условиях во время проведения основного хирургического вмешательства через 4–24 ч после проведения процедуры лимфосцинтиграфии. Используя данные радионуклидной визуализации и предварительно нанесенные маркерные метки на коже пациентки, хирург с помощью гамма-детектора чрескожно определял проекцию максимального счёта импульсов, производил в этой проекции разрез и выделял лимфатические узлы. Затем хирург помещал гамма-детектор в операционную полость и проводил радиометрию каждого выделенного лимфатического узла. Лимфатический узел, в проекции которого регистрировался максимальный счёт импульсов, в 3–4 раза превышающий фоновый, расценивался как СЛУ и подлежал удалению для выполнения срочного морфологического исследования. Если при повторной радиометрии операционного пространства хирург идентифицировал другие лимфатические узлы с аналогичной скоростью счёта импульсов, то они также расценивались как СЛУ, удалялись и отправлялись на срочное морфологическое исследование. Каждый удаленный СЛУ подвергался контрольной радиометрии на операционной салфетке. После получения результатов срочного морфологического исследования СЛУ в ходе операции хирург принимал решение о дальнейшем объеме оперативного вмешательства. При выписке пациентки из стационара также проводилась контрольная оценка основных жизненно важных показателей и сопутствующей терапии, а также выявление и анализ возможных НЯ.

Основным параметром эффективности в исследовании являлась частота идентификации СЛУ при интраоперационной радиометрии. Он рассчитывался как доля пациенток, у которых методом интраоперационной радиометрии был выявлен как минимум один СЛУ, относительно общего количества обследованных пациенток.

Показателями безопасности в данном исследовании рассматривались нежелательные явления (НЯ). При оценке результатов рассматривались все НЯ, выявлен-

ные во время проведения исследования, а также оценивалась их связь с исследуемым препаратом. Параметрами безопасности являлись частота развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений, а также частота развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений, приведших к выбытию из исследования.

Для проведения статистического анализа пациентки были разделены на следующие группы (популяции): полная анализируемая совокупность (FAS) – все пациентки, которым ввели готовый препарат; популяция в соответствии с принципом «по намерению лечить» (ITT) – все пациентки, которым ввели готовый препарат и которые подверглись интраоперационной радиометрии; популяция в соответствии с принципом «по протоколу» (PP) – все пациентки, которые закончили исследование в соответствии с протоколом. Основной анализ эффективности проводился в популяции ITT. Анализ безопасности проводился в популяции FAS.

Перед анализом диагностической эффективности была оценена возможность объединения данных из разных исследовательских центров. Для достижения этой цели использовались методы описательной статистики и проверка гипотез об отсутствии различий между подгруппами, выделенными согласно ковариатам «Центр». Кроме основного анализа эффективности, проведенного в популяции ITT, был проведен анализ эффективности в популяции PP. В качестве вторичных конечных точек проанализированы данные частоты обнаружения очагов гиперфиксации при проведении диагностической лимфосцинтиграфии для популяций ITT и PP.

Анализ эффективности, учитывая несравнимый характер исследования, проводили методами описательной статистики. Поскольку данные, характеризующие первичную переменную диагностической эффективности, относятся к дихотомическому типу, в качестве описательных статистик были использованы количество наблюдений с признаком и частоты. В качестве первичного анализа был использован метод Агрести–Коула с построением доверительного интервала Вальда. Дополнительно были построены доверительные интервалы с использованием других подходов, а также использовались графические методы анализа, а именно представление диапазона ширины доверительного интервала как функции доверительного уровня. Диагностическая эффективность оценивалась на основании границы и ширины одностороннего 95 % доверительного интервала для частоты обнаружения СЛУ при интраоперационной радиометрии. Нижняя граница доверительного интервала должна была превышать 84 %, при этом ширина нижней части 95 % одностороннего доверительного интервала не должна была превышать 5 %. Для анализа вспомогательной эффективности по частоте обнаружения очагов гиперфиксации при диагностической лимфосцинтиграфии были использованы аналогичные описательные статистики и построены соответствующие доверительные интервалы.

Все данные безопасности были проанализированы в популяции FAS. НЯ были закодированы в соответствии с Медицинским словарем регуляторной деятельности (MedDRA). Дальнейший анализ НЯ состоял из определения общего количества НЯ, общего количества пациенток с НЯ, количества НЯ, связанных с исследуемой терапией, количества НЯ, потребовавших отмены терапии или изменения параметров терапии, а также количества случаев выбывания из исследования по инициативе пациента.

Частота и тяжесть как всех НЯ, так и связанных с приемом препарата НЯ (т.е. с оценкой связи, как минимум, «возможная»), оценивалась для классов систем органов SOC (System Organ Class MedDRA) и по предпочтительным терминам MedDRA. Представлены частотные таблицы с данными по прекращению вмешательства вследствие нежелательных явлений. Результаты оценки безопасности представлены в виде сводных таблиц с описательными статистиками. Для оценки динамики лабораторных показателей безопасности, а также основных жизненных показателей и других характеристик безопасности интервального типа использована смешанная модель дисперсионного анализа с повторными измерениями. Для каждой временной точки оценки данных показателей безопасности представлены описательные статистики.

Результаты и обсуждение

В общей сложности прошли скрининг и были включены в исследование 148 пациенток. Все 148 (100 %) завершили исследование и вошли в популяцию ITT, среди них исследование по протоколу завершили 147 (99,32 %) пациенток и составили популяцию PP. Одна пациентка была исключена из анализа по популяции PP (но при этом вошла в анализ по популяции ITT) вследствие отклонения сроков проведения интраоперационной радиометрии после лимфосцинтиграфии от предусмотренного в протоколе исследования (26 ч 05 мин вместо предусмотренного периода 4–24 ч). По результатам проведенного сравнительного анализа демографических и антропометрических данных, данных медицинского анамнеза, оценок жизненно-важных функций и лабораторных показателей статистически значимые различия между данными исследовательских центров были расценены как незначимые и не препятствующие объединению данных.

Частота обнаружения СЛУ в ходе интраоперационной радиометрии у 148 пациенток в популяции эффективности ITT, составляла 142/148 (95,95 %) с нижней односторонней 95 % доверительной границей 92,24 %, при этом ширина нижней части доверительного интервала составляла 3,71 %. На основании анализа первичной эффективности был сделан вывод о диагностической эффективности, поскольку граница одностороннего 95 % доверительного интервала для частоты обнаружения СЛУ при интраоперационной радиометрии превышает 84 %, при этом ширина нижней части 95 % одностороннего интервала не превышает 5 % (табл. 1).

Таблица 1

Оценка эффективности по первичной конечной точке (ITT, n=148)

Evaluation of efficiency by the values of primary endpoints (ITT, n=148)

Метод	Частота обнаружения	Нижняя граница ДИ	Соответствие критерию >84 %	Ширина нижней части ДИ	Соответствие критерию <5 %
Агрести–Коула	142/148 (95,95 %)	92,24 %	да	3,71 %	да

Примечание: ДИ – доверительный интервал

На рис. 1 представлены скинтиграммы, полученные в ходе исследования при диагностической лимфосцинтиграфии в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова.

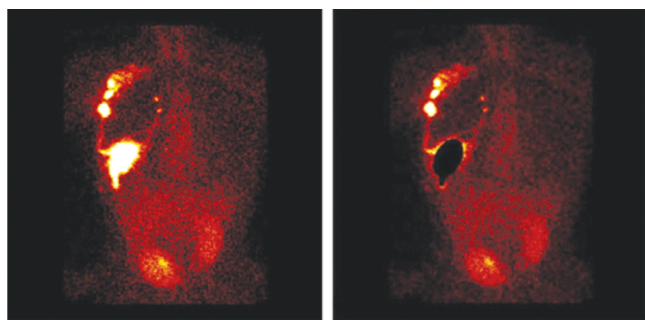


Рис. 1. Сцинтиграммы, полученные при диагностической лимфосцинтиграфии

Fig. 1. Scintigrams obtained during diagnostic lymphoscintigraphy

Анализ вторичных конечных точек в популяции ИТТ показал следующие результаты. Частота обнаружения очагов гиперфиксации при диагностической лимфосцинтиграфии составляла 97,30 % с границей одностороннего 95 % доверительного интервала 93,97 %, при этом ширина нижней части доверительного интервала составляла 3,33 % (табл. 2). Формальных критериев для оценки частоты обнаружения очагов гиперфиксации и прецизионности этой оценки не было предусмотрено.

Таблица 2

Оценка эффективности по вторичной конечной точке (ИТТ, n=148)

Evaluation of efficiency by the values of secondary endpoints (ИТТ, n=148)

Метод	Частота обнаружения	Нижняя граница ДИ	Соответствие критерию >84 %	Ширина нижней части ДИ	Соответствие критерию <5 %
Агрести-Коула	144/148 (97,30 %)	93,97 %	н/п	3,33 %	н/п

Примечание: ДИ — доверительный интервал, н/п — не предусмотрено

Результаты анализа первичной конечной точки диагностической эффективности (частота обнаружения СЛУ при интраоперационной радиометрии) в популяции РР были аналогичны таковым, полученным в основной популяции оценки эффективности (ИТТ) (табл. 3).

Таблица 3

Оценка диагностической эффективности в разных анализируемых популяциях

Evaluation of diagnostic effectiveness in different analyzed populations

Анализируемая совокупность	Частота обнаружения	Нижняя граница ДИ	Соответствие критерию >84 %	Ширина нижней части ДИ	Соответствие критерию <5 %
ИТТ	142/148 (95,95 %)	92,24 %	да	3,71 %	да
РР	141/147 (95,92 %)	92,18 %	да	3,74 %	да

Примечание: ДИ – доверительный интервал

При анализе вторичных конечных точек эффективности результаты были схожи с таковыми в популяции ИТТ.

Анализ диагностической эффективности, выполненный в зависимости от метода статистического анализа первичной переменной эффективности (были оценены 5 статистических подходов к построению доверительных интервалов для частот), привел к получению согласованных выводов (табл. 4).

Таблица 4

Оценка диагностической эффективности с использованием различных методов статистического анализа
Evaluation of diagnostic effectiveness using various methods of statistical analysis

Метод	Частота обнаружения	Нижняя граница ДИ	Соответствие критерию >84 %	Ширина нижней части ДИ	Соответствие критерию <5 %
Агрести-Коула	142/148 (95,95 %)	92,24 %	да	3,71 %	да
Клоппера-Пирсона	142/148 (95,95 %)	92,16 %	да	3,79 %	да
Уилсона	142/148 (95,95 %)	92,35 %	да	3,59 %	да
Уилсона с поправкой на непрерывность	142/148 (95,95 %)	91,92 %	да	4,02 %	да
Асимптотический	142/148 (95,95 %)	93,28 %	да	2,67 %	да

Примечание: ДИ – доверительный интервал

При анализе эффективности в зависимости от клинического центра были получены результаты в пользу основного вывода об эффективности, однако для второго исследовательского центра не была достигнута требуемая прецизионность точечной оценки, что было расценено связанным с недостаточной мощностью для анализа (20 проведенных исследований). Результаты отражены в табл. 5.

Следует отметить, что при анализе полученных данных, кроме высокой частоты идентификации СЛУ, обращают на себя внимание некоторые дополнительные существенные достоинства препарата «Нанотех, ^{99m}Tc». В частности, исследователями НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было установлено, что у 17 из 122 пациенток (13,9 %) СЛУ были расположены в подмышечной и парастеральной области, а у 37 из 122 пациенток (30,3%) СЛУ локализовались в проекции лимфатических узлов 1–3 уровня. Как показали проведенные ранее исследования, указанная информация может иметь принципиальное значение для определения оптимального объема облучения пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы [14,15].

Оценка безопасности и переносимости препарата показала, что в целом РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc» переносился хорошо. В ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений. Жизненно важные показатели пациенток оценивались на каждом визите. Были рассчитаны описательные статистики для оценок жизненно важных показателей по визитам. Для показателей систолического и диастолического артериального давления, ЧСС и температуры тела были показаны статистически значимые различия между визитами. Однако, поскольку средние значения показателей находились в пределах нормального диапазона, показанная статистическая значимость различий оценок между визитами была расценена как клинически незначимая.

Состояние кожных покровов пациенток в месте введения РФЛП оценивалось на основании следующих показателей: гиперемия, отек, другие изменения. По результатам оценки кожных покровов на визитах 1 и 2 было обнаружено статистически значимое изменение частоты регистрации болезненности в месте введения

Таблица 5

Оценка диагностической эффективности в зависимости от клинического центра

Evaluation of diagnostic effectiveness depending on the clinical center

Анализируемая совокупность	Частота обнаружения	Нижняя граница ДИ Агрести-Коула	Соответствие критерию >84 %	Ширина нижней части ДИ	Соответствие критерию <5 %
Всего	142/148 (95,95 %)	92,24 %	да	3,71 %	да
Центр 1	122/148	91,05 %	да	4,25	да
Центр 2	20/20 (100 %)	85,87 %	да	14,13 %	нет

Примечание: ДИ – доверительный интервал

РФЛП (табл. 6). Этот результат согласуется с ретроспективными данными о препарате «Нанотех».

Таким образом, результаты статистического анализа первичной конечной точки свидетельствуют о диагностической эффективности РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc ». Результаты анализа чувствительности подтверждают устойчивость вывода о диагностической эффективности. Результаты исследования также показали высокую степень безопасности и переносимости РФЛП «Нанотех, ^{99m}Tc ».

Заключение

Высокая диагностическая эффективность радиофармацевтического лекарственного препарата «Нанотех, ^{99m}Tc », а также отсутствие нежелательных явлений, представляющих риск для жизни и здоровья пациентов, позволяют сделать вывод о том, что радиофармацевтический лекарственный препарат «Нанотех, ^{99m}Tc » может быть использован в клинической практике для вы-

Таблица 6

Оценка состояния кожных покровов по визитам
Assessment of the condition of the skin by visits

	Визит 1	Визит 3	p-value
Цвет кожных покровов			
N	148	148	
Норма	116 (78,38 %)	119 (80,41 %)	0,7194@
Отклонение	32 (21,62 %)	29 (19,60 %)	
Температура кожных покровов			
N	148	148	
Норма	142 (95,95 %)	146 (98,65 %)	0,2888@
Отклонение	6 (4,06 %)	2 (1,35 %)	
Наличие отека кожных покровов			
N	148	148	
нет	125 (84,46 %)	120 (81,08 %)	0,5677@
да	23 (15,54 %)	28 (18,92 %)	
Болезненность при пальпации			
N	148	148	
нет	131 (88,51 %)	107 (72,30 %)	0,0005256@
да	17 (11,48 %)	41 (27,70 %)	
Кожные высыпания			
N	148	148	
нет	148 (100 %)	148 (100 %)	–
да	0 (0 %)	0 (0 %)	

Примечание: @ критерий МакНемара с поправкой на непрерывность

явления сторожевых лимфатических узлов у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы. Необходимость скорейшего внедрения радиофармацевтического лекарственного препарата «Нанотех, ^{99m}Tc » в арсенал препаратов, используемых в отделениях радионуклидной диагностики, не вызывает сомнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Feggi L., Querzoli P., Prandini N., et al. Sentinel Node Study in Early Breast Cancer. *Tumori Journal*. 2000. V.86, No. 4. P. 314-316. doi:10.1177/030089160008600414
- Nieweg O., Rijk M., Olmos R., Hoefnagel C. Sentinel Node Biopsy and Selective Lymph Node Clearance – Impact on Regional Control and Survival in Breast Cancer and Melanoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005. V.32, No. 6. P. 631-634. doi:10.1007/s00259-005-1801-4.
- Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жукова Л.А., Крижевицкий П.И. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики // *Вопросы онкологии*. 2011. Т.57, № 5. С. 622-626.
- Bourez R., Rutgers E., Van deVelde C. Will we Need Lymph Node Dissection at all in the Future? // *Clinical Breast Cancer*. 2002. V.3, No. 5. P. 315-322.
- Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. Technical Outcomes of Sentinel-Lymph-Node Resection and Conventional Axillary-Lymph-Node Dissection in Patients with Clinically Node-Negative Breast Cancer: Results from the NSABP B-32 Randomised Phase III Trial // *Lancet Oncol*. 2007. No. 8. P. 881-888.
- Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Новиков Р.В. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы // *Вопросы онкологии*. 2016. Т.62, № 2. С. 272-276.
- Diaz J.P., Gemignani M.L., Pandit-Taskar N., Park K.J., Murray M.P., Chi D.S., Sonoda Y., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Early-Stage Cervical Carcinoma // *Gynecol Oncol* 2011. No. 120. P. 347-352.
- Recht A., Pierce S.M., Abner A., et al. Regional Nodal Failure after Conservative Surgery and Radiotherapy for Early-Stage Breast Carcinoma // *J. Clin. Oncol*. 1991;9:988-996.
- Криворотко П.В., Табагва Т.Т., Комяхов А.В. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова // *Вопросы онкологии*. 2017. Т.63, № 2. С. 267-273.
- Wong J.H., Steinemann S., Jehoon K.P., Wong D.L. Lymphoscintigraphy in Breast Cancer: the Value of Breast Lymphoscintigraphy in Breast Sentinel Node Staging // *Clinical Nuclear Medicine*. 2001. V.26, No. 6. P. 502-505.
- Криворотко П.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Семенов И.И. и др. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии*. 2015. Т.61, № 3. С. 418-424.
- NANOCIS. Kit for the Preparation of Technetium [^{99m}Tc] Colloidal Rhenium Sulphide Injection (Nanocolloid). Summary of Product Characteristics. CIS Bio International, Member of IBA Group. T1700nE (T1700 – T1711 – T1717 – T1732 – T1716). 08/2008.
- Summary of Product Characteristics Nanocis CRN009L3G 09 October 2020.
- Канаев С.В., Новиков С.Н. Роль радионуклидной визуализации путей лимфооттока при определении показаний к облучению парастернальных лимфоузлов // *Вопросы онкологии*. 2015. Т.61, № 5. С. 737-744
- Novikov S.N., Krzhivitskii P.I., Melnik Y.S., Valitova A.A., Bryantseva Z.V., Akulova I.A., Kanaev S.V. Atlas of Sentinel Lymph Nodes in Early Breast Cancer Using Single-Photon Emission Computed Tomography: Implication for Lymphatic Contouring // *Radiat Oncol J*. 2021. V.39, No. 1. P. 8-14.

REFERENCE

1. Feggi L., Querzoli P., Prandini N., et al. Sentinel Node Study in Early Breast Cancer. *Tumori Journal*. 2000;86;4:314-316. doi:10.1177/030089160008600414.
2. Nieweg O., Rijk M., Olmos R., Hoefnagel C. Sentinel Node Biopsy and Selective Lymph Node Clearance – Impact on Regional Control and Survival in Breast Cancer and Melanoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005;32;6:631-634. doi:10.1007/s00259-005-1801-4.
3. Kanaev S.V., Novikov S.N., Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhukova L.A., Krizhevitsky P.I. The Possibility of Early Detection of Breast Cancer Neoplasms Using Ultrasound and Radionuclide Diagnostic Methods. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2011;57;5:622-626 (In Russian).
4. Bourez R., Rutgers E., Van de Velde C. Will we Need Lymph Node Dissection at all in the Future? *Clinical Breast Cancer*. 2002;3;5:315-322.
5. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. Technical Outcomes of Sentinel-Lymph-Node Resection and Conventional Axillary-Lymph-Node Dissection in Patients with Clinically Node-Negative Breast Cancer: Results from the NSABP B-32 Randomised Phase III Trial. *Lancet Oncol*. 2007;8:881-888.
6. Krzhivitskiy P.I., Kanayev S.V., Novikov S.N., Ilin N.D., Novikov R.V. The Use of SPECT-CT for Visualization of Signaling Lymph Nodes and Lymph Outflow Pathways in Patients with Prostate Cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2016;62;2:272-276 (In Russian).
7. Diaz J.P., Gemignani M.L., Pandit-Taskar N., Park K.J., Murray M.P., Chi D.S., Sonoda Y., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Early-Stage Cervical Carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;120:347-52.
8. Recht A., Pierce S.M., Abner A., et al. Regional Nodal Failure after Conservative Surgery and Radiotherapy for Early-Stage Breast Carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 1991;9:988-996.
9. Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Komyakhov A.V., et al. Biopsy of Signaling Lymph Nodes in Early Breast Cancer: the Experience of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2017;63;2:267-273 (In Russian).
10. Wong J.H., Steinemann S., Jehoon K.P., Wong D.L. Lymphoscintigraphy in Breast Cancer: the Value of Breast Lymphoscintigraphy in Breast Sentinel Node Staging. *Clinical Nuclear Medicine*. 2001;26;6:502-505.
11. Krivorotko P.V., Kanayev S.V., Semiglazov V.F., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I., Semenov I.I., et al. Methodological Problems of Signal Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2015;61;3:418-442 (In Russian).
12. NANOCIS. Kit for the Preparation of Technetium [^{99m}Tc] Colloidal Rhenium Sulphide Injection (Nanocolloid). Summary of Product Characteristics. CIS Bio International, Member of IBA Group. T1700nE (T1700 – T1711 – T1717 – T1732 – T1716). 08/2008.
13. Summary of Product Characteristics Nanocis CRN009L3G 09 October 2020.
14. Kanayev S.V., Novikov S.N. The Role of Radionuclide Imaging of Lymph Outflow Pathways in Determining Indications for Irradiation of Parasternal Lymph Nodes. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2015;61;5:737-744 (In Russian).
15. Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I., Melnik Y.S., Valitova A.A., Bryantseva Z.V., Akulova I.A., Kanaev S.V. Atlas of Sentinel Lymph Nodes in Early Breast Cancer Using Single-Photon Emission Computed Tomography: Implication for Lymphatic Contouring // *Radiat Oncol J*. 2021;39;1:8-14.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование выполнено при спонсорской поддержке ООО «Диамед», Москва.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. The study was carried out with the sponsorship of LTD «Diamed», Moscow.

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

Article received: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

V.A. Klimanov^{1,2}, M.A. Kolyvanova², A.N. Moiseev³

Spatial Distributions of the Dose Created Phantom Pencil Beam of Mono-Energy and Bremsstrahlung Photons in a Water with Energies from 0.25 to 20 MeV

¹A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia²National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia³ LLC "Medskan"

Contact person: Vladimir Aleksandrovich Klimanov, e-mail: vaklimanov@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Critical analysis of existing and obtaining more accurate data on the spatial dose distributions created in the water phantom by pencil beams (PB) of monoenergetic and bremsstrahlung photons with energies from 0.25 to 20.0 MeV, and approximation of these distributions for the purpose of calculating doses in radiation therapy.

Material and Methods: Using the Monte Carlo method, the EGSnrc program and the MATLAB mathematical package, these distributions were calculated for monoenergetic photons in the energy range from 0.25 to 19.75 MeV in increments of 0.5 MeV, for bremsstrahlung photons with a maximum energy of 4.0, 6.0, 10.0, 15.0, 18.0 MeV and for the gamma-radiation spectrum of the therapeutic apparatus ROCUS. The calculation results are converted into the so-called dose kernel of photon pencil beam. The obtained dose kernel values are compared with previously published data and the observed discrepancies are discussed. Depths in water were studied from 1.0 to 40 cm in increments of 0.5 cm and along the radius from 0.02 to 46.0 cm with an uneven grid. For bremsstrahlung and photons with the spectrum of the ROCUS apparatus, the possibility of approximating dose kernel values using approximation formulas convenient for calculating doses in radiation therapy has been investigated.

Results: On the basis of the results obtained, a new version of the library of dose kernels of a pencil photon beam for water was created, which differs from previous versions by the use for calculating a better description and modeling of the physical processes of the interaction of photons and charged particles with matter, more adequate data on the interaction cross sections and significantly lower values of statistical uncertainties of the results. For bremsstrahlung and photons with the spectrum of the ROCUS apparatus, a mathematical model of dose kernels of a pencil beam is proposed, which includes decomposition of the dose kernels into components of the primary and scattered doses, approximation formulas and empirical coefficients convenient for integration. The values of empirical coefficients are determined by fitting to the results of the calculation of dose kernels using a combination of the random search method and the nonlinear regression method.

Conclusion: The results obtained in this work will improve the algorithms and increase the accuracy of dose calculation when planning remote therapy with photon beams.

Keywords: *photons, pencil beam, dose kernel, bremsstrahlung, radiation therapy, mathematical model, approximation formulas*

For citation: Klimanov VA, Kolyvanova MA, Moiseev AN. Spatial Distributions of the Dose Created Phantom Pencil Beam of Mono-Energy and Bremsstrahlung Photons in a Water with Energies from 0,25 to 20 MeV. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):83–88. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-83-88

Introduction

Model planning methods [1], based on the use of dose kernel for elementary sources of photons, have found wide application in treatment planning systems (TPSs) of distance radiation therapy with photon beams. These dose kernels are the relative spatial distributions of the energy absorbed per unit volume of the water medium near an arbitrary point in space. Their numerical values are usually pre-calculated by the Monte Carlo method. The most popular models are the DPB (Differential pencil beam, also called the "Point spread function" model) [2], and the PB (Pencil beam) [3] model.

Starting from these works [1, 2], the methods of dose kernel (kernel methods) gradually became the most popular in SP of irradiation. They became especially widespread with the advent of 3D dosimetry planning and the development of new technologies and irradiation treatments [1]. Their undoubted advantages are good adaptability to dose calculation in complex inhomogeneous 3-dimensional geometry and high calculation speed. Despite the rapid development of computing technology, which allows in some cases to apply more rigorous methods, interest in these methods and their relevance have not disappeared even now [1].

Improvement of the radiation therapy (RT) equipment and technologies and increasing the requirements for calculation accuracy (total error to the delivered dose < 5 % [1]) of the dose initiated the development of specialized dose kernels intended for use in specific RT technologies. So the development of the method of stereotactic irradiation and

radiosurgery caused the appearance of a number of works in which dose kernel for narrow beams with a circular cross section were proposed, for example, the phenomenological model in [4]. The emergence of the IMRT technology has stimulated the development of dose kernel for the so-called FSPB (finite size PB, a divergent beam of photons with a small square cross section). Such kernel were obtained, for example, in [5]. When it turned out that the dose kernels methods existing at that time in some cases do not provide the required accuracy, in particular when calculating the dose in heterogeneous environments and oblique incidence of radiation on the patient, a new algorithm called AAA (anisotropic analytical algorithm) was created based on the PB model. The theoretical foundation of this algorithm was laid in [6, 7], and its implementation was carried out in the Eclipse SDP in 2009 [8].

The interest in improving the methods of dose kernel does not disappear even now. The progress of computer technology, the development of new technologies for RT and new programs that solve problems of radiation transfer, as well as the improvement of libraries of radiation interaction sections with matter stimulated in some cases the revision of existing data on dose kernel, their determination with less statistical and systematic errors, with more detailed results, and with reference to a specific type of therapeutic setting, for example, [9-11]. In some works, methods for obtaining dose kernels were developed not by calculation, but on the basis of experimental measurements of dose distributions in a water phantom [8,12].

In the majority of studies, dose kernel for photons with a bremsstrahlung spectrum were studied. But there were also works in which dose kernel for monoenergetic sources of photons were investigated. The most detailed information in this direction was obtained in [13, 14]. In these studies, dose kernel were calculated using the Monte Carlo method and a library of dose kernel was created [14] for a large set of monoenergetic sources of photons in DPB and PB geometry in the energy range from 0.1 MeV to 30.0 MeV with an uneven energy step.

The direct use of data on dose kernels in the form of numerical arrays in the dosimetric planning of the RT encounters certain difficulties. The reason is that the strict determination of the dose values at specific points is connected with the numerical calculation of multidimensional integrals (over 3-dimensional space, along the directions of incidence and over the spectrum of the photon beam) [1–3]. At the same time, the dose distribution with preliminary dosimetric planning of RT is calculated at hundreds of thousands of points inside the patient in complex 3-dimensional heterogeneous geometry, and the planner with the help of TPS repeats such calculations many times (and the optimization system hundreds and thousands of times) to select the most optimal treatment plan, changing the number of irradiation fields, the size and shape of the fields, the direction of the beams, etc. The second reason is related to the fact that the spatial dependences of the dose kernel have very high gradients [1, 15], which make it difficult to interpolate numerical data. Therefore, in the practical application of the methods of dose kernel, an important factor is the shape, adequacy and compactness of the ways of representing and interpolating their values. The time and uncertainty of the calculation strongly depends on this. In this regard, the analytical approximation expressions proposed for the bremsstrahlung photon dose kernel DPB and PB in the works [2, 3] turned out to be very useful in calculating the dose from therapeutic beams.

Next, we will focus on the data and mathematical models of PB dose kernel. The most widely used in the literature and in practice is the mathematical model of the PB dose kernel proposed in [3]. In this model, the dose kernels is represented as the sum of the primary dose, which is created by charged particles created during the first interaction of the primary photons with the substance, and the “scattered” dose created by the photons scattered in the medium. The popularity of this model is largely connected with convenient for integration analytical approximation expressions describing the radial distribution of the absorbed energy for the primary and scattered components. The values of the empirical coefficients in [3] are given for continuous bremsstrahlung spectra with a maximum energy of 4, 6, 10, 15 and 24 MeV. According to the authors of [3], the results of calculating the dose kernel of PB according to the proposed approximation formulas agree well with the original data obtained by the Monte Carlo method (the error values were not given), with the exception of the near and far zones in relation to the sources.

For monoenergetic photon sources in PB geometry, approximation formulas were proposed in [13, 14], and also separately for the primary and scattered components of the dose kernels. They had less uncertainty (mean square error $\leq 5\%$) than the approximation formulas of work [3], however, they turned out to be less convenient when calculating the dose in RT through integrating the dosage kernels of the PB into which the therapeutic beam is divided by the irradiated volume.

Thus, it can be stated that by the beginning of the 21st century, there were sufficiently detailed data on the dose levels of PB in the literature. However, the constant increase

in requirements in RT for the reduction of uncertainty in planning and delivering doses often stimulates the return and critical analysis of many previously solved tasks. The use of the method of dose kernel of PB takes place in almost all modern TPS; therefore, problems of uncertainty in their values and convenience of their practical application are regularly raised in the literature. Considering the above, the purpose of this work was a critical analysis of the information currently available in the literature on this area and the creation of new version of the library of PB dose kernels based on new data on interaction cross sections and improved algorithms for calculating radiation transfers.

Material and methods

Earlier a library of dose kernel was created for elementary sources of photons in the form of a differential thin beam (DPB) and a PB [14]. The geometry of these sources and the coordinates of the points of detection are shown in Fig. 1. The term “dose kernels PB” (or, according to the terminology [2], “thin beam kernel”) is the spatial distribution of the relative fraction of the energy of a point monodirectional source of photons normally falling on a semi-infinite water medium and absorbed per unit volume of the medium in the vicinity of an arbitrary point $\vec{r}$. For water, this is equivalent to the relative distribution of the absorbed dose. In a cylindrical coordinate system with the origin at the point where the PB falls on the medium, the dose kernels will be a function of the photon spectrum, the depth z , and the transverse distance r of the detection point from the PB. Denote this value by $K(E, z, r)$.

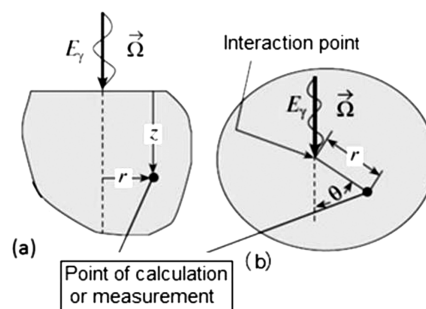


Fig. 1. Geometry of determination of dose kernel for PB (a) and DPB (b)

The dose kernel of DPB were calculated using the Monte-Carlo method using the GEWATER program, which is part of the ELISA complex [16], and for PB using program [17]. In the calculations, the photon interaction cross sections for Storm and Israil [18] were used, the simulation of incoherent photon scattering was carried out according to the Klein–Nishina–Tamm theory, the trajectories of electrons and positrons were modeled using the recommendations summarized in [19], with 5 % energy losses at the step of a charged particle. A detailed description of the algorithms for modeling charged particles used in [14] is given in [20]. Dose kernel in works [2, 3] and in most other publications of that time were also determined by the Monte Carlo method using the well-known EGS4 code [21, 22], in which the trajectories were simulated on the basis of approximately the same approaches described in [19].

Over the past more than 20 years since then, the refinement, revision and improvement of both the databases on the cross sections for the interaction of photons and charged particles with matter, and the algorithms for modeling the transfer of ionizing particles in matter have occurred. Especially great progress was made in the field of modeling the trajectories of charged particles, which is partially reflected in [23, 24]. An important factor is also the impressive pro-

gress of computing, which now makes it possible to carry out calculations with much smaller statistical uncertainties than before.

Considering these moments in the present work, the EGSnrc code [25], which is a substantially improved version of the EGS4 code, was chosen as a settlement tool. In particular, the modeling of the transport of low-energy photons and electrons has undergone significant modification, taking into account the coupling of electrons in an atom and the processes of relaxation of atoms after Compton scattering and photoabsorption of photons, etc. The EGSnrc complex was repeatedly tested and verified using experimental data (for example, in [26–28]). At present, it is in some sense a “gold standard” in calculating the transfer of electrons and photons in the low and medium energy region, with which the results of calculation by other programs (MCNP, PENELOPE, GEANT4, etc.) are compared, implementing the Monte Carlo method. We give for example the work [29]. At the same time, EGSnrc has a friendly interface and high speed.

In this work, PB dose kernel were calculated for water using the EGSnrc code in cylindrical geometry for monoenergetic and bremsstrahlung photons, as well as photons with the spectrum of the ROKUS therapeutic device with the Co-60 radionuclide. The components of the primary and scattered dose were determined separately.

As noted above, A. Ahnesjo et al in [3] proposed a mathematical model for dose kernel of PB photons for a number of bremsstrahlung spectra in the interval from 6 to 18 MV, including an approximation expression that is convenient for analytical integration over the irradiated volume at 3-dimensional dose calculation in RT. This formula has the following form:

$$K(z, r) = (A_z \cdot e^{-a_z \cdot r} + B_z \cdot e^{-b_z \cdot r}) / r, \quad (1)$$

where A , a , B , b are empirical coefficients depending for a given photon spectrum on the depth of the calculation point. Their values for several spectra of the bremsstrahlung beams were received in [3] using the nonlinear least squares method by fitting the Monte Carlo method to the results of calculating the PB dose kernel.

An important feature of the model is that, according to the authors [3], the first term in the formulas approximately describes the contribution to the dose kernel from the primary component (the dose from the electrons produced by the interaction of the primary photons with water), and the second term – the contribution of the scattered component (dose from photons scattered in water). Note that the authors of [3] do not give the error values for describing the results of the calculation of dose kernel and their individual components according to the proposed model. However, from the graphical comparisons given in the text of [3], it can be concluded that the discrepancies in the near and far zones with respect to the incident point of the PB on water reach 20–25 %. This conclusion is confirmed by the analysis carried out in [14]. Alternatively, in [14], approximation expressions were proposed that describe the spatial distributions of the individual components of the dose kernel with greater accuracy. But these expressions were inconvenient for numerical calculations of doses in RT.

Taking into account these circumstances, a more adequate mathematical model of the photon PB dose kernels for the bremsstrahlung spectra with a maximum energy of 6.0, 10.0, 18.0 MeV and for the spectrum of the ROKUS therapeutic machine with the Co-60 radionuclide is developed in this work. In this model, the strengths of A. Ahnesjo model [3] are preserved, namely, the separation of the dose kernels into two components in accordance with their different spa-

tial dependencies, and an analytical form of approximation expressions that is convenient for integration. However, to approximate the spatial dependence of the individual components with higher accuracy (uncertainty $\leq 5\%$), not one but several members are used. Thus, the dose kernel is represented as the sum of the primary and scattered components:

$$K(E, z, r) = K_p(E, z, r) + K_s(E, z, r). \quad (2)$$

Further, for brevity, the variable E will be omitted, but implied. For analytical approximation of the radial dependence of each PB component, the following analytical expression was used:

$$K_j(z, r) = \sum_{i=1}^{N_j} C_{j,i}(z) \cdot e^{-k_{j,i}(z) \cdot r} / r, \quad (3)$$

where $j = p$ or s for the primary and scattered components, respectively; N_j is the number of terms of the sum depending on the quality (spectrum) of the beam and the type of component; C_i and k_i are empirical coefficients depending on depth for PB and on angle for DPB, the values of which were determined by the non-linear regression method in combination with the random search method through fitting the calculation results using formula (3) to the Monte-Carlo calculation results. The technique used to find empirical coefficients was proposed earlier in [30] and described in more detail in [31]. For the bremsstrahlung spectra with maximum energy of 6 and 18 MeV, it turned out that two terms in each component were sufficient; for the spectrum of the ROKUS apparatus and for 10 MeV the number of members in the row for the scattered component had to be increased to 4.

In practice, the integral form of the PB dose dose is also often useful:

$$\begin{aligned} K_{\text{int}}(z, R) &= 2\pi \int_0^R r \cdot K(z, r) \cdot dr = \\ &= 2\pi \sum_{i=1}^N \frac{C_i(z)}{k_i(z)} (1 - e^{-k_i(z) \cdot R}), \end{aligned} \quad (4)$$

since its value is numerically equal to the dose created at depth z in a water phantom on the axis of a disk mono directional source of radius R . As can be seen from formula (4), the value of $K_{\text{int}}(z, R)$ is easily determined in the framework of the proposed model. For the sake of definiteness, we will further call expression (3) the differential form of the PB dose kernel.

Results and discussion

In this paper, using the EGSnrc code in cylindrical geometry, we calculated dose kernel of PB in water for monoenergetic photons in the energy range 0.25–19.75 MeV with 0.5 MeV increments, brake photons with maximum energies 4.0, 6.0, 10.0, 15.0 and 18.0 MeV with a spectrum of therapeutic apparatus ROKUS with radionuclide Co-60. Dose kernel are defined in a water phantom for depths of 0.5–40 cm with a step of 0.5 cm and for radial distances of 0.02–46 cm with an uneven grid. The components of the primary and scattered dose were calculated separately. The statistical uncertainty for the primary component was less than 1.0 %, for the scattered one, not higher than 2.0 % except for certain points located at large radial distances and at the same time at shallow depths in a water phantom. The results obtained are included in a single multidimensional array in the mathematical package MATLAB and are also presented in the form of a collection of txt-files for each value of the energy of PB photons.

We first compare the results obtained in this work with the results of [3] and [14]. In [3], tables with the values of dose kernel obtained by the Monte Carlo method are not given, and there are only graphical demonstrations comparing the values of dose kernel calculated by the Monte Carlo method and determined by formula (1). Therefore, the possibility of direct comparison of the numerical values of the kernel with the results of this work is absent. But for the spectrum of the bremsstrahlung photons with maximum energy of 18 MeV, the values of empirical coefficients for formula (1) are given, and with these calculations the comparison is made in Fig. 2 and 3. As can be seen from fig. 2 and 3, the difference between the results of work [3] and the present work becomes very significant in the near and far zones.

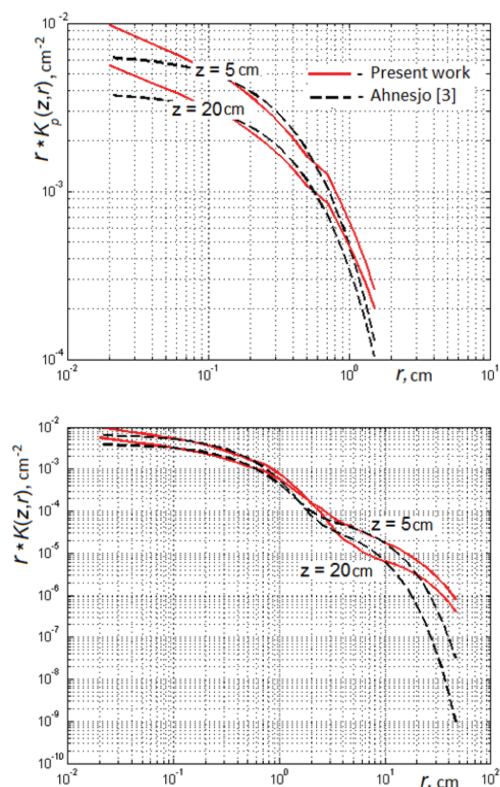


Fig. 2. Comparison of the results of the calculation of the radial distributions of the primary component and the total value of the dose kernel using the formula (1) with the empirical coefficients of work [3] and the results of the Monte-Carlo calculation in the present work for a PB of the bremsstrahlung spectrum with maximum energy of 18 MeV at different depths in a water phantom

A significant difference is also observed when comparing the results of this work with the data on dose kernel included in the library [14]. Examples of such comparisons are given in fig. 4 and 5. From fig. 4 and 5, the difference between the data increases with increasing distance from the PB axis. This may be partly due to the insufficient number of trajectories, which were simulated in [14] when calculating for such sharply decreasing distributions with increasing radius (Fig. 4a). At the same time, it is known that when calculating functionals in the field of radiation transfer by the Monte Carlo method in case of insufficient statistics, the result is often underestimated. In [14], about 10^6 photon trajectories were simulated for each depth. In the present work, after studying the convergence of the calculation results, the number of trajectories was increased to 10^8 , which naturally very significantly improved the statistical accuracy of the calculation.

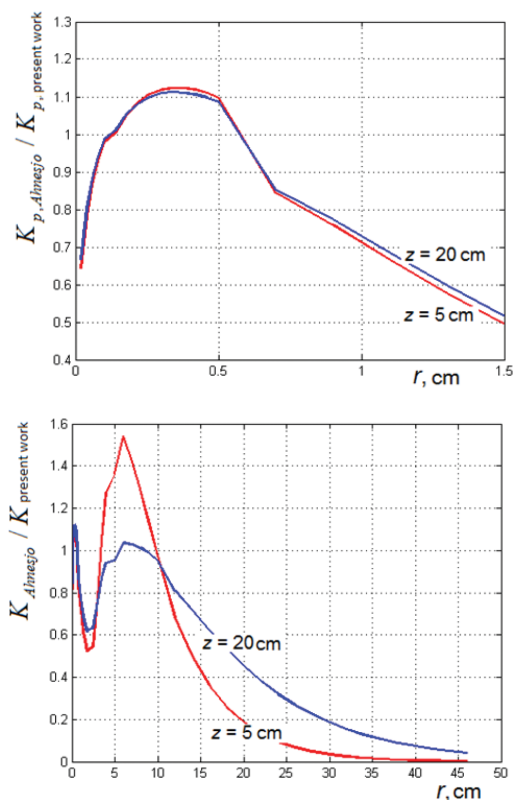


Fig. 3. Dependence of the relationship of the calculation results of the primary component and the total value of the dose kernels using formula (1) with empirical coefficients of work [3] and the results of the Monte Carlo calculation for PB of the bremsstrahlung spectrum with maximum energy of 18 MeV at different depths in the water phantom from the transverse distance to the axis PB

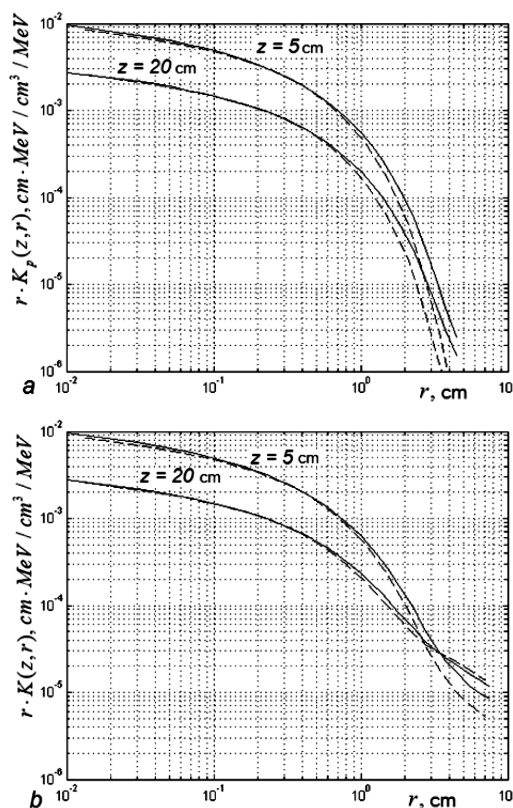


Fig. 4. Comparison of the calculation results of the PB dose kernel obtained in the present work by the Monte-Carlo method (—) and in [14] (---) for the primary component (a) and the total value of the dose kernel (b) at different depths water phantom. Data for $z = 20 \text{ cm}$ multiplied by 0.5

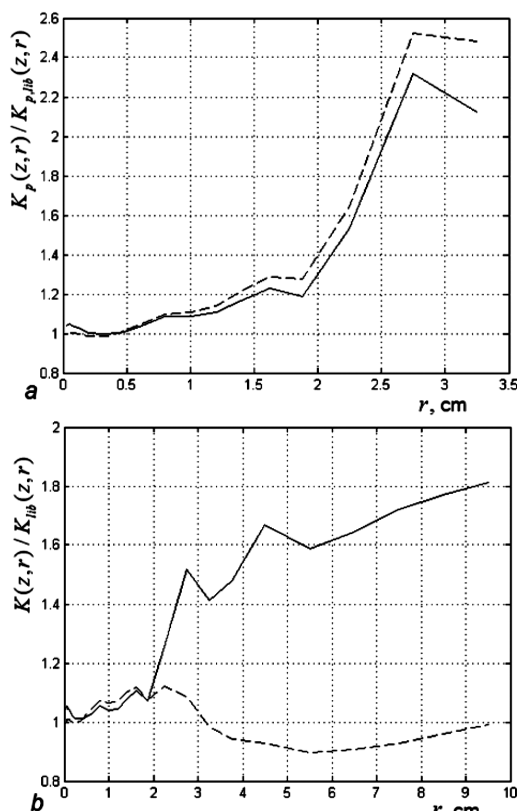


Fig. 5. Dependence of the ratio of the values of PB dose kernel obtained in the present work and in work [14] for the primary component (a) and the total value of dose kernel (b) at depths in a water phantom of 5 cm (—) and 20 cm (---)

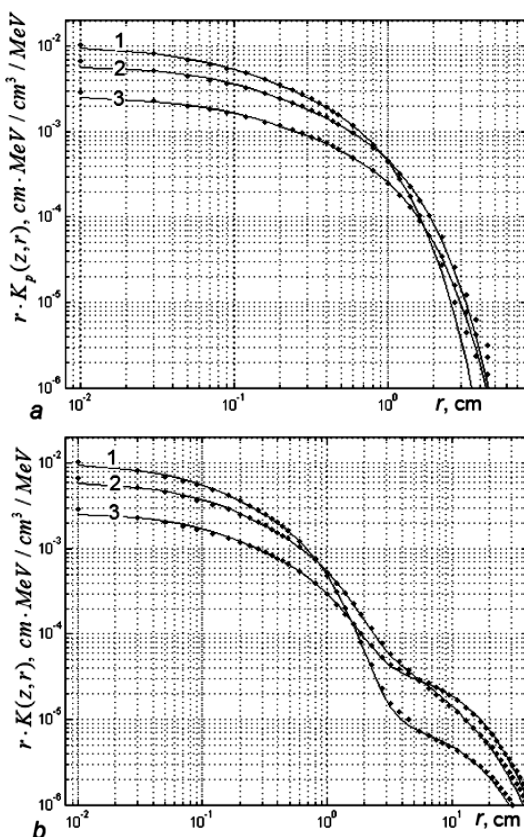


Fig. 6. Comparison of the radial distributions of the primary component (a) and the total value (b) of the dose kernels of the PB photons of the bremsstrahlung spectrum with maximum energy of 18 MeV obtained by the Monte-Carlo method (•) and by the formulas (2) and (3) (—) in water phantom at depths of 3 cm (1), 15 cm (2) and 40 cm (3)

As noted above, in many practical cases it is preferable to use not tables with the numerical values of the PB dose kernel, but convenient analytical approximations. Such a task for a number of photon PB spectra was performed in the present work. The formula (3) was taken as an approximation expression. The empirical coefficients in formula (3) were determined by fitting the calculation results using formula (3) to the data obtained by the Monte Carlo method. For this, a combination of the random search method and the nonlinear regression method was used, which was described in more detail in [31]. The results of approximation of the PB photon dose kernel for the bremsstrahlung spectrum with a maximum energy of 6.0 MeV and the spectrum of the ROKUS therapeutic apparatus charged with the Co-60 radionuclide were published in [30, 32, 33]. Therefore, we dwell here on the results of approximation of the PB dose kernel for the bremsstrahlung spectrum with maximum energy of 18 MeV, the form of which was taken from [34]. For this spectrum in the series of formula (3) it turned out to be sufficient to take two terms for each component. Some results for the values of empirical coefficients are presented in Table 1 and 2.

The average uncertainty of the approximation using the expressions (2) and (3) of the Monte Carlo calculation results in the region that is significant for calculating the dose was $< 5\%$. Uncertainty increases to 10 % or more in areas where the dose kernel value is much smaller (two orders of magnitude or more) than for small radii. In fig. 6, as an example, a comparison is given of the radial distributions of the dose kernels of PB photons with 18 MV bremsstrahlung spectrum obtained by the Monte Carlo method and using formulas (2) and (3).

Table 1

The values of empirical coefficients of approximation by the expression (3) data for the primary component of the dose kernels of PB photons of the bremsstrahlung spectrum with maximum energy of 18 MeV, obtained by the Monte Carlo method

Depth, cm	C_1	C_2	k_1	k_2
2	5.5124e-3	5.2650e-3	2.9966e+0	1.3467e+1
3	4.9309e-3	5.2331e-3	2.3901e+0	1.2172e+1
5	3.8757e-3	5.1293e-3	1.9108e+0	9.6820e+0
7	3.4268e-3	4.7814e-3	1.7960e+0	8.9569e+0
10	3.0927e-3	4.2107e-3	1.7638e+0	8.7751e+0
15	2.6499e-3	3.4033e-3	1.7297e+0	8.6240e+0
20	2.2845e-3	2.7821e-3	1.7027e+0	8.5898e+0
25	1.9749e-3	2.2872e-3	1.6795e+0	8.5214e+0
30	1.7209e-3	1.8998e-3	1.6647e+0	8.6835e+0
35	1.4950e-3	1.5887e-3	1.6435e+0	8.7199e+0
40	1.3126e-3	1.3326e-3	1.6323e+0	8.9490e+0

Note: The average deviation of dose kernels primary component calculation according to formulas (3) from the results of its simulation by the Monte Carlo method is less than $\pm 5\%$

Table 2

The values of empirical coefficients approximation by the expression (3) data for the scattered component of the dose kernels of PB photons of the bremsstrahlung spectrum with maximum energy of 18 MeV, obtained by the Monte Carlo method

Depth, cm	C_1	C_2	k_1	k_2
2	9.2584e-6	7.7444e-5	8.1596e-2	1.3790e+0
3	1.0994e-5	9.1349e-5	8.3088e-2	1.0421e+0
5	1.4252e-5	9.8921e-5	8.5089e-2	7.1960e-1
7	1.7308e-5	9.6510e-5	8.6407e-2	5.5996e-1
10	2.1531e-5	8.7277e-5	8.7709e-2	4.2867e-1
15	2.7713e-5	6.8693e-5	8.9207e-2	3.1519e-1
20	3.3147e-5	5.0689e-5	9.0594e-2	2.5320e-1
25	3.8477e-5	3.3850e-5	9.2384e-2	2.1374e-1
30	4.4814e-5	1.7315e-5	9.5144e-2	1.8552e-1
35	-6.3079e-7	5.3997e-5	5.6033e-2	9.7765e-2
40	-2.3062e-9	4.7343e-5	4.0492e-2	9.2095e-2

Note: The average deviation of dose kernels scattered component calculation according to formulas (3) from the results of its simulation by the Monte Carlo method is less than $\pm 5\%$

Conclusion

Thus, a new version of the library of PB dose kernel of photons in water, differing from the previous library [14], has been used in calculating a more advanced description and modeling of physical processes of interaction between photons and charged particles with matter [23, 25], with more adequate data by the interaction cross sections [23] and by significantly smaller values of the statistical uncertainties of the results obtained. The library includes data for monoenergetic photons in the energy range of 0.25–19.75 MeV in 0.5 MeV increments, data for bremsstrahlung photons with a maximum energy of 4.0, 6.0, 10.0, 15.0, 18.0 MeV, and data for the spectrum of the ROKUS therapeutic machine. Depths in water from 1.0 to 40 cm with a step of 0.5 cm and along the radius from 0.02 to 46.0 cm with an uneven grid were studied. Comparison of the results with the data obtained in [3, 14] showed significant discrepancies, especially for large distances in depth and in radial distance from the

axis of the PB. The paper proposes a more accurate mathematical model for the primary and scattered components of PB dose kernel, including approximation expressions for calculating the component values, and empirical model coefficients for a number of bremsstrahlung and photon spectra of the ROKUS therapeutic machine are defined. The average deviation of the calculation results for dose kernels according to formulas (2) and (3) from the results of dose kernels simulation using the Monte Carlo method is less than $\pm 5\%$. This gives reason to believe that the uncertainty in calculating the dose using the pencil beam method using the results of calculation and approximation of dose kernels, obtained in this work, will have an error of no more than 5 %.

This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research and SITMA within the framework of the scientific project No. 18-52-34008 and the program for enhancing the competitiveness of NRNU MEPhI.

REFERENCES

- Handbook of radiotherapy physics. Theory and practice/ Edited by Mayles F., A. Nahum, J. Rosenwald // Taylor & Francis Group. 2007.
- Ahnesjo A. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous medium // Med. Phys. 1989. V. 16. № 3. P. 577–591.
- Ahnesjo A., Saxner M., Trepp A. A pencil beam model for photon dose calculation // Med. Phys. 1992. V. 19. № 2. P. 263–273.
- Nizina P.S. Phenomenological dose model for therapeutic photon beams: basic concepts and definitions // Med. Phys. 1999. V. 26. № 9. P. 1893–1900.
- Ostapciak O.Z., Zhu Y., Van Duk J. Refinements of finite-size pencil beam model for three-dimensional photon dose calculation // Med. Phys. 1997. V. 24. № 5. P. 743–750.
- Ulmer W., Pyry J., Kaissl W. A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations // Phys. Med. Biol. 2005. V. 50. № 4. P. 1767–1790.
- Tillikainen L., Helminen H., Torsti T. et al. A 3D pencil beam based superposition algorithm for photon dose calculation in heterogeneous media // Phys. Med. Biol. 2008. V. 53. № 10. P. 3821–3839.
- Varian medical systems. Eclipse algorithms reference guide // P/N B 502612R01A. August 2009.
- Khazaei V.M., Kanmali A., Geramifar P. Calculation of tissue dose point kernel using GATE Monte Carlo simulation toolkit to compare with water dose point kernel // Med. Phys. 2015. V. 42. № 9. P. 3367.
- Huang J., Childress N., Kry S. Calculation of high resolution and material specific photon energy deposition kernels // Med. Phys. 2013. V. 41. № 2. P. 271.
- Egashira Y., Nishina T., Hotla K. et al. Application of pencil-beam redefinition algorithm in heterogeneous media for proton beam therapy // Phys. Med. Biol. 2013. V. 58. № 5. P. 1169.
- Azcona J.D., Barbes B., Wang L. Experimental pencil beam kernels derivation for 3D dose calculation in flattening filter free modulation fields // Phys. Med. Biol. 2016. V. 61. № 1. P. 50.
- Donskoy E.N., Klimanov V.A., Smirnov V.V. et al. Dose energy distributions of differential and integral thin rays of photons in water for planning purposes in radiation therapy // Medical Physics. Technique, Biology, Clinic (Russia), 1997. No. 4. P. 38–42.
- Klimanov V.A., Kozlov E.B., Troshin V.S. et al. Library of Integral Dose Kernels for Calculation of Dose Distributions in Radiotherapy // Medical Radiology and Radiation Safety (Russia), 2000. V. 45. № 5. P. 55–61.
- Klimanov V.A. Radiobiological and dosimetry planning of radiotherapy and radionuclide therapy. Part 1. M.: ed. MEPhI. 2011
- Donskoy E.N. The method and program of ELISA for the Monte-Carlo method of solving problems of joint transfer of gamma radiation, electrons and positrons // Problems of Atomic Science and Technology. Series: Mathematical Modeling of Processes. Issue 1, 1993. P. 3–6.
- Klimanov V.A., Donskoy E.N., Smirnov V.V., Troshin V.S. Database of energy deposition kernels for radiation therapy purposes // In: Proceedings “Nuclear data for science and technology. Part 2”, Trieste, 1997. P. 1704–1706.
- Storm E., Israel H. Photon Cross Sections from 1 KeV to 100 MeV for Elements Z=1 to Z=100 // Atomic Data and Nuclear Data Tables 7, 1970. P. 565.
- Akkerman A.F. Simulation of the trajectories of charged particles in a substance // M: Energoatomizdat. 1991.
- Smirnov V.V. Modeling the process of electron transfer in tasks // Radiation Physics: Study Guide. M.: MEPhI, 2008
- Nelson W.R., Hirayama H., Rogers D.W.O. The EGS4 code system / SLAC. Report Slac -265.
- Bielajew A.F. et al. History, overview and recent improvements of EGS4 // National research council of Canada Report PIRS-0436. 1994.
- Kawrakow I. et al. The EGSnrc Code System: Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport // NRCC Report PIRS-701. 2013.
- Salvat, F., Fernandez-Varea J. M. Overview of physical interaction models for photon and electron transport used in Monte Carlo codes // Metrologia. 2009. V. 46. S112–S138.
- Rogers D.W.O., Kawrakow I., Seuntjens JP et al. National Research Council of Canada Report No. PIRS-702 (rev C) NRC Usercodes for EGSnrc (Ottawa: NRCC). 2011.
- Sawkey D., O’Shea T., Faddegon B.A. Experimental verification of clinically Monte Carlo X-ray simulation // Med. Phys. 2010. V. 37. № 9. P. 3272.
- Ali E.S.M., McEwen M.R., Rogers D.W.O. Detailed high-accuracy megavoltage transmission measurements: A sensitive experimental benchmark of EGSnrc // Med. Phys. 2012. V. 39. № 10. P. 3300–3010.
- Song T., Zhou L., Jiang S. Monte Carlo Simulation of a 6MV Varian Truebeam Without Flattening Filter Linac // Med. Phys. 2012. V. 39. № 11. P. 3819.
- Maigne L., Perrot Y., Schaart D.R. et al. Comparison of GATE/GEANT4 with EGSnrc and MCNP for electron dose calculations at energies between 15 keV and 20 MeV // Phys. Med. Biol. 2011. V. 56. № 3. P. 811–827.
- Klimanov V.A., Moiseev A.N., Mogilenets N.N. Analytical approximation of the dose kernels of a thin photon beam with the spectrum of the therapeutic device ROKUS // Medical Physics (Russia), 2015. V. 2 № 66. P. 7–15.
- Moiseev A.N., Klimanov V.A. Dose distributions of a thin ray of neutrons in water // Almanac of Clinical Medicine, V. XVII, Part 1, 2008. P. 350–354.
- Klimanov V.A., Moiseev A.N., Kolyvanova M.A. et al. Dose kernel of thin and differential thin rays of photons with the spectrum of the Raucus therapeutic apparatus with a Co-60 source and their analytical approximation // Vestnik MGU. Physics and astronomy, 2016. V. 71. № 4. P. 432–40.
- Klimanov V.A., Moiseev A.N., Kolyvanova M.A., Galyautdinova Zh.Zh. Analytical model of the dose kernels of a thin photon beam for dosimetry of non-standard photon beams with a small circular cross-section // Medical equipment, 2018. V. 52 № 2, P. 27–30.
- Sheikh-Bagheria D., Rogers D.W.O. Monte Carlo calculation of nine megavoltage photon beam spectra using the BEAM code. Med. Phys., 2002. V. 29. № 3, P. 391–402.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

А.Ф. Бобров¹, Т.М. Новикова², Н.Л. Проскурякова¹, В.И. Седин¹, Е.С. Щелканова³,
Л.И. Фортунатова¹, М.Ю. Калинина¹

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВ

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

²Центральная медико-санитарная часть № 91 ФМБА России, Лесной

³Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа

Контактное лицо: Александр Федорович Бобров, e-mail: baf-vcmk@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка критериев экспресс-диагностики состояния здоровья работников опасных производств по параметрам виброизображения.

Материал и методы: Объектом исследования является персонал Московской областной противопожарно-спасательной службы (249 человек), работники основного цеха комбината «Электрохимприбор» (ЭХП) (132 человека) и операторы научной роты Военного инновационного технополиса (ВИТ) «Эра» (16 человек, группа сравнения). В исследованиях принимали участие специалисты ВЦМК «Защита». Средний возраст спасателей составил 43,4±3,2 года, работников ЭХП – 41,9±4,1 года, военнослужащих 24,4±1,5 года. По данным медицинских осмотров устанавливалась группа диспансерного наблюдения/группа здоровья (в соответствии с Приказом МЗ РФ № 36ан¹). Также проводилось тестирование обследованных лиц с использованием программы HealthTest. Время тестирования составляло 3 мин, в ходе которого оценивались параметры виброизображения.

Результаты: Для разработки критериев экспресс-диагностики состояния здоровья работников опасных производств в качестве исходных использовались 10 основных параметров виброизображения E1–E10 и их коэффициентов вариации E1_V–E10_V. Рассчитана весовая нагрузка отдельных параметров виброизображения, входящих в системокомплекс, разделяющие группы 1 и 3 диспансерного наблюдения. Для формализованной оценки разработана вероятностная номограмма идентификации функционального состояния по параметрам виброизображения. Средняя точность их распознавания с использованием линейных дискриминантных функций составляет 96,8 %.

Заключение: Совершенствование медико-психофизиологического обеспечения работников опасных производств связано с разработкой методов экспресс-диагностики их психофизиологической адаптации. Перспективной для этого является технология вибровизуализации, о чем свидетельствуют результаты проведенных исследований. Использование в качестве «маркера» психофизиологической адаптации разработанного одномерного многопараметрического интегрального показателя, представляющего собой линейную комбинацию параметров виброизображения, позволяет проводить оперативный мониторинг состояния здоровья. Разработанный интегральный показатель экспресс-диагностики состояния здоровья может быть использован для оценки эффективности и достаточности проводимых реабилитационно-оздоровительных мероприятий.

Ключевые слова: опасные производства, группы диспансерного наблюдения, донозологические состояния, экспресс-диагностика, технология вибровизуализации

Для цитирования: Бобров А.Ф., Новикова Т.М., Проскурякова Н.Л., Седин В.И., Щелканова Е.С., Фортунатова Л.И., Калинина М.Ю. Экспресс-диагностика состояния здоровья работников опасных производств // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 89–93. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-89-93

DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-89-93

A.F. Bobrov¹, T.M. Novikova², N.L. Proskuryakova¹, V.I. Sedin¹, E.S. Shchelkanova³,
L.I. Fortunatova¹, M.Yu. Kalinina¹

Express Diagnostics of the Health Condition of Workers in Hazardous Industries

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

²Central Medical and Sanitary Unit No. 91, Lesnoy, Russia

³Military Innovative Technopolis “ERA”, Anapa, Russia

Contact person: A.F. Bobrov, e-mail: baf-vcmk@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To develop criteria for rapid diagnostics of the health status of workers of hazardous industries according to the parameters of vibration imaging.

Material and methods: The object of the study is the personnel of the Moscow Regional Fire and Rescue Service (249 people), employees of the main workshop of the Electrohimpribor plant (EHP) (132 people) and operators of the scientific company of the Military Innovative Technopolis (VIT) “Era” (16 people, comparison group). The research was attended by specialists of VCMC “Protection”. The average age

¹ Приказ Минздрава России от 03.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» (с изменениями на 09.12.2016 г.).

of rescuers was 43,4±3,2 years, ECP workers – 41,9±4,1 years, military personnel 24,4±1,5 years. According to medical examinations, a dispensary observation group/health group was established (in accordance with the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 36an). The examined individuals were also tested using the HealthTest program. The testing time was 3 minutes, during which the vibration image parameters were evaluated.

Results: To develop criteria for rapid diagnostics of the health status of workers of hazardous industries, 10 basic parameters of vibration imaging E1–E10 and their coefficients of variation $E1/V$ – $E10/V$ were used as initial ones. The weight load of individual vibration imaging parameters included in the system complex separating groups 1 and 3 of dispensary observation is calculated. For a formalized assessment, a probabilistic nomogram for identifying the functional state according to the parameters of the vibration image has been developed. The average accuracy of their recognition using linear discriminant functions is 96,8 %.

Conclusion: The improvement of medical and psychophysiological support of hazardous workers is associated with the development of methods of express diagnostics of their psychophysiological adaptation. Vibration imaging technology is promising for this, as evidenced by the results of the conducted research. The use of the developed one-dimensional multiparametric integral indicator as a “marker” of psychophysiological adaptation, which is a linear combination of vibration image parameters, allows for operational monitoring of the state of health. The developed integral indicator of rapid diagnostics of the state of health can be used to assess the effectiveness and sufficiency of rehabilitation and wellness measures.

Keywords: *dangerous professions, dispensary observation groups, prenosological states, express diagnostics, vibration imaging technology*

For citation: Bobrov AF, Novikova TM, Proskuryakova NL, Sedin VI, Shchelkanova ES, Fortunatova LI, Kalinina MYu. Express diagnostics of the health condition of workers in hazardous industries. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):89–93. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-89-93

Введение

Сохранение профессионального здоровья персонала опасных производств (РОП), работающего в условиях воздействия неблагоприятных факторов трудового процесса и производственной среды, связано с ранней диагностикой его нарушений. В настоящее время контроль профессионального здоровья РОП осуществляется на этапе медицинского осмотра, проводимого в соответствии с Приказом Минздрава РФ 29н¹, обеспечивающего выявление и лечение заболеваний, входящих в спецификацию МКБ10. В то же время декларируемая государственная политика охраны и укрепления «здоровья здоровых» связана с переходом от системы, ориентированной на лечение заболевания, к системе охраны здоровья граждан, основанной на приоритете здорового образа жизни и направленной на профилактику болезней. В качестве оптимальной методологии охраны «здоровья здоровых» рассматривается донозологическая диагностика на ранних стадиях развития заболевания и своевременная коррекция функционального состояния [1–3].

Донозологическая диагностика – распознавание состояний организма, пограничных между нормой и патологией (между здоровьем и болезнью), характеризующихся нарушением равновесия между организмом и средой². Объектом донозологической диагностики является процесс адаптации организма к неадекватным условиям среды, который может завершиться одним из следующих исходов: 1) полной или частичной адаптацией к среде; при этом гомеостаз не нарушается, деятельность всех регуляторных систем протекает в обычных пределах или несколько усилена; 2) недостаточной или неудовлетворительной адаптацией; при этом гомеостаз основных жизненно важных систем обычно сохраняется, но активность регуляторных механизмов существенно увеличена; 3) срывом адаптации; при этом вследствие перенапряжения и истощения регуляторных механизмов происходит нарушение гомеостаза с развитием патологических отклонений [1, 4].

¹ Приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры».

² Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ), под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание.

Процесс постановки донозологического диагноза заключается в целенаправленном сборе медико-психологической информации и применении таких методов ее анализа и обработки, которые позволяют установить степень адаптации организма к условиям окружающей среды и выявить такие состояния, которые еще не могут быть отнесены к известным нозологическим формам болезней, но характеризуются нарушением деятельности регуляторных механизмов, а в ряде случаев и гомеостаза [2, 4]. Особое место при постановке донозологического диагноза занимают методы экспресс-оценки, поскольку традиционная оценка степени адаптации организма весьма трудоемка и длительна. К перспективным методам экспресс-диагностики психофизиологической адаптации и состояния здоровья можно отнести технологию вибровизуализации – регистрацию и математическую обработку рефлекторных движений головы и лица человека [5]. Она показала свою эффективность при предсменных и периодических психофизиологических обследованиях работников опасных производств, их тренажерной подготовке [6]. На сайте <https://www.psymaker.com/ru/literature/conf/273/> можно найти много других положительных примеров использования технологии вибровизуализации в прикладных медико-биологических исследованиях.

Целью настоящего исследования являлась разработка критериев экспресс-диагностики состояния здоровья работников опасных производств по параметрам виброизображения.

Материал и методы

Объектом исследования является персонал Московской областной противопожарно-спасательной службы (249 человек), работники основного цеха комбината «Электрохимприбор» (ЭХП) (132 человека) и операторы научной роты Военного инновационного технополиса (ВИТ) «Эра» (16 человек, группа сравнения). В исследованиях принимали участие специалисты ВЦМК «Защита». Средний возраст спасателей составил 43,4±3,2 года, работников ЭХП – 41,9±4,1 года, военнослужащих 24,4±1,5 года. По данным медицинских осмотров устанавливалась группа диспансерного наблюдения/группа здоровья (в соответствии с Приказом МЗ РФ № 36ан³). Также проводилось тестирование обследованных лиц с

³ Приказ Минздрава России от 03.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» (с изменениями на 09.12.2016 г.).

использованием программы HealthTest [7]. Время тестирования составляло 3 мин, в ходе которого оценивались параметры виброизображения.

Результаты исследования анализировались с использованием программы STATISTICA v.8.0.

Результаты и обсуждение

В качестве основного индикатора состояния здоровья обследованных использована группа диспансерного наблюдения (Гр_ДН). К 1-й группе (Гр_ДН=1) относятся работники, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, отсутствуют факторы риска развития таких заболеваний или имеются указанные факторы риска при низком или среднем абсолютном суммарном сердечно-сосудистом риске и не нуждающиеся в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний (состояний). Во 2-ю группу (Гр_ДН=2) включаются лица, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, но имеются факторы риска развития таких заболеваний при высоком или очень высоком абсолютном суммарном сердечно-сосудистом риске. К 3-й группе (Гр_ДН=3) относятся работники: а) имеющие хронические неинфекционные заболевания, требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, а также с подозрением на наличие этих заболеваний (состояний), нуждающиеся в дополнительном обследовании; б) не имеющие хронических неинфекционных заболеваний, но требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи по поводу иных заболеваний, а также с подозрением на наличие этих заболеваний, нуждающиеся в дополнительном обследовании.

Для разработки критериев экспресс-диагностики состояния здоровья работников опасных производств в качестве исходных использовались 10 основных параметров виброизображения E1–E10 и их коэффициентов вариации E1_V – E10_V [6], а также параметры [R] и [M], отражающие суммарную корреляцию Пирсона между параметрами виброизображения и степень отличия параметров микродвижений головы от средних популяционных значений [7]. С использованием канонического дискриминантного анализа [8] установлено, что полярные группы диспансерного наблюдения (Гр_ДН=1 и Гр_ДН=3) наилучшим образом (минимальная внутригрупповая и максимальная межгрупповая дисперсия) разделяет системный комплекс параметров виброизображения (каноническая дискриминантная функция), весовые нагрузки отдельных параметров виброизображения в котором приведены на рис. 1.

Наибольшую положительную весовую нагрузку (+0,47) имеет параметр E₃ виброизображения, характеризующий отношение высокочастотной к общей мощности спектра микродвижений головы человека [5]. Он увеличивается при росте высокочастотных (до 30 Гц) компонент вибраций, появляющихся в дополнение к основной (до 10 Гц) частоте.

Изменение спектральной структуры любых электрофизиологических сигналов при изменении функционального состояния человека является общей закономерностью. Так, если у человека в состоянии нормы преобладающими являются альфа-волны, то при изменении функционального состояния ЦНС преобладающими становятся волны в более высоких частотных диапазонах. В спектре кардиоинтервалов в состоянии нормы преобладают дыхательные волны (высокочастот-

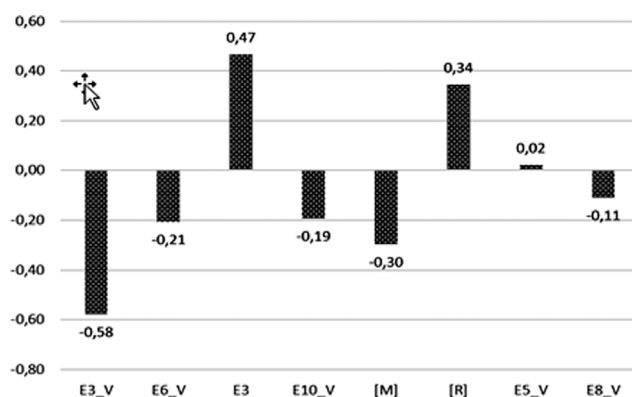


Рис.1. Весовые нагрузки отдельных параметров виброизображения, входящих в системный комплекс, разделяющие группы 1 и 3 диспансерного наблюдения

Fig.1. Weight loads of individual vibration imaging parameters included in the system complex separating groups 1 and 3 of dispensary observation

ные (HF) колебания с частотой 0,15–0,4 Гц и периодом от 2,5 до 7 с). При ухудшении функционального состояния преобладающими в спектре становятся медленные (LF) волны с частотой колебаний в диапазоне 0,03–0,1 Гц (период от 10 до 30 с).

Это позволяет сделать вывод о том, что полученный системный комплекс характеризует уровень напряжения регуляторных систем организма, оцениваемый по параметрам виброизображения. Его значения могут использоваться в качестве интегрального показателя (ИП) оценки напряжения регуляторных систем организма. Этот вывод подтверждает его взаимосвязь с другими параметрами виброизображения.

Так, с параметром E₃ коррелирует с обратным знаком (–0,58) показатель, характеризующий его вариабельность: E_{3_V}. Это свидетельствует о том, что при увеличении уровня напряжения регуляторных систем (увеличении E₃) снижается вариабельность параметра E₃. Аналогом установленного соотношения величина параметра – вариабельность параметра является взаимосвязь амплитуды моды (АМО_{RR}) и среднеквадратичного отклонения кардиоинтервалов (СКО_{RR}): при увеличении уровня напряжения регуляторных механизмов организма АМО_{RR} увеличивается, а СКО_{RR} снижается [1].

Однонаправленная корреляция параметров E₃ и [R] с ИП свидетельствует о том, что увеличение уровня напряжения регуляторных механизмов организма приводит и к усилению корреляционных взаимоотношений между параметрами виброизображения, снижению числа степеней свободы регуляторных систем. При этом значения параметра [M] виброизображения снижается (отрицательный знак факторной нагрузки показателя (–0,3)), характеризуя уход параметров виброизображения от популяционного «эталона». Это также является свидетельством увеличения напряжения регуляторных систем.

Хотя коэффициенты корреляции с ИП остальных параметров виброизображения незначительные, они соответствуют выявленной закономерности – снижению их лабильности при росте напряжения регуляторных механизмов.

Таким образом, группы диспансерного наблюдения наилучшим образом дифференцирует одномерный многопараметрический интегральный показатель, представляющий собой линейную комбинацию параметров виброизображения. Он был переведен в Т-баллы (среднее значение равно 50 баллов, среднеквадратичное откло-

нение 10 баллов) с выделением по сигмальным отклонениям от среднего значения 3 групп лиц с различным функциональным состоянием (ДС=1, ДС=2, ДС=3), оцениваемым по параметрам виброизображения. Средняя точность их распознавания с использованием линейных дискриминантных функций составляет 96,8 %. Для формализованной оценки разработана вероятностная номограмма, представленная на рис. 2.

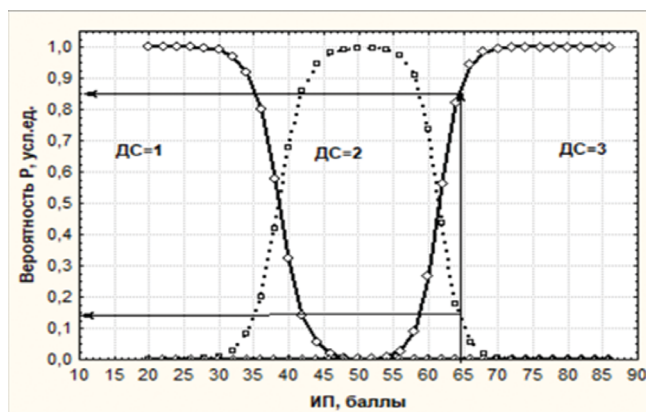


Рис.2. Вероятностная номограмма идентификации функционального состояния по параметрам виброизображения

Fig.2. Probabilistic nomogram of functional state identification by vibration image parameters

Правило ее использования показано на рис. 3. При ИП=65 баллов вероятность того, что функциональное состояние обследованного соответствует классу ДС=3, равно 0,85 (85 %), классу ДС=2 – 0,15 (15 %).

Для интерпретации выделенных классов рассмотрим их взаимосвязь (рис.3) с группами диспансерных наблюдений, которая по критерию Хи-квадрат является статистически значимой: $\chi^2 = 12,89$, $p = 0,0003$.

Из рис. 3 следует, что у лиц из 1-й группы диспансерного наблюдения в 94 % случаев отмечалось состояние, соответствующие по параметрам виброизображения группе ДС=1. В 3-й группе диспансерного наблюдения преобладает (75 %) функциональное состояние, по параметрам виброизображения характерное для группы ДС=3. Это позволяет сделать вывод о том, риск нарушения состояния здоровья у работников с данным видом функционального состояния высокий. Описание классов состояний, выделяемых по параметрам виброизображения, и «точечные» границы ИП даны в табл. 1.

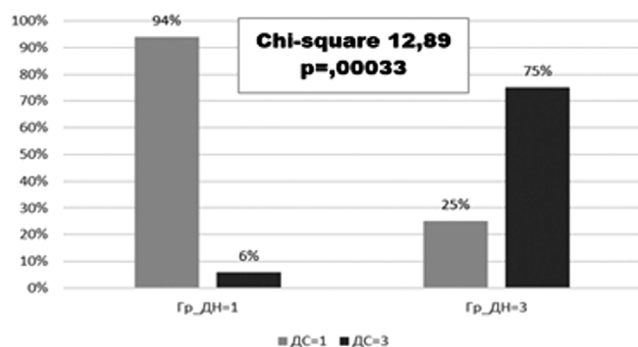


Рис.3. Встречаемость классов функциональных состояний, выделяемых по параметрам виброизображения, в группах диспансерного наблюдения

Fig.3. The occurrence of classes of functional states, distinguished by the parameters of vibration imaging, in the groups of dispensary observation

Таблица 1

Характеристики классов состояний, выделяемых по параметрам виброизображения
Characteristics of classes of states distinguished by vibroimage parameters

Обозн. класса	Наименование класса	Характеристики класса
ДС=1	Норма (ИП <37 баллов)	Низкий уровень напряжения регуляторных механизмов организма. Адекватное для сложившихся условий жизнедеятельности взаимодействие организма с внешней средой. Низкий уровень риска нарушения состояния здоровья
ДС=2	Напряжение (37<ИП <63 балла)	Взаимодействие организма с внешней средой нарушено и характеризуется несущественным выходом основных показателей функционального состояния за границы гомеостатической нормы, сниженной адаптацией к факторам жизнедеятельности, повышенным уровнем напряжения регуляторных механизмов организма. Повышенный уровень риска нарушения состояния здоровья
ДС=3	Перенапряжение (ИП>63 балла)	Взаимодействие организма с внешней средой существенно нарушено. Значительный выход показателей функционального состояния за границы гомеостатической нормы, срыв адаптации к факторам жизнедеятельности, перенапряжение и истощение регуляторных механизмов организма с развитием патологических отклонений. Высокий риск нарушения состояния здоровья

Встречаемость в различных профессиональных группах классов состояний, выделяемых по параметрам виброизображения, приведена в табл. 2.

Таблица 2

Встречаемость (в %) классов состояний, выделяемых по параметрам виброизображения, в различных профессиональных группах
The occurrence (in %) of classes of states distinguished by vibroimage parameters in various professional groups

Профессиональная группа	Класс состояния по параметрам виброизображения		
	ДС=1	ДС=2	ДС=3
Пожарные	25 %	44 %	31 %
Работники ЭХП	27 %	51 %	22 %
Военнослужащие	79 %	21 %	0 %

Как следует из приведённых данных, наибольшим уровнем здоровья обладают военнослужащие – операторы научной роты ВИТ «Эра», 79 % которых имеют низкий, (21 %) средний уровень риска нарушения состояния здоровья по данным технологии виброизображения. Работники ЭХП и пожарные имеют близкое распределение по классам состояний, оцениваемых по параметрам виброизображения. Однако среди пожарных на 9 % больше лиц с высоким уровнем риска нарушения состояния здоровья.

Заключение

Совершенствование медико-психофизиологического обеспечения работников опасных связано с разработкой методов экспресс-диагностики их психофизиологической адаптации. Перспективной для этого является технология вибровизуализации, о чем свидетельствуют результаты проведенных исследований. Использование в качестве «маркера» психофизиологической адаптации разработанного одномерного многопараметрического интегрального показателя, представляющего собой линейную комбинацию параметров виброизображения, позволяет проводить оперативный мониторинг состояния здоровья. Работники, идентифицированные как от-

носящиеся к классу ДС=2, могут рассматриваться как имеющие донозологические отклонения в состоянии здоровья. Они нуждаются в дополнительном медицинском обследовании и проведении реабилитационно-оздоровительных мероприятий. Это позволит предотвратить дальнейшее ухудшение состояния их здоровья, по-

высить качество жизни. Разработанный интегральный показатель экспресс-оценки состояния здоровья может быть использован для оценки эффективности и достаточности проводимых реабилитационно-оздоровительных мероприятий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 298 с.
2. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Под ред. Баевского Р.М., Берсеновой А.П. М.: Медицина, 1997. С. 104.
3. Казначеев В.П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения / Под ред. Казначеева В.П., Баевского Р.М., Берсеновой А.П. Л.: Медицина, 1980. 225 с.
4. Бобров, А.Ф. Системная оценка результатов психофизиологических обследований / Под ред. Боброва А.Ф., Бушманова А.Ю., Седина В.И., Щебланова В.Ю. // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. № 3. С. 13-19.
5. Минкин В. А. Виброизображение, кибернетика и эмоции. СПб.: Реноме, 2020. 164 с. DOI: 10.25696/ELSYS.B.RU.VCE.2020.
6. Щелканова, Е.С. Бесконтактная экспресс-диагностика психофизиологического состояния работников опасных производств: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2019. 20 с.
7. Минкин В.А., Бобров А.Ф. Диагностика здоровья по оценке десинхронизации сигналов физиологических систем. Первые результаты практического применения программы HealthTest // Труды 3-й международной научно-технической конференции «Современная психофизиология. Технология виброизображения». Санкт-Петербург, 25–26 июня 2020 г. СПб., 2020. С. 121-130. DOI: 10.25696/ELSYS.14.VC3.RU.
8. Ким Дж.-О. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Под ред. Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р., Енюкова И.С. и др. М.: Финансы и статистика, 1989. 215 с.

REFERENCE

1. Bayevskiy R.M. *Prognozirovaniye Sostoyaniy na Grani Normy i Patologii* = Prediction of Condition on the Brink of Norm and Pathology. Moscow, Meditsina Publ., 1979. 298 p. (In Russian).
2. Bayevskiy R.M. *Otsenka Adaptatsionnykh Vozmozhnostey Organizma i Risk Razvitiya Zabolevaniy* = Assessment of Adaptive Capacity of the Organism and the Risk of Diseases. Ed. Bayevskiy R.M., Berseneva A. P. Moscow, Meditsina Publ., 1997. P 104 (In Russian).
3. Kaznacheev V.P. *Donozologicheskaya diagnostika v praktike massovykh obsledovaniy naseleniya* = Prenosological diagnostics in practice of mass screening of the population. Ed. Kaznacheev V.P., Baevskiy R.M., Berseneva A.P. Leningrad, Meditsina Publ., 1980. 225 p. (In Russian).
4. Bobrov A.F. System Evaluation of the Results of Psychophysiological Examinations. Ed. Bobrov A.F., Bushmanov A.Yu., Sedin V.I., Shcheblanov V.Yu. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Extreme Medicine. 2015;3:13-19 (In Russian).
5. Minkin V. A. *Vibroizobrazheniye, Kibernetika i Emotsii* = Vibroimage, Cybernetics and Emotions. St. Petersburg, Renome Publ., 2020. 164 p. DOI: 10.25696/ELSYS.B.RU.VCE.2020 (In Russian).
6. Shchelkanova E.S. *Beskontaktnaya Ekspress-Diagnostika Psikhofiziologicheskogo Sostoyaniya Rabotnikov Opasnykh Proizvodstv* = Contactless Express Diagnostics of the Psychophysiological State of Workers of Hazardous Industries. Extended Abstract of Candidate's Thesis in Biol. Sciences. St. Petersburg Publ., 2019. 20 p. (In Russian).
7. Minkin V.A., Bobrov A.F. Diagnostika Zdorov'ya po Otsenke Desinkhronizatsii Signalov Fiziologicheskikh Sistem. Pervyye Rezultaty Prakticheskogo Primeneniya Programmy HealthTest = Diagnostics of Health by Evaluation of Desynchronization of Signals of Physiological Systems. The First Results of the Practical Application of the HealthTest Program. *Sovremennaya psikhofiziologiya. Tekhnologiya vibroizobrazheniya* = Modern Psychophysiology. Vibration Imaging Technology. Proceedings of the 3rd International Scientific and Technical Conference, St. Petersburg, 25-26 June, 2020. St. Petersburg Publ., 2020. P. 121-130. DOI: 10.25696/ELSYS.14.VC3.RU (In Russian).
8. Kim J.-O. *Faktornyy, Diskriminantnyy i Klasternyy Analiz* = Factorial, Discriminant and Cluster analysis. Ed. Kim J.-O., Muller C.W., Klekka U.R., Enyukov I.S., et al. Moscow, Finansy i Statistika Publ., 1989. 215 p. (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: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.

Ю.Д. Удалов¹, Н.Е. Тихомиров¹, Т.В. Шарапова¹, О.А. Касымова²**ОСОБЕННОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ
В ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА РОССИИ**¹Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии ФМБА России, г. Дмитровград, Россия²Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Шарапова Татьяна Валерьевна, sharapovatv@fvcmrmba.ru

РЕФЕРАТ

Цель: обоснование безопасности при эксплуатации радиационных источников в центре ядерной медицины. В работе отражены передовые методы ядерной медицины с использованием радионуклидов, применяемые на площадке ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России, с целью диагностики и лечения злокачественных новообразований. При этом необходимым условием является обеспечение радиационной безопасности медицинского персонала, а также соблюдение требований и нормативов, регламентирующих безопасную эксплуатацию радиационно-опасных объектов. В работе приведен анализ индивидуальных эффективных доз медицинского персонала группы А центра ядерной медицины за период 2020-2022 гг., а также риски возникновения стохастических эффектов при облучении средней индивидуальной дозой для персонала группы А.

Результаты: особенностью ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России является большая концентрация радиационно-опасных объектов на одной площадке, что подразумевает под собой выполнение и соблюдение требований радиационной безопасности. Проведенный анализ индивидуальных доз облучения персонала группы А свидетельствует о не превышении установленных контрольных и допустимых уровней. При этом предложены мероприятия по оптимизации (снижению) лучевой нагрузки на медицинский персонал, работающий с источниками ионизирующего излучения. Полученный уникальный опыт Центра может быть тиражирован при проведении работ для обеспечения норм радиационной безопасности для вновь возводимых и существующих медицинских учреждений России с целью оказания высокотехнологичной медицинской помощи в области ядерной медицины.

Ключевые слова: ядерная медицина, радиационная безопасность, индивидуальная доза облучения, риск возникновения стохастических эффектов, радионуклидные источники

Для цитирования: Удалов Ю.Д., Тихомиров Н.Е., Шарапова Т.В., Касымова О.А. Особенности обеспечения радиационной безопасности в ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 94–98. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-94-98

Features of Ensuring Radiation Safety in the FSCCRO of FMBA of RussiaYu.D. Udalov¹, N.E. Tikhomirov¹, T.V. Sharapova¹, O.A. Kasymova²¹Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology of FMBA of Russia, Dimitrovgrad, Russia²A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Contact person: Efimova Irina Leonidovna, e-mail: irina19031@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the work is to justify the safety in the operation of radiation sources in the center of nuclear medicine. The paper reflects the advanced methods of nuclear medicine using radionuclides, used at the site of the Features of Ensuring Radiation Safety in the FSCCRO of FMBA of Russia, for the purpose of diagnosing and treating malignant neoplasms. At the same time, a necessary condition is to ensure the radiation safety of medical personnel, as well as compliance with the requirements and standards governing the safe operation of radiation hazardous facilities. The paper presents an analysis of individual effective doses of medical personnel of group A of the nuclear medicine center for the period 2020-2022, as well as the risks of stochastic effects during exposure to an average individual dose for personnel of group A.

Results: Conclusion: a feature of the Features of Ensuring Radiation Safety in the FSCCRO of FMBA of Russia is a large concentration of radiation-hazardous objects on one site, which implies the fulfillment and observance of radiation safety requirements. The analysis of individual exposure doses for group A personnel indicates that the established control and permissible levels are not exceeded. At the same time, measures are proposed to optimize (reduce) the radiation load on medical personnel working with sources of ionizing radiation. The unique experience gained by the Center can be replicated when carrying out work to ensure radiation safety standards for newly built and existing medical institutions in Russia in order to provide high-tech medical care in the field of nuclear medicine.

Keywords: nuclear medicine, radiation safety, individual radiation dose, risk of stochastic effects, radionuclide sources

For citation: Udalov YuD, Tikhomirov NE, Sharapova TV, Kasymova OA. Features of Ensuring Radiation Safety in the FSCCRO of FMBA of Russia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):94-98. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-94-98

Введение

Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии (далее – Центр) представляет один из крупнейших в Европе комплекс медицинской радиологии замкнутого цикла, на площадке которого представлены все имеющиеся на сегодня методы диагностики и лечения онкологических заболеваний, используемые в радиационной и ядерной медицине. А именно, собственное производство на ускорителе протонов (циклотроне) радиофармпрепаратов (на основе фтора-18 и углерода-11), три линейных ускорителя, «горячие» койки для радионуклидной терапии, четыре гантри для транспортировки пучка, реализована возможность быстрой и точной диагностики с момента обращения до получения лечения: дистанционной и контактной лучевой терапии, радионуклидной, протонной терапии в режиме замкнутого цикла [1, 2].

Образование Центра ядерной медицины на площадке учреждения подчеркивает уникальность и важность использования радионуклидов, во-первых, с целью определения первичного опухолевого очага и оценки эффективности проводимого лечения путем радионуклидной диагностики методами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ); во-вторых, применение терапевтических свойств некоторых радиофармпрепаратов (самарий-153, стронций-89, йод-131, радий-223) с целью накопления в патологическом очаге и разрушения опухолевой ткани при испускании ионизирующего излучения.

В 2022 году Димитровград определен как один из пяти пилотных площадок для рассмотрения сотрудничества Госкорпорации «Росатом» и ФМБА России, что создает большие возможности по расширению взаимодействия, в том числе в области ядерной медицины.

Результаты и обсуждение

На текущий момент в рамках приказа Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2020 года № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» Центр обеспечивает расширение перечня используемых радионуклидов, таких как, радий-223, лютеций-177 и галлий-68. Изготовление альфа-излучающего радиофармпрепарата на основе радионуклида радия-223 группы Б радиационной опасности осуществляется в помещениях Циклотронно-радиохимического комплекса Центра ядерной медицины, отвечающих требованиям санитарно-эпидемиологических правил и гигиенических нормативов в области обеспечения радиационной безопасности [3, 4].

Также учитывая особенность Центра – большая концентрация радиационно-опасных объектов на одной площадке – важно и необходимо соблюдать требования радиационной безопасности, а также повышать «культуру безопасности» сотрудников. Радиационная безопасность Центра обеспечивается выполнением следующих задач [5]:

- ведение ведомственного (производственного) контроля за радиационной обстановкой на рабочих местах персонала, в помещениях постоянного и временного пребывания персонала во всех корпусах Центра при

осуществлении деятельности с использованием источников ионизирующих излучений и радиоактивных веществ. Контроль ведется с помощью стационарных, переносных и носимых приборов радиационного контроля, а также с помощью автоматизированных систем радиационного контроля;

- своевременное выявление отклонений от норм и правил обеспечения радиационной безопасности персонала и окружающей среды;
- осуществление индивидуального дозиметрического контроля персонала, отнесенного к группе А;
- информирование персонала об уровнях ионизирующего излучения на их рабочих местах и о величине полученных ими индивидуальных и эквивалентных доз облучения;
- осуществление контроля за выполнением персоналом норм радиационной безопасности, требований правил, инструкций и другой нормативно-технической документации по вопросам обеспечения радиационной безопасности; а также за правильностью использования средств индивидуальной защиты;
- осуществление контроля за обучением и инструктажем сотрудников по соблюдению требований радиационной безопасности, приобретением необходимых навыков в работе;
- осуществление контроля за состоянием радиационной безопасности при получении со сторонних организаций, хранении, транспортировании внутри учреждения радиоактивных веществ, источников, радиоактивных отходов, в местах хранения отходов.

В целях оценки безопасности деятельности с использованием источников ионизирующего излучения, а также оптимизации дозовой нагрузки на персонал проведен анализ индивидуальных эффективных доз облучения персонала корпусов, в которых проводятся работы с радиоактивными веществами, за период 2020-2021 гг.:

- Отделение радионуклидной диагностики Центра ядерной медицины (таблица 1);
- Отделение радионуклидной терапии Центра ядерной медицины (таблица 2);
- Протонный и фотонный центр (таблица 3).

За период 2020-2021 выявлено одно подразделение, в котором персонал имеет наибольшие дозовые нагрузки: отделение радионуклидной диагностики Центра ядерной медицины (медсестра процедурной, санитарка, оператор). Это связано с проводимыми работами с фтором-18 и техником-99m, представляющими собой гамма-излучатели. В целом значения эффективных доз персонала группы А за период 2020-2021 не превышают установленных контрольных и допустимых уровней. Допустимый уровень эффективной дозы персонала группы А в соответствии с требованием п. 3.1.2 НРБ-99/2009 «Нормы радиационной безопасности» составляет 20 мЗв в год. Показания индивидуальных дозиметров считываются ежеквартально.

При этом средняя индивидуальная доза облучения персонала группы А за 2021 год составила 1,13 мЗв, за 2020 год – 0,59 мЗв; коллективная доза за 2021 год – 0,19243 чел.-Зв, за 2020 год – 0,06824 чел.-Зв. Увеличение коллективной и средней доз облучения персонала группы А в сравнении с 2020 годом связано с увеличением количества проводимых рентгенодиагностических процедур пациентам и проведением работ по лучевой терапии за-

Таблица 1

Индивидуальные эффективные дозы персонала Отделения радионуклидной диагностики Центра ядерной медицины
Individual effective doses of personnel of the Department of Radionuclide Diagnostics of the Center for Nuclear Medicine

Должность	Эффективная доза, мЗв									
	I кв. 2020	II кв. 2020	III кв. 2020	IV кв. 2020	Суммарная за 2020	I кв. 2021	II кв. 2021	III кв. 2021	IV кв. 2021	Суммарная за 2021
Врач-рентгенолог	0,14	0,13	0,23	0,38	0,88	0,35	0,35	0,30	0,21	0,62
Медицинская сестра процедурной	0,25	0,30	1,10	1,65	2,52	1,59	1,49	1,59	2,46	6,52
Персонал ЦРХК	0,12	0,15	0,25	0,44	0,86	0,31	0,32	0,29	0,34	1,00
Санитарка	-	0,18	0,34	0,64	0,98	0,61	0,61	0,71	1,24	3,05
Оператор	-	-	0,61	1,25	1,86	1,19	1,08	1,06	0,84	4,17

Примечание: приведенные значения эффективных доз являются средним для каждой должности

Таблица 2

Индивидуальные эффективные дозы персонала Отделения радионуклидной терапии Центра ядерной медицины
Individual effective doses of personnel of the Department of Radionuclide Therapy of the Center for Nuclear Medicine

Должность	Эффективная доза, мЗв									
	I кв. 2020	II кв. 2020	III кв. 2020	IV кв. 2020	Суммарная за 2020	I кв. 2021	II кв. 2021	III кв. 2021	IV кв. 2021	Суммарная за 2021
Врач-радиолог	0,17	0,14	0,26	0,3	0,87	0,28	0,27	0,205	0,315	1,07
Медицинская сестра процедурной	-	-	0,13	0,18	0,31	0,50	0,31	0,52	0,84	2,17
Медицинская сестра палатная	-	-	0,25	0,18	0,43	0,23	0,23	0,32	0,37	1,15
Санитарка	-	-	0,15	0,22	0,37	0,24	0,26	0,25	0,34	1,10

Примечание: приведенные значения эффективных доз являются средним для каждой должности

Таблица 3

Индивидуальные эффективные дозы персонала Протонного и фотонного центра
Individual effective doses of personnel of the Proton and Photon Center

Должность	Эффективная доза, мЗв									
	I кв. 2020	II кв. 2020	III кв. 2020	IV кв. 2020	Суммарная за 2020	I кв. 2021	II кв. 2021	III кв. 2021	IV кв. 2021	Суммарная за 2021
Врач-радиотерапевт	0,11	0,12	0,14	0,19	0,55	0,29	0,21	0,25	0,24	1,00
Медицинский физик	0,10	0,10	0,12	0,23	0,55	0,22	0,21	0,22	0,24	0,89
Техник	0,08	0,09	0,09	0,20	0,47	0,20	0,22	0,22	0,22	0,87

Примечание: приведенные значения эффективных доз являются средним для каждой должности

крытыми и открытыми радионуклидными источниками. Риск возникновения стохастических эффектов при облучении средней индивидуальной дозой для персонала группы А за 2021 год составляет $5,65 \times 10^{-5}$ случаев/год, за 2020 год – $2,95 \times 10^{-5}$ случаев/год. Индивидуальный риск возникновения стохастических эффектов у персонала группы А не превышает индивидуальный пожизненный риск $1,0 \times 10^{-3}$ в соответствии с п.2.3 НРБ-99/2009 «Нормы радиационной безопасности». Коллективный риск стохастических эффектов для персонала группы А за 2021 год составляет $9,62 \times 10^{-3}$ случаев/год, за 2020 год – $3,41 \times 10^{-3}$ случаев/год.

Также в Центре утверждены и согласованы с Межрегиональным управлением №172 ФМБА России «Контрольные уровни воздействия радиационных факторов в ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России» от 19.05.2021 г., в соответствии с которым контрольное значение годовой эффективной дозы составляет 15 мЗв. Для женщин в возрасте до 45 лет, работающих с источниками излучения, вводятся дополнительные ограничения: эквивалентная доза на поверхности нижней части области живота не должна превышать 1 мЗв в месяц (п. 3.1.8 НРБ-99/2009 «Нормы радиационной безопасности»). Показания индивидуальных дозиметров считываются ежемесячно.

Заключение

С целью снижения лучевой нагрузки на медицинский персонал Отделения радионуклидной диагностики Центра ядерной медицины используются инфузионные системы INTEGO PET для введения радиофармпрепаратов пациентам. Механизация всей процедуры, применение комбинации вольфрама со свинцовым щитом, авто-

матизация процесса приготовления и вливания дозы минимизируют воздействие ионизирующего излучения на медицинский персонал во время проведения сканирования. Также в целях реализации принципа оптимизации по снижению лучевой нагрузки возможно увеличение количества персонала, и организация их ротации по выполняемым функциям с целью уменьшения времени работы непосредственно с источниками ионизирующего излучения [6, 7].

С целью расширения перечня используемых Центром радионуклидов была проведена экспертиза обоснования безопасности объекта использования атомной энергии и лицензируемого вида деятельности в области использования атомной энергии для внесения изменений в условия действия лицензии. Полученное экспертное заключение подтверждает выполнение требований ст.26 Федерального закона от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии», пп. 31, 21 «Положения о лицензировании деятельности в области использования атомной энергии», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 29.03.2013 № 280, а также пп.163, 67-71 «Административного регламента предоставления Федеральной службой по экологическому, технологическому и атомному надзору государственной услуги по лицензированию деятельности в области использования атомной энергии», утвержденного приказом Ростехнадзора от 8.10.2014 года № 453.

Полученный уникальный опыт Центра может быть тиражирован при проведении работ для обеспечения норм радиационной безопасности для вновь возводимых и существующих медицинских учреждений России с целью оказания высокотехнологичной медицинской помощи в области ядерной медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Уйба В.В., Удалов Ю.Д., Лебедев А.О., Шулепова Л.И. Перспективы внедрения технологий ядерной медицины в системе ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 2. С. 5-10. DOI 10.12737/article_5ca58d9b366162.17322538.
2. Самойлов А.С., Соловьев В.Ю., Удалов Ю.Д., Бушманов А.Ю. Атлас острых лучевых поражений человека // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. № S1. С. 176-177.
3. Ильин Л.А., Самойлов А.С. Роль радиобиологии и радиационной медицины в обеспечении защиты от воздействия ионизирующих излучений (отечественный опыт) // Вестник Российской академии наук. 2021. Т.91, № 6. С. 550-559. DOI: 10.31857/S086958732105011X.
4. Васеев Д.В., Рыжкин С.А., Шарафутдинов Б.М., Хасанов Р.И. Современное состояние проблемы профессионального облучения медицинских работников, выполняющих вмешательства под контролем рентгеновского излучения // Практическая медицина. 2019. Т.17, № 7. С. 154-157.
5. Елисеев С.В., Шарапова Т.В. Обеспечение радиационной безопасности и организация радиационного контроля в ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России // ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей: Материалы юбилейной международной научно-практической конференции Москва, 16–17 ноября 2021 года. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. С. 88-90.
6. Morgan T.L., Konerth S. The Role of the Radiation Safety Officer in Patient Safety. V. 1 // Contemporary Topics in Patient Safety. London: IntechOpen, 2021. DOI: 10.5772/intechopen.97058.
7. European Society of Radiology (ESR), European Federation of Radiographer Societies (EFRS). Patient Safety in Medical Imaging: a Joint Paper of the European Society of Radiology (ESR) and the European Federation of Radiographer Societies (EFRS) // Insights Imaging. 2019. No. 10. P. 45. DOI: 10.1186/s13244-019-0721-y.

REFERENCES

1. Uyba V.V., Udalov Yu.D., Lebedev A.O., Shulepova L.I. Prospects for Implementing of Technologies of Nuclear Medicine in the FMBA of Russia. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;2:5-10. DOI 10.12737/article_5ca58d9b366162.17322538 (In Russ.).
2. Samoylov A.S., Solovyev V.Yu., Udalov Yu.D., Bushmanov A.Yu. Atlas of Acute Human Radiation Injuries. Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018;S1 176-177 (In Russ.).
3. Ilin L.A., Samoylov A.S. The Role of Radiobiology and Ra-

- diation Medicine in Providing Protection from the Effects of Ionizing Radiation (Domestic Experience). Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2021;91;6:550-559. DOI: 10.31857/S086958732105011X (In Russ.).
4. Vaseyev D.V., Ryzhkin S.A., Sharafutdinov B.M., Khasanov R.Sh. The Current State of the Problem of Professional Training of Medical Workers Performing Interventions under the Control of X-ray Radiation. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2019;17;7:154-157 (In Russ.).
 5. Yeliseyev S.V., Sharapova T.V. Ensuring Radiation Safety and Organization of Radiation Control in the FSBI Fnc FMBA of Russia. FGBU GNTS FMBTS im. A.I.Burnazyana FMBA Rossii: 75 let na Strazhe Zdorovya Lyudey = A.I.Burnazyana SSC FMBC FMBA of Russia: 75 Years on the Guard of Human Health. Materials of the Jubilee International Scientific and Practical Conference, Moscow, 16-17 November, 2021. Moscow, A.I. Burnasyan FMBC Publ, 2021. P. 88-90 (In Russ.).
 6. Morgan T.L., Konerth S. The Role of the Radiation Safety Officer in Patient Safety. V. 1. Contemporary Topics in Patient Safety. London, IntechOpen, 2021. DOI: 10.5772/intechopen.97058.
 7. European Society of Radiology (ESR), European Federation of Radiographer Societies (EFRS). Patient Safety in Medical Imaging: a Joint Paper of the European Society of Radiology (ESR) and the European Federation of Radiographer Societies (EFRS). *Insights Imaging*. 2019;10:45. DOI: 10.1186/s13244-019-0721-y.

Конфликт интересов. Автор заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 19.02.2022. **Принята к публикации:** 23.03.2022.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors
Article received: 19.02.2022. **Accepted for publication:** 23.03.2022

ГОСКОРПОРАЦИЯ «РОСАТОМ» И РНЦРР МИНЗДРАВА РОССИИ ВНЕДРЯЮТ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ АКТИНИЙ-225 ДЛЯ БОРЬБЫ С ОНКОЛОГИЕЙ



ISOTOPE
ROSATOM

Всерегionalное объединение «Изотоп» (входит в группу компаний «Русатом Хэлскеа») поставило в адрес РНЦРР Минздрава России медицинский изотоп актиний-225.

4 июня 2022 г. в рамках научного клинического исследования успешно проведено введение терапевтического радиофармпрепарата актиния-225-ПСМА первым шести пациентам. Таким образом, в результате совместной работы Госкорпорации «Росатом» и РНЦРР не только решена проблема доступа пациентов к жизненно важному лечению, но и созданы условия для стабильного потребления радиофармацевтической продукции, выпускаемой на отечественных предприятиях.

На протяжении последних лет таргетная терапия с применением радиофармпрепаратов на основе радиоизотопа актиния-225 (Ac-225) демонстрирует эффективность и высокий потенциал в лечении неоперабельных метастатических форм рака.

«Показаниями к такому лечению явилась каstrationная резистентность у больных раком предстательной железы. Важно подчеркнуть, что в РНЦРР уже сформирован пул пациентов, которым до конца года потребуется не менее 400 введений актиния-225. Поставка и применение актиния-225 производства ГНЦ РФ — ФЭИ состоялась в соответствии со всеми принятыми стандартами и лицензиями» — отметил **доктор медицинских наук, заведующий клиникой ядерной медицины РНЦРР Минздрава России Дмитрий Фомин**.

Радиоизотоп Ac-225 и продукция на его основе имеют социальную значимость мирового масштаба и относятся к инновационным перспективным технологиям. В настоящий момент более 50 медицинских учреждений по всему миру, в том числе ряд клиник в России, ведут исследования на актинии-225.

«В течение более 50 лет ключевым приоритетом в нашей работе всегда было и остается прогнозирование и удовлетворение потребности медицинского сообщества в изотопной продукции. Когда речь идет о традиционных радиофармпрепаратах, схема взаимодействия выстраивалась десятилетиями. Сейчас, с учетом беспрецедентных темпов развития радиофармацевтического направления

в мире, становится еще более важным обеспечение доступности инновационных разработок, чтобы медики имели возможность как можно оперативнее внедрять новые технологии и подходы в клиническую практику» — прокомментировала **директор по медицинским изотопам В/О «Изотоп» Елена Еремينا**.

В/О «Изотоп» поставляет актиний-225 также и в адрес зарубежных фармацевтических компаний-партнеров, ведущих перспективные исследования и разработки инновационных радиофармпрепаратов. На сегодняшний день мировое производство данного радиоизотопа весьма ограничено, имеющиеся объемы позволяют лечить лишь несколько сотен пациентов в год. ГНЦ РФ — ФЭИ (входит в научный дивизион Госкорпорации «Росатом») — один из трех производителей радиоактивного изотопа актиний-225 в мире и единственный в России.

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



ЗАСЕДАНИЕ СОВМЕСТНОЙ РОССИЙСКО-НОРВЕЖСКОЙ КОМИССИИ ПО СОТРУДНИЧЕСТВУ В ОБЛАСТИ ОХРАНЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ 31 мая 2022г.



31 мая 2022 в режиме видеоконференции состоялось 25-е заседание Совместной российско-норвежской комиссии по сотрудничеству в области охраны окружающей среды в связи с утилизацией российских атомных подводных лодок, выведенных из состава Военно-Морского Флота в Северном регионе, и повышения ядерной и радиационной безопасности.

На заседании присутствовали более 30 российских и норвежских участников – представителей оператора, регуляторов и заинтересованных сторон. Участников приветствовали сопредседатели заседания Пер Странд, генеральный директор Директората радиационной защиты и ядерной безопасности (DSA, Норвегия) и Олег Крюков, директор по государственной политике в области РАО, ОЯТ и ВЭ ЯРОО Госкорпорации "Росатом".

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России представляли старшие научные сотрудники Лаборатории радиационной коммунальной гигиены Отдела радиационной безопасности населения Мария Петровна Семенова и Анна Александровна Филонова.

Заседание было посвящено подведению промежуточных итогов по всем направлениям деятельности комиссии. Освещались следующие вопросы:

- стратегия и планы по обращению с ОЯТ и РАО в Северо-Западном регионе России, включая губу Андреева;
- результаты и перспективы работ по ликвидации ядерного наследия в губе Андреева;
- сотрудничество в области аварийной готовности и аварийного реагирования, включая процедуры оперативного оповещения;
- сотрудничество в области оценки рисков и экологического мониторинга, в частности, совместная программа экологического мониторинга и оценки рисков; сотрудничество между регулирующими органами; вопросы обеспечения эксплуатационной безопасности Кольской и Ленинградской АЭС;

- текущее состояние атомного ледокольного флота, сотрудничество ФГУП "Атомфлот" с Норвегией;
- планы по реабилитации морской акватории Арктики, в частности, по реабилитации морской акватории Арктики.

В рамках встречи заместитель генерального директора по науке и биофизическим технологиям ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России Наталья Константиновна Шандала выступила с сообщением на тему "Текущее состояние и перспективы сотрудничества между регулирующими органами в сфере ядерной и радиационной безопасности" (совместно с директором программ сотрудничества в области регулирования DSA Малгожатой Сневе).

За 18 лет сотрудничества ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и DSA выполнено 35 проектов, разработано более 20 регулирующих документов, внедрение которых позволяет безопасным образом осуществлять масштабные работы по вывозу ОЯТ из губы Андреева. Благодаря сотрудничеству стала возможна разработка и внедрение инновационных подходов практической реализации принципа оптимизации, а именно, информационно-аналитической системы радиационной безопасности персонала. В ходе ее практической реализации проведена оптимизация дозовых нагрузок персонала при проведении работ по выгрузке ОЯТ. Результаты, достигнутые при проведении комплексного радиационно-гигиенического мониторинга окружающей среды и состояния здоровья населения, позволяют решать проблем регулирования радиационной безопасности.

Реализация новых научных разработок приведет к уменьшению количества проблем, связанных с эксплуатацией различных радиационно-опасных объектов и обращением с наследием, а также к повышению уровня и качества жизни населения России.

После завершения заседания сопредседатели подвели итоги мероприятия и ответили на вопросы российских и норвежских СМИ и НГО.