

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

1956 — 2022

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

2022 67 4

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATSIONNAIA BEZOPASNOST



ОБЪЕДИНЕННАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ ФМБА РОССИИ НА МЕЖДУНАРОДНОМ ВОЕННО-ТЕХНИЧЕСКОМ ФОРУМЕ «АРМИЯ-2022» FMBA OF RUSSIA JOINT EXPOSITION AT THE INTERNATIONAL MILITARY-TECHNICAL FORUM «ARMY-2022»

Руководитель Федерального медико-биологического агентства Вероника Скворцова представила объединенный стенд Агентства с инновационными медицинскими и научными технологиями в рамках выставочной экспозиции Международного военно-технического форума «Армия-2022».

Экспонаты стенда ФМБА России осмотрели Денис Мантуров – заместитель Председателя Правительства Российской Федерации – Министр промышленности и торговли Российской Федерации, Руслан Цаликов – первый заместитель Министра обороны Российской Федерации, Юнус-Бек Евкуров – заместитель министра обороны Российской Федерации, Сергей Чемезов – генеральный директор государственной корпорации «Ростех», Галина Карелова – заместитель Председателя Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, Юрий Борисов – генеральный директор государственной корпорации по космической деятельности «Роскосмос», а также ведущие представители медицинского сообщества.

В этом году Агентству исполняется 75 лет. В 1946 г. было создано 3-е Главное управление при Минздраве СССР, которое изначально занималось профилактикой и лечением работников предприятий атомной промышленности. Сегодня – это структура, которая взаимодействует с сотнями организаций и предприятий оборонно-промышленного комплекса, помимо «Росатома», «Ростеха», Минобороны, Минпромторга. Разрабатываются новые инновационные решения для профилактики и лечения, создания новых образцов медицинских изделий, медтехники, вакцин, лекарственных средств.

Миссия Агентства – биомедицинская безопасность страны: определение механизмов действия всех вредоносных факторов, техногенных, природных; создание биомедицинских технологий защиты и их быстрое внедрение. Продукты, которые создаёт Агентство, имеют двойное назначение: с одной стороны, активно применяются в гражданском здравоохранении, привнося новые высокие медицинские технологии и персонализированный подход; с другой стороны, обеспечивают потребности Вооруженных сил Российской Федерации и сил национальной безопасности.

Стенд ФМБА России по праву можно назвать уникальным. Здесь были представлены новейшие научные инженерные достижения, современные технологии в области биомедицины и здравоохранения.

В экспозиции были представлены презентационные материалы о работе уникального Центра биомедицинских и аддитивных технологий ГНЦ ФМБЦ им. Бурназяна, который в апреле этого года одним из первых в России получил лицензию на производство биомедицинских клеточных продуктов. В данный момент специалисты центра проводят разработки в области восстановления различных повреждений кожи и ее придатков, травмированных тканей, связок и суставного хряща с применением технологий 3D-био-принтинга, биомедицинских клеточных продуктов. Ими также создан банк биологического материала, включающий стволовые клетки и ткани здоровых людей и пациентов с различными заболеваниями, обеспечивающий неограниченно долгое сохранение активных живых стволовых клеток, которые могут быть применены в случае лечения пострадавших в чрезвычайных ситуациях, актах терроризма, техногенных авариях.

ФМБА России на протяжении многих лет сотрудничает с Министерством обороны Российской Федерации в области радиобиологии, биологической, химической и радиационной безопасности, медицинской реабилитации, и разработки лекарственных препаратов.

На стенде ведущими медицинскими центрами и научными институтами Агентства военному сообществу и общественности продемонстрированы последние достижения в области науки и технологий, такие как радиофармацевтические и лекарственные препараты, высокочувствительные приборы обнаружения биологических патогенов, тест-системы для индикации и идентификации инфекционных заболеваний, антитоды, укладки для экстренной помощи, уникальные технологии медицинской реабилитации, и многое другое.



МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

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

2022. Том 67. № 4

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;
Шадала Н.К., д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Шафиркин А.В., д.б.н., проф., ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва;
Шинкарев С.М., д.т.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Редакционный совет https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru

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

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

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

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

Правила рецензирования: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru

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 26.08.2022. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 10,25 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 Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2022. Vol. 67. No 4

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

Editorial Council https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en

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; **Oganesyan N.M.** – Dr. Sci. Med., Prof., Armenia; **Pinak M.** – Member of the IAEA; **Rozhko A.V.** – Dr. Sci. Med., Associate Prof., Belarus; **Saenko V.A.** – Dr. Sci. Biol., Associate Prof., Japan

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

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

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

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

Reviews of articles are presented on the 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 26.08.2022. Format 60×90/8. Offset printing. 10,25 printed sheets. 1000 copies. Order 2021

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

СОДЕРЖАНИЕ

- РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ** 5 **Особенности опухолевых клеток человека линии HeLa, выживших и давших устойчивый рост после острого рентгеновского облучения**
Гурьев Д.В., Цицинатти А.А., Роднева С.М., Федотов Ю.А., Молодцова Д.В., Блохина Т.М., Яшкина Е.И., Осипов А.Н.
- 10 **Передача радиационно-индуцированной геномной нестабильности от облученных родителей потомкам**
Ослина Д.С., Рыбкина В.Л., Азизова Т.В.
- РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ** 19 **Гигиенические аспекты специальной оценки условий труда при работе с источниками ионизирующего излучения**
Проскуракова Н.Л., Симаков А.В., Абрамов Ю.В.
- РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА** 24 **Факторы риска развития артериальной гипертензии (литературный обзор)**
Брикс К.В.
- РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ** 36 **Влияние неопределённости доз на оценку радиационных рисков заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС**
Иванов В.К., Чекин С.Ю., Максютов М.А., Горский А.И., Карпенко С.В., Туманов К.А., Кащеев В.В., Корело А.М., Кочергина Е.В.
- 42 **Заболеваемость и смертность от опухолей центральной нервной системы в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению**
Мосеева М.Б., Азизова Т.В., Банникова М.В.
- ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА** 49 **Магнитно-резонансная томография первичных внемозговых опухолей: проблемы диагностики и перспективы радиомикки**
Капишиников А.В., Суровцев Е.Н., Удалов Ю.Д.
- 57 **Рентгенологическая оценка структурно-топографических параметров височно-нижнечелюстного сустава после ортогнатического хирургического лечения зубочелюстных аномалий с явлениями кондилорезорбции**
Мохирев М.А., Каганова О.С., Олесова В.Н., Ермолин В.И., Олесов Е.Е., Ильин А.А.
- ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ** 62 **Трёхцветный FISH-метод: транслокации в культурах лимфоцитов периферической крови до и после локального гамма-облучения по поводу рака молочной железы**
Нугис В.Ю., Астрелина Т.А., Никитина В.А., Козлова М.Г., Кобзева И.В., Ломоносова Е.Е., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Маливанова Т.Ф., Брумберг В.А., Карасева Т.В., Любаева Е.С., Бобров Д.Ю., Степанянц Н.Г., Сухова М.Ю., Самойлов А.С.
- 69 **Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием двухкомпонентной радиомодификации в схемах неoadъювантной лучевой терапии на фоне лекарственной терапии**
Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., Алиев В.А., Власов О.А., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А.
- ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА** 74 **Особенности радионуклидной диагностики сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с помощью нового отечественного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия, меченного ^{99m}Tc**
Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Тарабановская Н.А.
- 80 **Лучевая и радионуклидная визуализация в диагностике АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей**
Голоунина О.О., Слащук К.Ю., Хайриева А.В., Тарбаева Н.В., Дегтярев м.в., Белая Ж.Е.
- РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ** 89 **Исследование дозиметрических характеристик человеческого волоса в зависимости от содержания меланина**
Иванов Д.В., Байтмиров Д.Р., Конев С.Ф., Василенко Е.К., Аладова Е.Е.
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ** 96 **Синдром Гудпасчера с умеренным поражением почек и торпидным течением лёгочного процесса: клинический случай**
Шейх Ж.В., Николаев Э.В., Газарян Я.Р., Сафонова Т.Д., Захарова Е.В.
- ДИСКУССИЯ** 101 **К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 2. Обзор патогенетических направлений применения противолучевых средств в эксперименте.**
Иванченко А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю.
- ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ** 113 **Игорь Борисович Кеирим-Маркус (к 100-летию со дня рождения)**
Ефимова И.Л.

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	5	Peculiarities of Human Tumor HeLa Cells Surviving and Giving a Stable Growth After Acute X-ray Irradiation <i>Guryev D.V., Tsishnatti A.A., Rodneva S.M., Fedotov Yu.A., Molodtsova D.V., Blokhina T.M., Yashkina E.I., Osipov A.N.</i>
	10	Transmission of Radiation-Induced Genome Instability from Irradiated Parents to their Offspring. Medical Radiology and Radiation Safety <i>Oslina D.S., Rybkina V.L., Azizova T.V.</i>
RADIATION SAFETY	19	Hygienic Aspects of Special Assessment of Working Conditions with Ionizing Radiation Sources <i>Proskuryakova N.L., Simakov A.V., Abramov Yu.V.</i>
RADIATION MEDICINE	24	Risk Factors for Arterial Hypertension (Literature Review) <i>Briks K.V.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	36	Effect of Dose Uncertainty on the Assessment of Radiation Risks of Solid Cancer Incidence in a Cohort of Russian Participants in the Elimination of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP <i>Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Maksioutov M.A., Gorski A.I., Karpenko S.V., Tumanov K.A., Kashcheev V.V., Korelo A.M., Kochergina E.V.</i>
	42	Incidence and Mortality from Central Nervous System Tumors in the Cohort of Workers Chronically Exposed to Radiation <i>Moseeva M.B., Azizova T.V., Bannikova M.V.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	49	Magnetic Resonance Imaging of Primary Extra-Axial Intracranial Tumors: Diagnostic Problems and Prospects of Radiomics <i>Kapishnikov A.V., Surovcev E.N., Udalov Yu.D.</i>
	57	X-ray Estimation of Structural-topographic Parameters of the Tempo-low Jaund Joint After Orthognic Surgical Treatment of Dental Jaws with Condition <i>Mokhirev M.A., Kaganova O.S., Olesova V.N., Ermolin V.I., Olesov E.E., Ilyin A.A.</i>
RADIATION THERAPY	62	Three-Color FISH Method: Translocations in Peripheral Blood Lymphocytes Cultures before and after Local Gamma Radiation for Breast Cancer <i>Nugis V.Yu., Astrelina T.A., Nikitina V.A., Kozlova M.G., Kobzeva I.V., Lomonosova E.E., Suchkova Yu.B., Usupzhanova D.Yu., Brunchukov V.A., Rastorgueva A.A., Malivanova T.F., Brumberg V.A., Karaseva T.V., Lyubaeva E.S., Bobrov D.Yu., Stepanyants N.G., Sukhova M.Yu., Samoilov A.S.</i>
	69	Combined Treatment of Rectal Cancer Using Two-component Radiomodification with Neoadjuvant Radiation Therapy Together with a Chemothera <i>Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mammadli Z.Z., Aliev V.A., Vlasov O.A., Oltarzhevskaya N.D., Korovina M.A.</i>
NUCLEAR MEDICINE	74	Peculiarities of Radionuclide Diagnosis of Signal Lymph Nodes in Patients of Breast Cancer with Using of Radiopharmaceutical Based on the Gamma-Aluminum Oxide Labeled with ^{99m}Tc <i>Medvedeva A.A., Chernov V.I., Zelchan R.V., Bragina O.D., Rybina A.N., Garbukov E.Iu., Doroshenko A.V., Tarabanovskaya N.A.</i>
	80	X-ray and Radionuclide Imaging in the Diagnosis of ACTH-Producing Neuroendocrine Tumors <i>Golounina O.O., Slashchuk K.Yu., Khairieva A.V., Tarbaeva N.V., Degtyarev M.V., Belaya Zh.E.</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	89	Research of Dosimetric Characteristics of Human Hair Depending on the Content of Melanine <i>Ivanov D.V., Baitimirov D.R., Konev S.F., Vasilenko E.K., Aladova E.E.</i>
TO HELP THE PRACTITIONER DOCTOR	96	Anti-glomerular basement membrane antibody disease with mild kidney failure and without progression of lung pathology: case report <i>Sheikh Zh.V., Nikolaev E.V., Gazaryan Ya.R., Safonova T.D., Zakharova E.V.</i>
DISCUSSION	101	To the Question About Pharmacological Protection During Irradiation In Non-infecting Doses: Maybe, Necessary? Communication 2. Review of Pathogenetic Aspects and Methods for Assessing the Efficiency of Anti-Radiation Agents in Experiment <i>Ivanchenko A.V., Basharin V.A., Drachev I.S., Seleznev A.B., Bushmanov A.Yu.</i>
SIGNIFICANT DATES	113	Igor Borisovich Keirim-Markus (on the occasion of his 100th birthday) <i>Efimova I.L.</i>

Д.В. Гурьев^{1,2}, А.А. Цишнатти^{1,3}, С.М. Роднева¹, Ю.А. Федотов^{1,2},
Д.В. Молодцова¹, Т.М. Блохина^{1,2}, Е.И. Яшкина^{1,2}, А.Н. Осипов^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ HeLa, ВЫЖИВШИХ И ДАВШИХ УСТОЙЧИВЫЙ РОСТ ПОСЛЕ ОСТРОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

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

²Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

³Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

Контактное лицо: Денис Владимирович Гурьев, e-mail: Denis.Guryev@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка эффективности репарации двунитевых разрывов (ДР) ДНК, пролиферативной активности и выхода цитогенетических нарушений в опухолевых клетках человека линии HeLa, выживших и давших устойчивый рост после острого облучения в дозе 15 Гр.

Материал и методы: В работе использовали линию опухолевых клеток человека HeLa (карцинома шейки матки). Облучение клеток проводили на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 0,85 Гр/мин, напряжении 200 кВ, суммарном токе трубок 10 мА, фильтре 1,5 мм Al. Для получения клонов выживших клеток (HeLaRR), после острого облучения в дозе 15 Гр культуры клеток инкубировали в стандартных условиях CO₂-инкубатора (37 °С, 5 % CO₂) в течение нескольких недель до получения хорошо пролиферирующих клеток. Для количественной оценки остаточных (24 ч после облучения) фокусов репарации ДР ДНК использовали иммуноцитохимическое окрашивание фокусов фосфорилированного белка H2AX (γH2AX). Количество микроядер (МЯ) оценивали в цитохалазин-Б цитокinez-блокированных двуядерных клетках, окрашенных акридиновым оранжевым с помощью люминесцентной микроскопии. Время удвоения клеточной популяции анализировали по кривым роста клеток, полученным путем ежедневного подсчета клеток в течение пяти дней. Распределение по стадиям клеточного цикла оценивали методом проточной цитометрии с использованием красителя пропидий йодид. Все количественные показатели исследований обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок и критерия Колмогорова–Смирнова.

Результаты: В результате проведенных исследований выявлено, что острое облучение в высокой дозе ведет к селекции клеток с более высокой репаративной способностью, что подтверждается низким уровнем остаточных фокусов репарации ДР ДНК и МЯ после тестирующего облучения в дозах 5 и 10 Гр. Выявлено значительное снижение пролиферативной активности клеток, выживших после острого рентгеновского облучения в дозе 15 Гр. Время удвоения популяции необлученных клеток, находящихся на стадии экспоненциального роста, составило ~18 ч, тогда как для выживших после облучения в дозе 15 Гр клеток ~42 ч. Снижение пролиферативной активности сопровождалось изменением распределения по фазам клеточного цикла.

Ключевые слова: HeLa, γH2AX, микроядра, пролиферация, остаточные фокусы, двунитевые разрывы ДНК, рентгеновское излучение

Для цитирования: Гурьев Д.В., Цишнатти А.А., Роднева С.М., Федотов Ю.А., Молодцова Д.В., Блохина Т.М., Яшкина Е.И., Осипов А.Н. Особенности опухолевых клеток человека линии HeLa, выживших и давших устойчивый рост после острого рентгеновского облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 5–9. DOI:10.33266/1024-6177-2022-68-4-5-9

D.V. Guryev^{1,2}, A.A. Tsishnatti^{1,3}, S.M. Rodneva¹, Yu.A. Fedotov^{1,2},
D.V. Molodtsova¹, T.M. Blokhina^{1,2}, E.I. Yashkina^{1,2}, A.N. Osipov^{1,2}

Peculiarities of Human Tumor HeLa Cells Surviving and Giving a Stable Growth After Acute X-ray Irradiation

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

²N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

³National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

Contact person: D.V. Guryev, e-mail: Denis.Guryev@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: The evaluation of the repair efficiency of DNA double-strand breaks (DSB), proliferative activity and the yield of cytogenetic disorders in human tumor HeLa cells which survived and gave stable growth after acute irradiation at a dose of 15 Gy.

Material and methods: HeLa human tumor cell line (cervical carcinoma) was used. Cells were irradiated on an X-ray biological installation RUST-M1 (Russia), equipped with two X-ray emitters, at a dose rate of 0.85 Gy / min, a voltage of 200 kV, a total current of 10 mA, and a 1.5 mm Al filter. To obtain clones of surviving cells (HeLaRR), after acute irradiation at a dose of 15 Gy, cell cultures were incubated under standard CO₂ incubator conditions (37 °C, 5 % CO₂) for several weeks until well proliferating cells were obtained. Immunocytochemical staining of the foci of the phosphorylated H2AX protein (γH2AX) was used to quantitatively evaluate the residual foci of DNA DSB repair.

The micronuclei number was assessed in cytochalasin-B cytokinesis-blocked binucleated cells stained with acridine orange with luminescence microscopy. The doubling time of the cell population was analyzed by the cell growth curves obtained by daily cell counting for five days. The cell cycle stages distribution was assessed by flow cytometry using the propidium iodide dye. All quantitative indicators of the studies were processed using the Student's t-test for independent samples and the Kolmogorov – Smirnov test.

Results: It was revealed that acute irradiation at a high dose leads to the selection of cells with a higher reparative capacity which is confirmed by the low yield of residual foci of DNA DSB repair and MN after testing irradiation at doses of 5 and 10 Gy. A significant decrease in the proliferative activity of cells that survived after acute X-ray irradiation at a dose of 15 Gy was revealed. The doubling time of the population of unirradiated cells at the stage of exponential growth was ~18 hours while for cells that survived after irradiation at a dose of 15 Gy ~42 hours. A change in the cell cycle phases distribution was observed.

Conclusion: Thus, acute irradiation at a high dose leads to the selection of cells with a higher reparative capacity which is confirmed by the low yield of residual γ H2AX foci and MN after testing irradiation at doses of 5 and 10 Gy. The decrease in proliferative activity was accompanied by a change in the cell cycle phases distribution.

Keywords: HeLa, γ H2AX, micronuclei, proliferation, residual foci, DNA double-strand breaks, X-ray

For citation: Guryev DV, Tsishnatti AA, Rodneva SM, Fedotov YuA, Molodtsova DV, Blokhina TM, Yashkina E.I., Osipov AN. Peculiarities of Human Tumor HeLa Cells Surviving and Giving a Stable Growth After Acute X-ray Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):5–9. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-68-4-5-9

Введение

Лучевая терапия на сегодняшний день является одним из основных способов лечения злокачественных новообразований, целью которой является достижение локального поражения опухоли с последующим предотвращением инвазии и появления метастазов. Однако наличие радиорезистентных клеток в гетерогенной опухолевой ткани остается одной из важнейших проблем в радиотерапии и химиолучевой терапии [1]. Гетерогенность популяции опухолевых клеток является результатом клонального разнообразия и может проявляться в неоднородности генетического и эпигенетического статусов, экспрессии генов и белков, морфологических и функциональных признаков (в том числе по чувствительности к радиационным и химическим воздействиям) [2, 3]. Вероятно, такое разнообразие является источником адаптации опухоли к меняющимся условиям микроокружения и изменения ее злокачественного потенциала, что приводит к возникновению клеточных клонов, различающихся не детерминированным набором признаков [4, 5].

В настоящее время особое внимание уделяют изучению особых опухолевых клеток, сходных со стволовыми клетками нормальных тканей по ряду функциональных и молекулярно-биологических особенностей [6, 7]. Эти клетки, получившие в литературе название опухолевых стволовых клеток (ОСК), обладают аномальной резистентностью к радиационным и химическим воздействиям [8, 9]. Предполагается, что именно ОСК отвечают за метастазирование злокачественных новообразований и посттерапевтические рецидивы [10].

Таким образом, гетерогенность опухолевых клеток во многом определяет эффективность лечения злокачественных новообразований и выяснение молекулярно-клеточных механизмов формирования их радиорезистентности не теряет своей актуальности уже многие годы.

Цель исследования – оценка эффективности репарации двунитевых разрывов (ДР) ДНК, пролиферативной активности и выхода цитогенетических нарушений в опухолевых клетках человека линии HeLa, выживших и давших устойчивый рост после острого облучения в дозе 15 Гр. Для этого были поставлены следующие задачи:

1. Получить жизнеспособные клоны клеток линии HeLa после острого рентгеновского облучения в дозе 15 Гр (HeLaRR);
2. Сравнить количественный выход остаточных фокусов белка-маркера ДР ДНК – γ H2AX и микроядер (МЯ) в клетках HeLa и HeLaRR после тестового облучения рентгеновским излучением в дозах 5 и 10 Гр;
3. Сравнить пролиферативную активность клеток HeLa и HeLaRR.

Материал и методы

Культура клеток и условия облучения

В работе использовали линию опухолевых клеток человека HeLa (карцинома шейки матки). Клетки культивировали в среде DMEM/F12 (Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (FBS, Thermo Fisher Scientific, США) и антибиотика пенициллин-стрептомицин (ООО НПП «ПанЭко», Россия) в стандартных условиях CO₂-инкубатора (37 °C, 5 % CO₂) со сменой среды один раз в три дня. При достижении 75–80 % конfluence, клетки снимали с пластика ферментативным путем. Облучение клеток проводили на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 0,85 Гр/мин, напряжении 200 кВ, суммарном токе трубок 10 мА, фильтре 1,5 мм Al. Для получения клонов выживших клеток (HeLaRR), после острого облучения в дозе 15 Гр культуры клеток инкубировали в стандартных условиях CO₂-инкубатора (37 °C, 5 % CO₂) в течение нескольких недель до получения хорошо пролиферирующих клеток.

Иммуноцитохимический анализ остаточных фокусов γ H2AX

Для проведения анализа перед проведением экспонирования клетки пассировали на стерильные покровные стекла (18×18 мм, Thermo Fisher Scientific, США) в чашках Петри (d=35 мм, Corning, США) в 500 мкл клеточной суспензии из расчета 10×10⁴ кл/мл. Инкубация перед облучением проводилась в стандартных условиях CO₂-инкубатора (37 °C, 5 % CO₂). Спустя 24 часа после облучения клетки на покровных стеклах фиксировали 4 % раствором параформальдегида в фосфатно-солевом буфере (pH 6,9) в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего дважды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7,4). Пермеабилizировали 0,3 % Тритон-X100 в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 2 % бычьего сывороточного альбумина для блокирования неспецифического связывания. Слайды инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре с первичными антителами (кроличьи моноклональные антитела к белку γ H2AX (Merck-Millipore, США) в разведении 1/200) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина. Затем слайды дважды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7,4), содержащем 0,1 % бычьего сывороточного альбумина, и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 1 ч со вторичными антителами IgG (H+L), конъюгированными с флуорохромами (антитела козы к белкам кролика, конъюгированные с Rhodamine (Merck-Millipore, США), в разведении 1/400) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего

сывороточного альбумина. Для окраски ДНК и предотвращения фотоблещивания использовали содержащую DAPI препятствующую фотоблещиванию среду ProLong Gold (Life Technologies, США). Визуализацию, документирование и обработку иммуноцитохимических микроизображений осуществляли на люминесцентном микроскопе Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония), оснащенным видеокамерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия) с использованием наборов светофильтров UV-2E/C (340–380 нм возбуждение и 435–485 нм эмиссия) и Y-2E/C (540–580 нм возбуждение и 600–660 нм эмиссия). Анализировали не менее 200 клеток на экспериментальную группу. Подсчет количества фокусов выполняли с использованием программы DAFI (<https://github.com/varnivey/darfi>).

Цитогенетический анализ

Анализ уровня микроядер (МЯ) в цитокинез-блокированных клетках проводили в соответствии с методикой и рекомендациями [11]. После облучения клетки инкубировали в полной среде, содержащей цитохалазин-Б (Sigma, США) в концентрации 3 мкг/мл в течение 22–23 ч для блокировки цитокинеза и получения двуядерных клеток. После этого клетки снимали с флаконов ферментативно, инкубировали в гипотоническом растворе KCl (0,75 mM) при 37 °C в течение 15 мин и фиксировали в холодном растворе метанол-уксусной кислоты в соотношении 3:1. Далее получали препараты, которые окрашивали акридиновым оранжевым. Подсчет МЯ осуществляли на люминесцентном микроскопе Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония), оснащенным видеокамерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия). В каждой группе анализировали не менее 1000 цитокинез-блокированных двуядерных клеток, причем учитывали наличие одного, двух, трех и более трех МЯ на клетку.

Кривые роста

Для сравнительной оценки времени удвоения клеточной популяции облученных и необлученных опухолевых клеток проводили количественный анализ кривых роста в течение 5 сут. Для этого клетки каждой экспериментальной группы высаживали в культуральные флаконы с площадью роста 25 см² в концентрации 100×10³ клеток на флакон. Спустя 24 ч и в последующие 5 сут клетки переводили в суспензию ферментативным путем и подсчитывали в камере Горяева ежедневно 2 раза в день с интервалом в 6 ч. На основании полученных данных строили кривые роста клеточной популяции.

Проточная цитометрия

Клетки на стадии экспоненциального роста снимали с культуральных флаконов ферментативным путем. Суспензию клеток в количестве 1×10⁶ на экспериментальную группу ресуспендировали в холодном фосфатно-солевом буфере. Далее клетки фиксировали в 70 % ледяном этаноле и хранили при –20 °C до выполнения анализа. Для проведения анализа клетки дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере (рН 7,4) и ресуспендировали в растворе, содержащем пропилий йодид (0,5 мг/мл) и РНК-азу, затем инкубировали при 37 °C в течение 30 мин. Клетки анализировали на проточном цитометре BD FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA, США). Для каждого образца было зарегистрировано в общей сложности 50 тыс событий и проанализировано процентное содержание клеток в различных фазах клеточного цикла с использованием программного обеспечения BD CellQuest Pro 5.1 (Becton Dickinson, San Jose, CA, США).

Статистический анализ

Статистическую обработку осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2019 и Statistica 10,0.

Все количественные показатели исследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок и критерия Колмогорова–Смирнова. Различия сравниваемых результатов ($M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое, m – погрешность среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований были получены клетки, выжившие после острого рентгеновского облучения в дозе 15 Гр (сублиния HeLaRR). После их культивирования в течение 20 сут, клетки подвергали тестовому рентгеновскому облучению в дозах 5 и 10 Гр. Оценивали количество остаточных (спустя 24 ч после облучения) фокусов γ H2AX, число МЯ в цитохалазин-Б цитокинез-блокированных двуядерных клетках, а также время удвоения на основе кривых роста популяций клеток линий HeLa и HeLaRR без дополнительного облучения.

Выявлено значительное снижение количества остаточных фокусов γ H2AX в клетках линии HeLaRR после тестового облучения в дозах 5 и 10 Гр по сравнению с линией HeLa (рис. 1). Регрессия зависимости количества остаточных фокусов от дозы рентгеновского излучения для обеих линий описывается линейной функцией: для линии HeLa $y = 2,21x + 2,79$ ($R^2 = 0,99$), для линии HeLaRR $y = 0,76x + 1,00$ ($R^2 = 0,99$). Наблюдаемые различия, полагаем, связаны с более эффективной репарацией ДР ДНК в клетках, выживших и давших устойчивый рост после острого облучения в дозе 15 Гр. Известно, что остаточные фокусы белков репарации ДР ДНК могут присутствовать в течение длительного времени (более 24 ч) после своего образования и, по всей видимости, представляют собой сайты как нерепарируемых, так и медленно репарируемых повреждений ДНК [12–14]. Показано, что количество остаточных фокусов γ H2AX тесно ассоциировано с клеточной гибелью и цитогенетическими нарушениями [15, 16]. Кроме того, существуют экспериментальные доказательства, что фокусы γ H2AX способны передаваться следующему клеточному поколению через митоз и служить своеобразным индикатором накопления генетических нарушений [17].

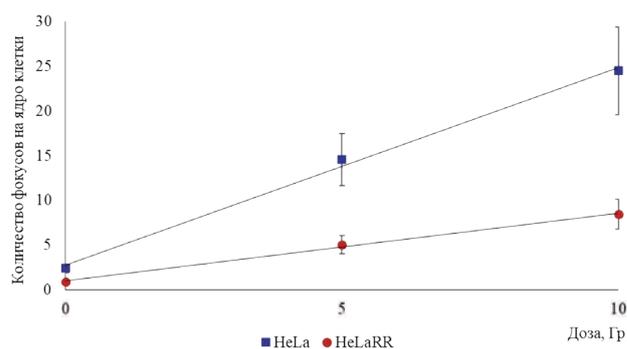


Рис. 1. Зависимости количества остаточных фокусов γ H2AX от дозы рентгеновского излучения в клетках HeLa и HeLaRR

Fig. 1. Dependence of the residual γ H2AX foci number of X-ray dose in HeLa and HeLaRR cells

Количественный анализ выхода МЯ в клетках линий HeLa и HeLaRR после тестового дополнительного рентгеновского облучения в дозах 5 и 10 Гр показал, что в клетках, выживших после облучения в дозе 15 Гр (HeLaRR) и дополнительно облученных в дозах 5 и 10 Гр, количество МЯ статистически значимо ниже по сравнению с клетками HeLa (рис. 2). Фоновое количе-

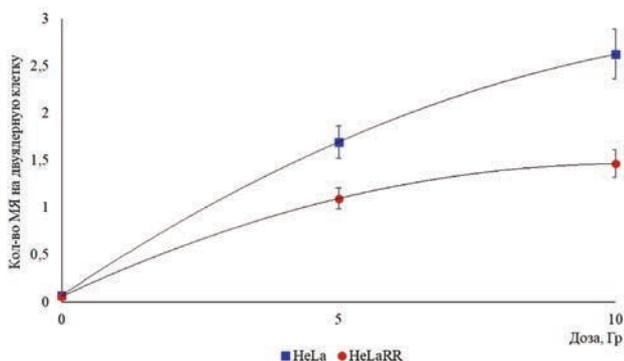


Рис. 2. Зависимости среднего количества МЯ от дозы рентгеновского излучения в цитохалазин-В блокированных двуядерных клетках HeLa и HeLaRR

Fig. 2. Dependence of the MN mean number of the X-ray dose in cytochalasin-B blocked binucleated HeLa and HeLaRR cells

ство МЯ в обеих клеточных линиях статически не различалось. Среднее количество МЯ на одну двуядерную клетку от дозы облучения имеет регрессионную полиномиальную зависимость для всех экспериментальных групп: $y = -0,01x^2 + 0,39x + 0,07$ ($R^2 = 1$, HeLa) и $y = -0,01x^2 + 0,27x + 0,06$ ($R^2 = 1$, HeLaRR). Кроме среднего количества МЯ на клетку, были получены данные по их количественному распределению, а именно, было подсчитано количество клеток без МЯ и содержащих одно, два, три и более трех МЯ (рис. 3). Не было выявлено различий по этому показателю в клетках обеих линий без тестового облучения (рис. 3, А). После тестового облучения в дозах 5 и 10 Гр в клетках линии HeLaRR выявлено статистически значимое увеличение количества клеток без МЯ и снижение количества клеток с более, чем тремя МЯ (рис. 3Б, В). После тестового облучения в дозе 5 Гр у этой же линии выявлено снижение клеток с одним МЯ, а после облучения в дозе 10 Гр их увеличение (рис. 3Б, В), где различия были статистически достоверны. В целом, в выживших клетках после острого рентгеновского облучения в дозе 15 Гр и испытавших дополнительное радиационное воздействие в дозах 5 и 10 Гр показано снижение выхода как остаточных фокусов репарации ДР ДНК, так и МЯ. Полагают, что снижение количества МЯ после воздействия ионизирующего излучения характерно для радиорезистентных клонов опухолевых клеток, однако в некоторых исследованиях это утверждение подвергают сомнению и эффекты зависят от клеточной линии [18, 19].

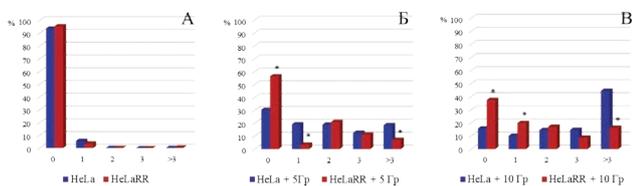


Рис. 3. Распределение клеток HeLa и HeLaRR по количеству МЯ (ось абсцисс) без тестирующего облучения (А) и после тестирующего облучения в дозах 5 Гр (Б) и 10 Гр (В)

Fig. 3. Distribution of HeLa and HeLaRR cells by the MN number (abscissa axis) without test irradiation (A) and after testing irradiation at doses of 5 Gy (B) and 10 Gy (B)

Также нами был проведен тест на клоногенную способность линий HeLa и HeLaRR после тестового облучения рентгеновским излучением в поглощенных дозах 5 и 10 Гр, однако значимых различий выявлено не было. По всей видимости, результаты свидетельствуют о селекции

клеток с более высокой репаративной способностью после радиационного воздействия в высоких дозах, которые в дальнейшем при культивировании формируют исходную гетерогенную популяцию, имеющую клоногенный потенциал предварительно необлученных клеток.

Для сравнительной оценки пролиферативной активности необлученных и выживших после острого облучения в поглощенной дозе 15 Гр клеток, нами была проведена оценка времени удвоения клеточной популяции на основе кривых роста (рис. 4). Выявлено значительное уменьшение этого показателя для клеток линии HeLaRR. Время удвоения популяции необлученных клеток, находящихся на стадии экспоненциального роста, составило ~18 ч, тогда как для клеток линии HeLaRR ~42 ч. Полагая, что снижение пролиферативной активности связано с задержками в сверочных точках клеточного цикла, был проведен анализ распределения клеток обеих экспериментальных групп по стадиям клеточного цикла. Показано, что в выжившей после острого рентгеновского облучения в поглощенной дозе 15 Гр популяции клеток значительно возрастает доля клеток, находящихся на стадии G₂/M клеточного цикла (рис. 5). Именно в этой сверочной точке клеточного цикла клетка не приступает к делению, пока поврежденная или неполностью отрепарированная молекула ДНК не будет полностью восстановлена. В случае неуспешного восстановления от повреждений и дальнейшего деления запускается механизм клеточной гибели. Аналогичные результаты были получены Liu С. и соавт. ранее на некоторых линиях опухолевых клеток [20], причем доля клеток в G₂/M стадии клеточного цикла растет со временем после облучения и зависит от клеточной линии. Авторы утверждают, что это является индикатором повышения радиорезистентности.

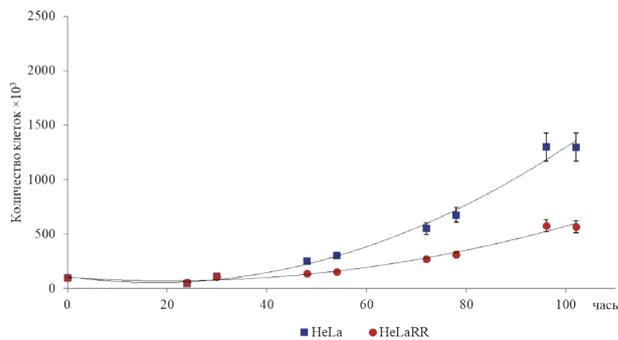


Рис. 4. Кривые роста клеток линий HeLa и HeLaRR

Fig. 4. Growing curves of HeLa and HeLaRR cell lines

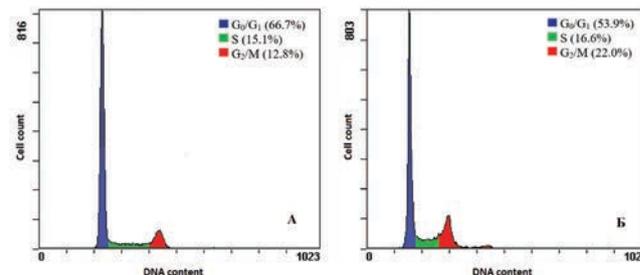


Рис. 5. Данные проточной цитометрии по распределению экспоненциально растущих клеток линий HeLa (А) и HeLaRR (Б) по стадиям клеточного цикла

Fig. 5. Flow cytometry data on cell cycle stages distribution in exponentially growing HeLa (A) and HeLaRR (B) cell lines

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлено, что острое облучение в высокой дозе ведет к селекции клеток с более высокой репаративной способностью, что подтверждается более низким выходом остаточных фокусов репарации ДР ДНК и МЯ по-

сле тестового облучения в дозах 5 и 10 Гр. У выживших и давших устойчивый рост после острого облучения в дозе 15 Гр клеток отмечено снижение пролиферативной активности и изменение распределения по фазам клеточного цикла.

REFERENCES

- Dean M., Fojo T., Bates S.. Tumour Stem Cells and Drug Resistance. *Nat. Rev. Cancer.* 2005;5;4:275-284.
- Alhaddad L., Pustovalova M., Blokhina T., Chuprov-Netochin R., Osipov A.N., Leonov S. IR-Surviving NSCLC Cells Exhibit Different Patterns of Molecular and Cellular Reactions Relating to the Multifraction Irradiation Regimen and p53-Family Proteins Expression. *Cancers.* 2021;13;11:2669.
- Pustovalova M., Alhaddad L., Smetanina N., Chigasova A., Blokhina T., Chuprov-Netochin R., et al. The p53-53BP1-Related Survival of A549 and H1299 Human Lung Cancer Cells after Multifractionated Radiotherapy Demonstrated Different Response to Additional Acute X-ray Exposure. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21;9:3342.
- Almendro V., Marusyk A., Polyak K. Cellular Heterogeneity and Molecular Evolution in Cancer. *Annu. Rev. Pathol.* 2013;8:277-302.
- De Sousa E.M.F., Vermeulen L., Fessler E., Medema J.P. Cancer Heterogeneity-a Multifaceted View. *EMBO Rep.* 2013;14;8:686-695.
- Butof R., Dubrovskaya A., Baumann M.. Clinical Perspectives of Cancer Stem Cell Research in Radiation Oncology. *Radiother Oncol.* 2013;108;3:388-396.
- Peitzsch C., Kurth I., Kunz-Schughart L., Baumann M., Dubrovskaya A.. Discovery of the Cancer Stem Cell Related Determinants of Radioresistance. *Radiother Oncol.* 2013;108;3:378-387.
- Krause M., Dubrovskaya A., Linge A., Baumann M. Cancer Stem Cells: Radioresistance, Prediction of Radiotherapy Outcome and Specific Targets for Combined Treatments. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2017;109:63-73.
- Pustovalova M., Alhaddad L., Blokhina T., Smetanina N., Chigasova A., Chuprov-Netochin R., et al. The CD44^{high} Subpopulation of Multifraction Irradiation-Surviving NSCLC Cells Exhibits Partial EMT-Program Activation and DNA Damage Response Depending on Their p53 Status. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22;5:2369.
- Peitzsch C., Tyutyunnykova A., Pantel K., Dubrovskaya A. Cancer Stem Cells: The Root of Tumor Recurrence and Metastases. *Semin Cancer Biol.* 2017;44:10-24.
- International Atomic Energy Agency. *Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment: a Manual.* Vienna, International Atomic Energy Agency, 2001. 127 p.
- Siddiqui M.S., Francois M., Fenech M.F., Leifert W.R. Persistent GammaH2AX: A Promising Molecular Marker of DNA Damage and Aging. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2015;766:1-19.
- Sorokin M., Kholodenko R., Grekhova A., Suntsova M., Pustovalova M., Vorobyeva N., et al. Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors May be Linked with the Decreased Sensitivity to X-Ray Irradiation. *Oncotarget.* 2017;9;4:5111-5124.
- Babayana N., Vorobyeva N., Grigoryan B., Grekhova A., Pustovalova M., Rodneva S., et al. Low Repair Capacity of DNA Double-Strand Breaks Induced by Laser-Driven Ultrashort Electron Beams in Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21;24:9488.
- Ban ath J.P., Klovov D., MacPhail S.H., Banuelos C.A., Olive P.L. Residual γ H2AX Foci as an Indication of Lethal DNA Lesions. *BMC Cancer.* 2010;10;1.
- Raavi V., Perumal V., Paul S.F.D. Potential Application of γ -H2AX as a Biodosimetry Tool for Radiation Triage. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research.* 2021;787:108350.
- Vaurijoux A., Voisin P., Freneau A., Barquinero J.F., Gruel G. Transmission of Persistent Ionizing Radiation-Induced Foci Through Cell Division in Human Primary Cells. *Mutat Res.* 2017;797-799:15-25.
- Akudugu J.M., Theron T., Serafin A.M., Bohm L. Influence of DNA Double-Strand Break Rejoining on Clonogenic Survival and Micronucleus Yield in Human Cell Lines. *Int. J. Radiat. Biol.* 2004;80;2:93-104.
- Akudugu J.M., Bohm L. Micronuclei and Apoptosis in Glioma and Neuroblastoma Cell Lines and Role of Other Lesions in the Reconstruction of Cellular Radiosensitivity. *Radiat Environ Biophys.* 2001;40;4:295-300.
- Liu C., Nie J., Wang R., Mao W. The Cell Cycle G2/M Block Is an Indicator of Cellular Radiosensitivity. *Dose-Response.* 2019;17;4:155932581989100.

Конфликт интересов. Все авторы внесли одинаковый вклад в концепцию, дизайн, проведение, обработку данных исследования и создание текста статьи.

Финансирование. Работа была выполнена по ГЗ НИР «Разработка подходов к снижению радиорезистентности опухолевых стволовых клеток», номер ЕГИСУ НИОКТР АААА-А19-119122000097-6.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

Conflict of interest. All authors made the same contribution to the conception, design, conduction, data analysis of the investigation and the creation of the text of the article.

Financing. The work was conducted by the research state task «Development of approaches to reduce the radioresistance of tumor stem cells» (АААА-А19-119122000097-6).

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

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

Д.С. Ослина, В.Л. Рыбкина, Т.В. Азизова
**ПЕРЕДАЧА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ
ГЕНОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ
ОТ ОБЛУЧЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ ПОТОМКАМ**

Южно-Уральский институт биофизики, Россия, Челябинская область, Озерск

Контактное лицо: Ослина Дарья Сергеевна, e-mail: clinic@subi.su, oslina@subi.su

РЕФЕРАТ

Рассмотрен вопрос о передаче радиационно-индуцированной геномной нестабильности от облученных родителей их потомкам. Представлены результаты экспериментов на облученных животных и исследований геномной нестабильности у потомков людей, подвергшихся облучению во время радиационных аварий, профессиональной деятельности или терапевтического облучения. Исследования позволили выявить нарушения, свидетельствующие о передаче генетической нестабильности от облученных родителей потомкам на клеточном, хромосомном и молекулярно-генетическом уровне. Рассмотрены возможные механизмы передачи геномной нестабильности в ряду поколений. Ионизирующее излучение в высоких дозах может вызывать повреждения ДНК, изменения паттернов метилирования и экспрессии малых РНК у облученных животных и их потомков, что приводит к накоплению мутаций, геномным перестановкам и дестабилизации генома. Наиболее вероятным кандидатом на роль переносчика трансгенерационной информации являются малые РНК (miRNA, piRNA, nsRNA), которые могут связываться с определенными генами-мишенями и вносить изменения в структуру хроматина, влияя на экспрессию соответствующих генов.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, трансгенерационные эффекты, ионизирующее излучение, генетические эффекты, эпигенетические эффекты, метилирование, гистоны, некодирующие РНК

Для цитирования: Ослина Д.С., Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Передача радиационно-индуцированной геномной нестабильности от облученных родителей потомкам // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 10–18. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-10-18

Transmission of Radiation-Induced Genome Instability from Irradiated Parents to their Offspring

D.S. Oslina, V.L. Rybkina, T.V. Azizova

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia

Contact person: Oslina Darja Sergeevna, e-mail: clinic@subi.su, oslina@subi.su

ABSTRACT

Numerous studies allow to suppose a transmission of radiation-induced genome instability from irradiated parents to their offspring on cell, chromosome and molecular genetic level. This review focuses on transmission of radiation-induced genome instability from irradiated parents to their offspring. Data of genome instability in animal experiments and in offspring of occupationally exposed human or human exposed in a radiation accident, and in offspring of parents exposed to radiotherapy are reviewed. The possible mechanisms of lineage transmission of genome instability are discussed. High dose irradiation can lead to DNA damage, changes in methylation patterns and miRNAs expression in parents and their offspring and result in mutations, chromosome aberration and destabilization of genome. Non-coding RNAs (miRNA, piRNA, nsRNA) are supposed to contribute to transgenerational effects, since they can target genes, change chromatin structure and dysregulate gene expression.

Keywords: ionizing radiation, transgenerational effects, genetic effects, epigenetic effects

For citation: Oslina DS, Rybkina VL, Azizova TV. Transmission of Radiation-Induced Genome Instability from Irradiated Parents to their Offspring. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):10-18. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-10-18

Введение

Под радиационно-индуцированной нестабильностью генома подразумевают радиобиологический феномен, проявляющийся в том, что у необлученного потомства клеток, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, могут массово возникать *de novo* абберации хромосом и генетические мутации. Этот феномен был продемонстрирован в различных клеточных культурах (в эпителиальных клетках молочной железы человека и мыши, в культуре фибробластов, костного мозга, лимфобластных клетках и др.) и при различных видах излучения. Считается, что ионизирующее излучение дестабилизирует геном, инициируя каскад генетических событий (например, образование микроядер, повышение уровня точечных мутаций, возникновение небольших делеций/инсерций или довольно крупных перестановок), которые могут сохраняться в клеточной популяции в

течение длительного времени [1–3]. Ряд авторов, однако, предполагает, что радиационно-индуцированная генетическая нестабильность, вероятнее всего, возникает в культурах опухолевых или иммортализованных клеток, либо полученных от животных, имеющих предрасположенность к радиационно-индуцированным ракам. Такие клетки не могут считаться нормальными, и возможно, имеют некую предрасположенность к генетической нестабильности [4]. Также нестабильность генома может быть вызвана и другими факторами внешней среды – ультрафиолетовым излучением, химическими реагентами, электромагнитным излучением, и поэтому данная клеточная реакция не является специфичной только для ионизирующего излучения [5].

Несмотря на то, что с генетической нестабильностью связывают такие явления как мутагенез, канцерогенез и преждевременное старение, некоторые авторы предпола-

гают, что это явление может оказаться необходимым, если не важнейшим, свойством живой природы, благодаря которому возможен эволюционный процесс. В общебиологическом смысле, нестабильность генома можно рассматривать как поиск новых вариантов адаптивного генотипа [6].

Вопрос о возможности передачи радиационно-индуцированной генетической нестабильности от облученных родителей необлученным потомкам актуален в радиобиологических исследованиях уже несколько десятилетий. Экспериментальные исследования на лабораторных животных, преимущественно на грызунах, продемонстрировали, что, по крайней мере, при высоких дозах облучения (более 1 Гр), в соматических клетках потомков облученных отцов наблюдаются как генетические, так и эпигенетические эффекты, которые нельзя объяснить наследованием простых мутаций по отцовской линии [7]. Выявление же трансгенерационных эффектов у человека сопряжено с определенными трудностями методического характера, в частности, с невозможностью сформировать полностью контролируемые однородные группы с точной дозиметрией, как это происходит в экспериментальных исследованиях на животных. Вероятнее всего, трансгенерационные эффекты имеют и временные ограничения, то есть могут проявляться только в том случае, когда родители были облучены незадолго до зачатия, а это достаточно редкое событие для человека [7]. Возможно, именно в этом кроется причина того, что до настоящего времени отсутствуют однозначные аргументы в пользу возникновения трансгенерационных эффектов у потомков людей, подвергшихся профессиональному облучению, острому облучению во время атомных бомбардировок, аварийных ситуаций или лучевой терапии. Какое-либо влияние облучения родителей на здоровье потомков на настоящий момент пока не доказано [8, 9]. Тем не менее, исследования трансгенерационных эффектов у человека вряд ли потеряют актуальность до тех пор, пока не будет получен однозначный ответ на вопрос, возникают ли наследуемые эффекты вследствие воздействия ионизирующего облучения, и как они сказываются на здоровье потомков.

1. Изучение трансгенерационной геномной нестабильности в эксперименте

Генетические и радиобиологические исследования, охватывающие несколько человеческих поколений, редко бывают возможны, поскольку данные о дедах и прадедах, как правило, неполные, а для изучения всего трех поколений необходимо не менее пятидесяти лет наблюдения. Еще чаще исследователи сталкиваются с проблемами этического свойства. В противовес этому, экспериментальные исследования на животных, которые содержатся в стандартных условиях, быстро становятся половозрелыми и быстро размножаются, более просты в исполнении.

В качестве модели при рассмотрении трансгенерационных эффектов у млекопитающих традиционно используются грызуны. Эксперименты на грызунах позволили выявить нарушения, свидетельствующие о передаче генетической нестабильности от облученных родителей потомкам на клеточном (нарушение пролиферации или апоптоз), хромосомном (хромосомные аберрации) и молекулярно-генетическом уровне (нарушение экспрессии, полиморфизм, точечные мутации) [10 – 14].

Особенно широкое распространение в исследованиях радиационно-индуцированной генетической нестабильности получил метод изучения полиморфизма минисателлитных фрагментов [11, 12]. Показано, что уровень нестабильности генома в соматических клетках потомков

облученных самок повышается, в отличие от потомков облученных самцов [13], что может быть обусловлено различной радиочувствительностью мужских и женских гамет [14]. Считается, что репарация ДНК мужских гамет затруднена по причине сверхкомпактной укладки генома этих клеток и отсутствия доступа ферментов репарации к поврежденной ДНК в составе хроматина. Интактная же система репарации в ооцитах способна репарировать повреждения ДНК даже в оплодотворившем яйцеклетку поврежденном сперматозоиде [15].

Радиационно-индуцированные мутации в локусе *ESTR* у мышей (некодирующие удлинённые простые тандемные повторы) изучались в значительном количестве работ и при различных условиях (разные дозы и мощности дозы, плотно- и редкоионизирующее излучение, разные стадии сперматогенеза, разные линии мышей) [16, 17]. При облучении поколения F_0 в дозе 0,5 Гр выявлено двух-, трехкратное повышение частоты мутаций в *ESTR*-локусе трех линий мышей (*CBA/H*, *C57BL/6*, *BALB/c*) у необлученных потомков первого и второго поколения, и эти изменения передавались поколениям F_1 и F_2 одинаково по мужской и по женской линии [18].

Трансгенерационные эффекты облучения возможно с успехом изучать, используя в качестве модели беспозвоночных и рыб, например, нематод (*Caenorhabditis elegans*), дафний (*Daphnia magna*), японских оризий (*Oryzias latipes*, японская медака), данио-рерио (*Danio rerio*, зебрафиш) и радужную форель (*Oncorhynchus mykiss*), известных своей плодовитостью и быстрой сменой поколений.

Исследование трансгенерационных эффектов у *C. elegans*, продемонстрировало, что воздействие протонного излучения в дозе 10 Гр приводит к увеличению числа двунигетевых разрывов, индуцирует апоптоз в клетках зародышевой линии, и этот эффект передается потомкам F_1 и F_2 облученных родителей-гермафродитов при участии специфического для зародышевых клеток компонента метилтрансферазы гистонов SET-2 [19].

Показано, что хроническое γ -облучение дафний в малых дозах на протяжении трех поколений приводит к накоплению повреждений ДНК и возрастанию радиочувствительности [20], а острое γ -облучение в дозе 1 и 10 Гр существенно нарушает жизнеспособность дафний и их необлученных потомков первого поколения. Этот эффект сохраняется во втором поколении только у потомков родителей, подвергшихся облучению в дозе 10 Гр [21].

В эксперименте на радужной форели показано, что рентгеновское облучение в дозе 0,5 Гр на ранних стадиях жизни может вызывать трансгенерационные эффекты как минимум у двух последующих поколений [22]. У японской оризии соматические мутации в родительских аллелях могут возникать в эмбриогенезе у эмбрионов поколения F_1 , если гонады их отцов были подвергнуты γ -облучению на стадии сперматозоидов/поздних сперматид (доза облучения 4,75 Гр на все тело) [23]. Радиационно-индуцированные зародышевые мутации в девяти минисателлитных локусах были изучены у потомства 16 пар японской оризии, полученного до и после острого γ -облучения родителей в дозе 0,1, 0,5, 2,5 или 5 Гр. Частота зародышевых мутаций после облучения в дозе 0,1, 0,5 и 5 Гр увеличивалась, по крайней мере, в одной семье [24]. Облучение данио рерио (53 и 8,7 мГр/ч в течение 27 дней, суммарная доза 31 и 5,2 Гр) приводит к генерализованному оксидативному стрессу и нестабильности генома как у облученных, так и у необлученных потомков. В частности, наблюдается образование реактивных форм кислорода, перекисное окисление липидов, эффект сви-

детеля и повреждение ДНК (двунитевые разрывы) [25]. Нарушение экспрессии генов у потомков родителей, подвергавшихся хроническому γ -облучению (53 мГр/ч, 27 дней, накопленная доза 31 Гр), приводит к гибели эмбрионов на стадии поздней гаструлы. У эмбрионов, вновь полученных от тех же родителей уже через год после облучения, было выявлено нарушение экспрессии в 67,7 % генов, в частности, в генах гистоновых метилаз, деметилаз и деацетилаз [26].

2. Исследования трансгенерационной нестабильности генома у человека

Результаты исследования заболеваемости детей лейкозом и неходжкинской лимфомой в Селлафилде привлекли внимание многих исследователей к вопросу о том, действительно ли профессиональное облучение родителей влияет на их потомков [27]. В качестве возможного маркера радиационно-индуцированной нестабильности предлагалось использовать мутации минисателлитов – повторяющихся некодирующих фрагментов ДНК длиной до 100 п.н. Дуброва с соавт. в белорусской когорте ликвидаторов радиационной аварии на Чернобыльской атомной станции и когорте лиц, подвергшихся облучению во время ядерных испытаний в Казахстане, показал, что частота минисателлитных мутаций у этих людей повышена [28]. Однако Livshits et al, Kiuru et al, и Furitsu et al., не обнаружили статистически значимых изменений в тех же локусах [29 – 31]. Обследование лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии, не выявило увеличения частоты мутаций в клетках зародышевых линий в гипервариабильных минисателлитных локусах [32].

Повышение уровня полиморфизма микросателлит-ассоциированных повторов ДНК клеток периферической крови было выявлено у потомков работников ПО «Маяк», подвергшихся облучению в суммарной прекоцептивной дозе выше 2 Гр [33].

Rees et al изучали минисателлитные мутации в восьми наиболее изученных гипервариабильных локусах у пациентов, перенесших рак в детском и подростковом возрасте, и прошедших лучевую терапию (средняя поглощенная доза в гонадах отцов – 0,29 Гр, матерей – 0,71 Гр; некоторые пациенты также перенесли химиотерапию). В исследование были включены также их супруги и дети, причем супруги, не болевшие раком, выступали в качестве контроля. Статистически значимых отличий между потомками облученных и необлученных родителей не выявлено [34].

Изучение хромосомной нестабильности у пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) показало, что частота дицентриков в этой группе была статистически значимо выше, что обусловлено лучевой терапией. Число хроматидных aberrаций и хромосомных пробелов (gaps) увеличено не было, хотя именно они ассоциируются с хромосомной нестабильностью [35]. У потомков перенесших радиотерапию пациентов количество всех типов aberrаций было даже статистически значимо меньше по сравнению с контролем [36].

Облучение матки и яичников в суммарной поглощенной дозе более 10 Гр статистически значимо повышало риск неонатальной гибели и мертворождения у потомков родителей, перенесших в детстве различные ЗНО, особенно, если облучению подвергались девочки до начала менархе (в этом случае риски статистически значимо повышались уже при облучении в дозах 1 – 2,49 Гр) [37].

Исследование гиперметилирования промотерных участков генов контроля клеточного цикла RASSF1A, CDKN2A (включая p16/INK4A и p14/ARF) и трансформации ксенобиотиков GSTP1 в лейкоцитах перифериче-

ской крови работников атомной отрасли, ликвидаторов Чернобыльской аварии и жителей загрязненных территорий в отдаленном периоде после облучения, а также у их необлученных потомков, показало, что гиперметилирование промотерного участка, по крайней мере одного из рассмотренных генов, встречалось статистически значимо чаще у облученных лиц по сравнению с контролем. Частота гиперметилирования у потомков облученных родителей не увеличивалась по сравнению с контрольной группой [38].

Очевидно, исследователи пока не пришли к единому мнению о том, возможна ли у человека передача генетической нестабильности от облученных родителей их потомкам. Трансгенерационные генетические эффекты, вероятно, могут сформироваться только в том случае, если облучение произошло незадолго до зачатия, и не оказывают значительного влияния на здоровье человека. Тем не менее, в экспериментах на животных эффекты, которые можно считать трансгенерационными, наблюдаются, по крайней мере при дозах более 1 Гр, и это заставляет уделить более пристальное внимание молекулярным механизмам, которые могли бы объяснить результаты исследований.

3. Предполагаемые механизмы трансгенерационной генетической нестабильности

Физиологические механизмы, которые могут лежать в основе индукции и поддержания генетической нестабильности у потомков облученных родителей, пока недостаточно ясны. В качестве одного из возможных механизмов рассматривают постоянно увеличенный внутриклеточный уровень активных форм кислорода у потомков исходно облученной клеточной популяции. Свободные радикалы кислорода могут повреждать молекулу ДНК, что и приводит к увеличению частоты мутаций. К предполагаемым генетическим механизмам поддержания генетической нестабильности относят также ошибочно репарированные в облученных родительских клетках повреждения ДНК, такие как одноили двунитевые разрывы или делеции большого размера, которые могут дестабилизировать структуру хроматина и передаваться многим поколениям клеток-потомков [39], дефекты разделения хромосом, нарушения сборки веретена деления и нарушения репликации ДНК [40]. Также показано, что с хромосомной нестабильностью коррелирует укорочение или дисфункция теломер, и потеря единственной теломеры способна приводить к транспорту нестабильности от одной хромосомы к другой [40, 41].

Эпигенетический механизм индукции геномной нестабильности предполагает нарушение общей схемы метилирования или ацетилирования ДНК, модификацию гистонов, дефектную регуляцию некоторых микро-РНК и ДНК метилтрансфераз. Эпигенетическая информация может передаваться через мужские и женские половые клетки, однако исследователи предпочитают иметь дело с наследованием по мужской линии, поскольку в этом случае проще отследить изменения [42]. Эпигенетический ландшафт может в значительной степени изменяться под влиянием среды, и приобретенные эпигенетические изменения могут передаваться не только в ходе делений соматических клеток или в ходе гаметогенеза, но, возможно, и от соматических клеток непосредственно в зиготу. В последнем случае предполагается, что эпигенетическая информация неким образом попадает в цитоплазму ооцита, например, с помощью рiРНК или ретротранспозонов, а затем переносится обратно в ядро в ходе последующих делений [43].

3.1. Метилирование ДНК

В настоящее время метилирование ДНК является наиболее изученным эпигенетическим механизмом контроля экспрессии генов. Эту эпигенетическую модификацию осуществляют ДНК-метилтрансферазы (DNMT), которые присоединяют метиловую группу к цитозину в составе CpG динуклеотидов, превращая его в 5 метил-цитозин (5mC). Известно три типа ДНК-метилтрансфераз: DNMT3A, DNMT3B и DNMT3L осуществляют метилирование *de novo* в ходе эмбриогенеза, а DNMT1 обеспечивает сохранение картины метилирования в ходе репликации.

Большая часть цитозиновых оснований в составе CpG динуклеотидов обычно концентрируется в CpG островах – участках длиной порядка 1kbp, ассоциированных с промотерами. Метилирование в промотерных областях делает невозможным присоединение факторов транскрипции к ДНК, и останавливает экспрессию соответствующих генов. Некоторые островки в норме должны оставаться неметилированными, например, островки в промотерных участках генов «домашнего хозяйства». Точная регуляция картины метилирования необходима для деления клетки, сайленсинга генов, нормального эмбрионального развития и поддержания стабильности генома. Для раковых клеток характерно как тотальное гипометилирование генома, так и гиперметилирование промотерных участков генов-онкосупрессоров.

Известно, что прямое облучение нарушает паттерны метилирования в поврежденных клетках: гамма- и рентгеновское облучение приводит к глобальному гипометилированию. Предполагается, что это может быть вторичным эффектом репарации двунитевых разрывов, поскольку ДНК-полимеразы, осуществляющие репарацию, заменяют метилцитозин на цитозин. Нарушение же экспрессии метилтрансфераз и метилсвязывающих белков (MeCP2 и MBD2), которое также наблюдается при облучении, препятствует восстановлению нормальной картины метилирования [44].

Обнаружены тканеспецифические и связанные с полом различия в метилировании промотера p16INKa, а также различия в метилировании промотерных участков p16INKa и MGMT при остром и хроническом облучении в печени и мускулатуре у самцов и самок мышей линии C57/Bl облученных в дозе 0.5 Гр. Предполагается, что при хроническом облучении развитие эпигенетических нарушений, а стало быть и дестабилизации генома, более вероятно, чем при остром [45].

Локальное облучение крыс рентгеновским излучением (в области головы) вызывало гипометилирование в необлученных тканях селезенки уже через 24 часа после воздействия, и указанные изменения сохранялись на протяжении 7 месяцев. Параллельно также в необлученной селезенке наблюдалось снижение экспрессии DNMT3a, DNMT1 и MeCP2, возможно, вследствие активации ретротранспозона LINE1 [46]. Вероятно, именно гипометилирование активирует ретротранспозоны и воздействует на сателлитную ДНК, что дестабилизирует геном. Эта гипотеза, если она верна, может объяснить высокий уровень мутаций в минисателлитах и в ESTR-локусах у потомков облученных родителей.

Идея трансгенерационной передачи картины метилирования весьма привлекательна, однако пока еще сложно предположить, как именно паттерны метилирования могут настолько аккуратно передаваться от родительских клеток к дочерним и в зародышевой линии, особенно учитывая тот факт, что геном эмбриона переживает тотальное деметилирование в процессе развития. Тем не менее, есть данные, указывающие на то, что изредка регуляторные фрагменты ДНК в примордиальных

зародышевых клетках могут избегать тотального деметилирования, также, как и импринтированные гены, что может быть механизмом трансгенерационного эпигенетического наследования [47].

3.2. Модификации гистонов

Метилирование ДНК не происходит само по себе, оно тесно связано с другими эпигенетическими событиями, в частности, с пространсляционными модификациями гистонов – с ацетилизацией, метилированием, фосфорилированием, убиквитинированием, сумоимированием и др. Показано, что индуцированное ионизирующим излучением тотальное деметилирование генома может коррелировать и с нарушением паттернов метилирования хроматина, в частности, с нарушением триметилирования гистона H4 [44]. В ходе посттрансляционных превращений к терминальным гистоновым «хвостам» присоединяются ацетильные, метильные, фосфатные, убиквитиновые или другие группы. Эти модификации обуславливают специфическую структуру хроматина, влияющую на экспрессию соответствующих генов, поскольку могут ограничивать или открывать доступ к ДНК факторам транскрипции, репарации и репликации. Механизмы, лежащие в основе репликации таких структур, раскрыты не полностью, и сложно представить, как определенные модификации гистонов могут оставаться достаточно стабильными для того, чтобы передаваться в ряду поколений, и обеспечивать эпигенетическую память [47]. Известно, что до 99 % гистонов в сперме мыши и до 85 % в сперме человека удаляются и замещаются протаминами, которые обеспечивают более компактную упаковку ДНК в ходе формирования сперматозоидов [48]. В сперматозоидах гистоновые белки, по-видимому, сохраняются только в промотерных участках генов «домашнего хозяйства» и генов-регуляторов онтогенеза, в то время как в ооцитах гистоны сохраняются по всему геному. В последнее время появились факты, которые могут свидетельствовать в пользу того, что модификации гистонов сохраняют эпигенетическую «память» в ряду поколений [42].

Фосфорилирование гистона H2AX (γ H2AX) является, вероятно, наиболее изученной радиационно-индуцированной модификацией. Так называемые фокусы γ H2AX маркируют двунитевые разрывы ДНК, возникающие в различных условиях: физиологические разрывы характерны для нормально развивающейся иммунной клетки, патологические возникают на концевых участках ДНК при дисфункции теломер. Так же γ H2AX задействован в процессе рекомбинации сестринских хроматид – гомологической рекомбинации, подавляющей геномную нестабильность в ходе репликации ДНК и таким образом непосредственно участвующей в опухолевой супрессии [49].

Появление фокусов γ H2AX, необходимых для репарации двойных разрывов ДНК (DSBs), считается характерной реакцией клетки на облучение. У индивидов с низким спонтанным количеством фокусов γ H2AX система репарации радиационно-индуцированных двунитевых разрывов, вероятно, работает менее эффективно и большее число двунитевых разрывов ДНК после воздействия ионизирующего излучения остается unrepaired. Это приводит как к нарушению клеточного деления в части клеток, так и к потере фрагментов хромосом в виде центромеро-негативных микроядер в ходе митоза в клетках, завершивших деление [50].

Возможно, этот механизм задействован и в трансгенерационной нестабильности. В соматических и зародышевых клетках при изучении эффекта свидетеля отмечался повышенный уровень фосфорилированного H2AX, который наблюдался и у потомков облученных отцов [51].

3.3. Некодирующие РНК

Малые некодирующие РНК также являются важным элементом эпигенетической наследственности. В эту группу входят микроРНК (miRNA), некодирующие РНК (ncRNA), piРНК (piwi-interacting RNA), эндогенные малые интерферирующие РНК (endo-siRNA), и циркулярные РНК (circRNAs). МикроРНК, короткие (20–24 bp) одноцепочечные РНК, выступающие как ингибиторы трансляции самых разных генов. МикроРНК транскрибируются на матрице ДНК в различных областях генома (включая тандемные повторы, транспозоны, интроны кодирующих участков), и, в составе РНК-индуцированного сайленсингового комплекса (RISC), способны селективно связываться с определенными мРНК, принимая участие в дифференцировке клеток, пролиферации, апоптозе. Нарушения в работе miRNA отмечаются при различных заболеваниях: при болезни Альцгеймера, аллергии, метаболических синдромах, сердечно-сосудистых заболеваниях и при разных видах рака, в том числе при лейкемии и лимфоме [52]. Известно, что miRNA могут выступать и в качестве онкосупрессоров, и как онкогены, в зависимости от того, с какой мРНК они взаимодействуют [53].

На мышцах линии C57BL/6, облученных в дозе 2,5 Гр рентгеновского излучения, показано, как изменяется экспрессия микроРНК в тимусе и селезенке: значительное повышение экспрессии онкосупрессора miR-38a сопровождалось снижением экспрессии его «целевых» онкогенов NOTCH1, MYC, E2F3 и циклина D1. Снижение же экспрессии miR-7 значительно повышает экспрессию лимфоид-специфической хеликазы LSH, регулирующей метилирование ДНК [53].

Изучение miRNA в соматических клетках почки у необлученных потомков F₁ мышей линии BALB/c (родители облучались *in utero* острым рентгеновским облучением в дозе 1 Гр) выявило статистически значимые нарушения экспрессии, которые вполне могут являться одним из факторов возникновения трансгенерационной геномной нестабильности [54].

На мышцах линии C57BL/6J показано, что рентгеновское облучение самцов-родителей в дозе 2,5 Гр нарушает регуляцию в семействе miR-29 и miR-468 и приводит к снижению экспрессии метилтрансфераз и значительному гипометилированию в локусах LINE1 и SINE B2 у необлученных потомков [55].

piРНК (piwiRNA) — класс малых некодирующих РНК длиной 26–32 bp, которые были обнаружены в комплексе с белками семейства Piwi. Белки Piwi из группы Argonaute экспрессируются почти исключительно в зародышевых клетках. Комплексы Piwi с piРНК необходимы на разных стадиях сперматогенеза и роста эмбриональных стволовых клеток, задействованы в транскрипционном сайленсинге ретротранспозонов и других генетических элементов, и являются перспективным кандидатом в переносчики эпигенетической информации в клетках зародышевой линии [42, 51]. piРНК опосредуют *de novo* метилирование регуляторных областей транспозонов в эмбриональных зародышевых клетках, картина которого затем, вероятно, поддерживается в зародышевых и соматических клетках организма в течение всей жизни. Мутантные DNMT не могут должным образом осуществлять процесс метилирования, но никак не влияют на piРНК-путь; если же piРНК-путь нарушен, DNMT3L теряют способность распознавать регуляторные области и сайленсинг транспозонов становится невозможным [56, 57]. В эксперименте с *C.elegans* было показано, что нарушение развития, вызванное голоданием, сопровождается появлением малых РНК, мишенью которых становятся гены, связанные с метаболизмом, и эти РНК трансгене-

рационно передаются по крайней мере трем поколениям потомков [58]. Предполагается, что подобный механизм реализуется в ходе гипометилирования локуса LINE1 и тотального гипометилирования ДНК у облученных самцов и их потомков, и именно с ним может быть связан с повышенный уровень минисателлитных мутаций и мутаций ESTR у потомков облученных родителей [51, 55].

Эпигенетический путь передачи радиационно-индуцированной нестабильности генома выглядит наиболее перспективным, хотя и недостаточно еще изученным механизмом. Специфика эпигенетического наследования требует известной осторожности при трактовке результатов исследования, и соблюдения принятых в эпигенетике методических подходов. Для того, чтобы установить наличие трансгенерационной изменчивости, передачу признака необходимо исследовать до третьего – четвертого поколения, поскольку в том случае, когда речь идет о воздействии во время беременности, облучению подвергается не только мать, но и ее плод, и гонады плода, т.е. сразу три поколения. Таким образом, наблюдаемые эффекты вероятнее всего будут обусловлены прямым воздействием облучения [47, 59]. Устойчивые эпигенетические модификации в зародышевых клетках могут сформироваться только в критические периоды развития. Эпигенетическое программирование в половых клетках происходит во время миграции примордиальных зародышевых клеток в ходе эмбрионального развития, когда наблюдается тотальное деметилирование генома [59]. Очень важно, чтобы воздействию подвергался только один из родителей, иначе невозможно будет установить, передается эффект по материнской или по отцовской линии.

Чрезмерно высокие дозы, при которых изучают трансгенерационные эффекты во многих исследованиях, как правило, намного превышают те, которым организм подвергается в естественных условиях, то есть такие эксперименты сами по себе не физиологичны, особенно в случае, когда выявляются и исследуются такие тонкие молекулярные механизмы [47]. Очевидно, изучение эффектов низких доз может приблизить исследование к более реалистичному сценарию. Важно отметить, что трансгенерационные эпигенетические эффекты очень часто могут быть обусловлены неучтенными факторами окружающей среды, такими как наличие или отсутствие определенных нутриентов, химические токсиканты, состав культуральной среды (если речь идет о клеточной культуре). Важным может оказаться социальное окружение и то, как родители заботятся о потомстве. Социальная среда может формировать фенотипические изменения, которые эпигенетически наследуются в ряду нескольких поколений, и это необходимо учитывать. То, что можно, пусть и с трудом, систематизировать в эксперименте на животных, может стать непреодолимым в случае, если речь идет о людях [47].

Заключение

На основании большого массива экспериментальных данных можно заключить, что ионизирующее излучение в высоких дозах (более 1 Гр) может вызывать повреждения ДНК, изменения паттернов метилирования и экспрессии малых РНК у облученных животных и их потомков, что приводит к накоплению мутаций, геномным перестановкам и дестабилизации генома. Однако исследования, даже экспериментальные, которые охватывали бы более 2 поколений, встречаются достаточно редко, поэтому, зачастую нет возможности однозначно толковать полученные результаты в пользу трансгенерационной нестабильности, а не наследования мутаций по отцовской или материнской линии. Наиболее вероятным кандидатом на роль переносчика трансгенерационной информации являются

малые РНК (miRNA, piRNA, nsRNA), которые могут связываться с определенными генами-мишенями и вносить изменения в структуру хроматина, влияя на экспрессию соответствующих генов [42, 47, 51]. Однако, поскольку данный механизм еще недостаточно изучен даже в рамках

физиологической нормы, сложно предположить каким образом влияет на него облучение, и насколько может быть велико при этом влияние других факторов внешней среды (электромагнитное или ультрафиолетовое излучение, диета, стресс, вредные привычки и т.д.).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Morgan W.F. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? // *Oncogene*. 2003. No. 22. P. 7094–7099. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206992>
- Morgan W. F., Sowa M. B. Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation // *Mutation Research*. 2007. No. 616. P. 159–164.
- Kovalchuk I., Kovalchuk O. *Genome Stability: From Virus to Human Application*. Academic Press. 2016. 712 pp.
- Dugan L. C., Bedford J. S. Are Chromosomal Instabilities Induced by Exposure of Cultured Normal Human Cells to Low- or High-LET Radiation? // *Radiat. Res.* 2003. Vol. 159. No. 3. P. 301–311.
- Паткин Е. Л., Павлинова Л. И., Софронов Г. А. Влияние экотоксикантов на эмбриогенез и гаметогенез млекопитающих: эпигенетические механизмы // *Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера»*. 2013. Т. 5. № 4. С. 450–472.
- Baverstock K. Why do we need a new paradigm in radiobiology? // *Mutation Research*. 2010. No. 687. P. 3–6. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.003
- Little M. P., Goodhead D. T., Bridges B. A., Bouffler S. D. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents // *Mutation Research*. 2013. No. 753(1). P. 50–67. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001
- Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh Report. Chilton, National Radiological Protection Board; 2002. Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children.
- Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Eighth Report. Chilton, National Radiological Protection Board; 2004. Review of pregnancy outcomes following preconceptional exposure to radiation.
- Slovinská L., Elbertová A., Mišurová E. Transmission of genome damage from irradiated male rats to their progeny // *Mutation Research*. 2004. No. 559. P. 29–37. doi: 10.1016/j.mrgentox.2003.12.005
- Mughal S.K., Myazin A.E., Zhavoronkov L.P., et al. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. No. 7. P. 1–5. doi.org/10.1371/journal.pone.0041300
- Glen C.D., Dubrova Y.E. Exposure to anticancer drugs can result in transgenerational genomic instability in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. No. 109. P. 2984–2988.
- Ломаева М. Г., Васильева Г. В., Фоменко Л. А., и др. Повышенная вариабельность генома в соматических клетках у потомства самок мышей, подвергнутых острому рентгеновскому облучению в прекоцептивный период // *Генетика*. 2011. Т. 47. № 10. С. 1371–1377.
- Ломаева М. Г., Фоменко Л. А., Васильева Г. В., Безлепкин В. Г. Тканеспецифические изменения уровня полиморфизма простых повторов в ДНК потомков разного пола, рожденных от облученных самцов или самок мышей // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2016. Т. 56. № 2. С. 149–155. doi: 10.7868/S0869803116020089
- Нефедов И.Ю., Нефедова И.Ю., Палыга Г.Ф. Актуальные аспекты проблемы генетических последствий облучения млекопитающих / *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2000. Т. 40. № 4. С. 358–372.
- Abouzeid A.H.E., Barber R.C., Dubrova Y.E. The effects of maternal irradiation during adulthood on mutation induction and transgenerational instability in mice // *Mutation Research*. 2012. No. 732. P. 21–25. doi:10.1016/j.mrfmmm.2012.01.003
- Somers C. M. Expanded simple tandem repeat (ESTR) mutation induction in the male germline: lessons learned from lab mice // *Mutation Research*. 2006. No. 598. P. 35–49. doi:10.1016/j.mrfmmm.2006.01.018
- Barber R. C., Hickenbotham P., Hatch T., et al. Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage // *Oncogene*. 2006. No. 25. P. 7336–7342. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209723> (дата обращения 11.12.2019).
- Min H., Sung M., Son M., et al. Transgenerational effects of proton beam irradiation on *Caenorhabditis elegans* germline apoptosis // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017. Vol. 490. No. 3. P. 608–615. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.085> (дата обращения 11.12.2019).
- Parisot F., Bourdineaud J.P., Plaire D., et al. DNA alterations and effects on growth and reproduction in *Daphnia magna* during chronic exposure to gamma radiation over three successive generations // *Aquatic Toxicology*. 2015. No. 163. P. 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.03.002> (дата обращения 11.12.2019).
- Sarapultseva E.I., Dubrova Y.E. The long-term effects of acute exposure to ionising radiation on survival and fertility in *Daphnia magna* // *Environmental Research*. 2016. No. 150. P. 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.046> (дата обращения 11.12.2019).
- Smith R.W., Seymour C.B., Moccia R.D., Mothersill C.E. Irradiation of rainbow trout at early life stages results in transgenerational effects including the induction of a bystander effect in non-irradiated fish // *Environmental Research*. 2016. No. 145. P. 26–38. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.019> (дата обращения 11.12.2019).
- Shimada A., Shima A. Transgenerational genomic instability as revealed by a somatic mutation assay using the medaka fish // *Mutation Research*. 2004. No. 552. P. 119–124. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.06.007> (дата обращения 11.12.2019).
- Tsyusko O., Glenn T., Yi Y., et al. Differential genetic responses to ionizing irradiation in individual families of Japanese medaka // *Mutation Research*. 2011. No. 718. P. 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.11.001> (дата обращения 11.12.2019).
- Hurem S., Gomes T., Brede Dag A., et al. Parental gamma irradiation induces reprotoxic effects accompanied by genomic instability in zebrafish (*Danio rerio*) embryos // *Environmental Research*. 2017. No. 159. P. 564–578. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.053> (дата обращения 11.12.2019).
- Hurem S., Martín L.M., Lindeman L., et al. Parental exposure to gamma radiation causes progressively altered transcriptomes linked to adverse effects in zebrafish offspring // *Environmental Pollution*. 2018. No. 234. P. 855–863. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.023> (дата обращения 11.12.2019).
- Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J., et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria // *BMJ*. 1990. No. 300. P. 423–429. <https://doi.org/10.1136/bmj.300.6722.423>.
- Dubrova Y.E., Bersimbaev R.I., Djansugurova L.B., et al. Nuclear weapons tests and human germline mutation rate // *Science*. 2002. No. 295. P. 1037. <https://doi.org/10.1126/science.1068102>
- Livshits L.A., Malyarchuk S.G., Kravchenko S.A., et al. Children of Chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles // *Radiation Research*. 2001. No. 155. P. 74–80.
- Furitsu K., Ryo H., Yeliseeva K.G., et al. Microsatellite mutations show no increases in the children of the Chernobyl liquidators // *Mutation Research*. 2005. No. 581. P. 69–82.
- Kiuru A., Auvinen A., Luokkamaki M., et al. Hereditary minisatellite mutations among the offspring of Estonian Chernobyl cleanup workers // *Radiation Research*. 2003. No. 159. P. 651–655.
- Kodaira M., Izumi S., Takahashi N., Nakamura N. No evidence of radiation effect on mutation rates at hypervariable minisatellite loci in the germ cells of atomic bomb survivors // *Radiation Research*. 2004. No. 162. P. 350–356.
- Безлепкин В. Г., Кириллова Е. Н., Захарова М. Л., и др. Отдаленные и трансгенерационные молекулярно-генетические

- эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 1. С. 20–32.
34. Rees G.S., Trikik M.Z., Winther J.F., et al. A pilot study examining germline minisatellite mutations in the offspring of Danish childhood and adolescent cancer survivors treated with radiotherapy // *Int. J. Radiat. Biol.* 2006. Vol. 82. No. 3. P. 153–160. <https://dx.doi.org/10.1080%2F09553000600640538> (дата обращения 11.12.2019).
35. Vignard J., Mirey G., Salles B. Ionizing-radiation induced DNA double-strand breaks: A direct and indirect lighting up // *Radiotherapy and Oncology*. 2013. No. 108. P. 362–369. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.013> (дата обращения 11.12.2019).
36. Tawn J.E., Whitehouse C.A., Winther J.F., et al. Chromosome analysis in childhood cancer survivors and their offspring—no evidence for radiotherapy-induced persistent genomic instability // *Mutation Research*. 2005. No. 583. P. 198–206. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.mrgentox.2005.03.007> (дата обращения 11.12.2019).
37. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M., et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2010. No. 376. P. 624–630. [https://dx.doi.org/10.1016%2F0140-6736\(10\)60752-0](https://dx.doi.org/10.1016%2F0140-6736(10)60752-0) (дата обращения 11.12.2019).
38. Kuzmina N.S., Lapteva N.Sh., Rubanovich A.V. Hypermethylation of gene promoters in peripheral blood leukocytes in humans longterm after radiation exposure // *Environmental Research*. 2016. No. 146. P. 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.008> (дата обращения 11.12.2019).
39. Suzuki R., Ojima M., Kodama S., Watanabe M. Delayed activation of DNA damage checkpoint and radiation-induced genomic instability // *Mutat Res*. 2006. Vol. 597. No. 1–2. P. 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.04.024> (дата обращения 11.12.2019).
40. Venkatesan S., Natarajan A.T., Hande M.P. Chromosomal instability—mechanisms and consequences // *Mutation Research*. 2015. No. 793. P. 176–184. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.08.008
41. Sabatier L., Ricoul M., Pottier G. et al. The loss of single telomere can result in instability of multiple chromosomes in a human tumor cell line // *Mol. Cancer Res*. 2005. Vol. 3. No. 3. P. 139–150. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-04-0194> (дата обращения 11.12.2019).
42. Blake G.E.T., Watson E.D. Unravelling the complex mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance // *Current Opinion in Chemical Biology*. 2016. No. 33. P. 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.06.008>
43. Molla-Herman A., Matias N.R. and Huynh J.R. Chromatin modifications regulate germ cell development and transgenerational information relay // *Current Opinion in Insect Science*. 2014. No. 1. P. 10–18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cois.2014.04.002>
44. Pogribny I., Koturbash I., Tryndyak V., et al. Fractionated low-dose radiation exposure leads to accumulation of DNA damage and profound alterations in DNA and histone methylation in the murine thymus // *Mol. Cancer Res*. 2005. No. 3(10). P. 553–561. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-05-0074> (дата обращения 11.12.2019).
45. Kovalchuk O., Burke P., Besplug J., et al. Methylation changes in muscle and liver tissues of male and female mice exposed to acute and chronic low-dose X-ray-irradiation // *Mutation Research*. 2004. No. 548. P. 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.12.016> (дата обращения 11.12.2019).
46. Koturbash I., Boyko A., Rodriguez-Juarez R., et al. Role of epigenetic effectors in maintenance of the long-term persistent bystander effect in spleen in vivo // *Carcinogenesis*. 2007. Vol. 28. No. 8. P. 1831–1838. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm053> (дата обращения 11.12.2019).
47. *Transgenerational Epigenetics* / ed. Tollefsbol T. Academic Press, 2014. 412 pp. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-405944-3.00011-8> (дата обращения 11.12.2019).
48. Niwa O. Indirect mechanisms of radiation induced genomic instability at repeat loci // *International Congress Series*. 2007. No. 1299. P. 135–145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ics.2006.10.008> (дата обращения 11.12.2019).
49. Scully R., Xie A. Double strand break repair functions of histone H2AX // *Mutation Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2013. No. 750 (1–2). P. 5–14. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.mrfmmm.2013.07.007> (дата обращения 11.12.2019).
50. Васильев С. А., Величевская А. И., Вишневская Т. В., и др. Фоновое количество фокусов γ H2AX в клетках человека как фактор индивидуальной радиочувствительности // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2015. Т. 55. № 4. С. 402–410.
51. Merrifield M., Kovalchuk O. Sins of Fathers Through a Scientific Lens: Transgenerational Effects Genome Stability. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803309-8.00034-3> (дата обращения 11.12.2019).
52. Ahmad P., Sana J., Slavik M., et al. MicroRNAs Involvement in Radioresistance of Head and Neck Cancer // *Disease Markers*. 2017. Article ID 8245345. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8245345> (дата обращения 11.12.2019).
53. Ilnytskyu Y., Zemp F.J., Koturbash I., Kovalchuk O. Altered microRNA expression patterns in irradiated hematopoietic tissues suggest a sex-specific protective mechanism // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008. No. 377. P. 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.09.080> (дата обращения 11.12.2019).
54. Barber R.C., Dubrova Y.E., Gant Timothy W. Radiation-induced transgenerational alterations in MicroRNA expression // *Toxicology*. 2011. No. 290. P. 1–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2011.09.053> (дата обращения 11.12.2019).
55. Filkowski J.N., Ilnytskyu Y., Tamminga J., et al. Hypomethylation and genome instability in the germline of exposed parents and their progeny is associated with altered miRNA expression // *Carcinogenesis*. 2010. No. 6. P. 1110–1115. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp300> (дата обращения 11.12.2019).
56. Aravin A.A., Sachidanandam R., Bourc'his D., et al. A piRNA pathway primed by individual transposons is linked to de novo DNA methylation in mice // *Mol. Cell*. 2008. No. 31(6). P. 785–799. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.09.003> (дата обращения 11.12.2019).
57. Thomson T., Lin H. The biogenesis and function of PIWI proteins and piRNAs: progress and prospect // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol*. 2009. No. 25. P. 355–376. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.24.110707.175327> (дата обращения 11.12.2019).
58. Rechavi O., Hourri-Ze'evi L., Anava S., et al. Starvation-Induced Transgenerational Inheritance of Small RNAs in *C. elegans* // *Cell*. 2014. No. 158. P. 277–287. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.020> (дата обращения 11.12.2019).
59. Nelson V.R. and Nadeau J.H. Transgenerational genetic effects // *Epigenomics*. 2010. No. 2(6). P. 797–806. <https://dx.doi.org/10.2217%2Fepi.10.57> (дата обращения 11.12.2019).

REFERENCES

1. Morgan WF. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? *Oncogene*. 2003; 22: 7094–7099.
2. Morgan WF, Sowa MB. Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation. *Mutation Research*. 2007; 616: 159–164.
3. Kovalchuk I, Kovalchuk O. *Genome Stability: From Virus to Human Application*. Academic Press; 2016. 712 pp.
4. Dugan LC, Bedford JS. Are Chromosomal Instabilities Induced by Exposure of Cultured Normal Human Cells to Low- or High-LET Radiation? *Radiat Res*. 2003; 159(3): 301–311.
5. Patkin EL, Pavlinova LI, Sofronov GA. Influence of ecotoxicants on mammalian embryogenesis and gametogenesis: epigenetic mechanisms. *Interdisciplinary scientific and applied journal "Biosphere"*. 2013; 5(4): 450–472.
6. Baverstock K. Why do we need a new paradigm in radiobiology? *Mutation Research*. 2010; 687: 3–6.
7. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutation Research*. 2013; 753(1): 50–67.

8. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh Report. Chilton, National Radiological Protection Board; 2002. Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children.
9. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Eighth Report. Chilton, National Radiological Protection Board; 2004. Review of pregnancy outcomes following preconceptional exposure to radiation.
10. Slovinská L, Elbertová A, Mišurová E. Transmission of genome damage from irradiated male rats to their progeny. *Mutation Research*. 2004; 559: 29–37.
11. Mughal SK, Myazin AE, Zhavoronkov LP, Mughal SK, Myazin AE, Zhavoronkov LP, Rubanovich AV, Dubrova YE. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection. *PLoS One*. 2012; 7(7): 1–5.
12. Glen CD, Dubrova YE. Exposure to anticancer drugs can result in transgenerational genomic instability in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 2984–2988.
13. Lomaeva MG, Vasil'eva GV, Fomenko LA, Antipova VN, Gaziev AI, Bezlepkin VG. Increased Genomic Instability in Somatic Cells of the Progeny of Female Mice Exposed to Acute X-Radiation in the Preconceptional Period. *Rus J Genetics*. 2011; 47(10): 1221.
14. Lomaeva MG, Fomenko LA, Vasil'eva GV, Bezlepkin VG. Tissue-specific Changes in the Polymorphism of Simple Repeats in DNA of the Offspring of Different Sex Born from Irradiated Male or Female Mice. *Radiation biology. Radioecology*. 2016; 56(2): 149–155.
15. Nefedov IY, Nefedova IY, Palyga GF. Actual aspects of the problem of the genetic consequences of mammalian exposure. *Radiation biology. Radioecology*. 2000; 40(4): 358–372.
16. Abouzeid AHE, Barber RC, Dubrova YE. The effects of maternal irradiation during adulthood on mutation induction and transgenerational instability in mice. *Mutation Research*. 2012; 732: 21–25.
17. Somers CM. Expanded simple tandem repeat (ESTR) mutation induction in the male germline: lessons learned from lab mice. *Mutation Research*. 2006; 598: 35–49.
18. Barber RC, Hickenbotham P, Hatch T, Kelly D, Topchiy N, Almeida GM, Jones GD, Johnson GE, Parry JM, Rothkamm K, Dubrova YE. Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. *Oncogene*. 2006; 25: 7336–7342.
19. Min H, Sung M, Son M, Kawasaki I, Shim YH. Transgenerational effects of proton beam irradiation on *Caenorhabditis elegans* germline apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017; 490(3): 608–615.
20. Parisot F, Bourdineaud JP, Plaire D, Adam-Guillermin C, Alonzo F. DNA alterations and effects on growth and reproduction in *Daphnia magna* during chronic exposure to gamma radiation over three successive generations. *Aquatic Toxicology*. 2015; 163: 27–36.
21. Sarapultseva EI, Dubrova YE. The long-term effects of acute exposure to ionising radiation on survival and fertility in *Daphnia magna*. *Environmental Research*. 2016; 150: 138–143.
22. Smith RW, Seymour CB, Moccia RD, Mothersill CE. Irradiation of rainbow trout at early life stages results in trans-generational effects including the induction of a bystander effect in non-irradiated fish. *Environmental Research*. 2016; 145: 26–38.
23. Shimada Atsuko, Shima Akihiro. Transgenerational genomic instability as revealed by a somatic mutation assay using the medaka fish. *Mutation Research*. 2004; 552: 119–124.
24. Tsyusko O, Glenn T, Yi Y, Joice G, Jones K, Aizawa K, Coughlin D, Zimbrick J, Hinton T. Differential genetic responses to ionizing irradiation in individual families of Japanese medaka. *Mutation Research*. 2011; 718: 18–23.
25. Hurem S, Gomes T, Brede DA, Lindbo Hansen E, Mutoloki S, Fernandez C, Mothersill C, Salbu B, Kassaye YA, Olsen AK, Oughton D, Aleström P, Lyche JL. Parental gamma irradiation induces reprotoxic effects accompanied by genomic instability in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environmental Research*. 2017; 159: 564–578.
26. Hurem S, Martín LM, Lindeman L, Brede DA, Salbu B, Lyche JL, Aleström P, Kamstra JH. Parental exposure to gamma radiation causes progressively altered transcriptomes linked to adverse effects in zebrafish offspring. *Environmental Pollution*. 2018; 234: 855–863.
27. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ*. 1990; 300: 423–429.
28. Dubrova YE, Bersimbaev RI, Djansugurova LB, Tankimanova MK, Mamyrbayeva ZZ, Mustonen R, Lindholm C, Hultén M, Salomaa S. Nuclear weapons tests and human germline mutation rate. *Science*. 2002; 295: 1037.
29. Livshits LA, Malyarchuk SG, Kravchenko SA, Lukyanova EM, Antipkin YG, Arabskaya LP, Matsuka GH, Petit E, Giraudeau F, Gourmelon P, Vergnaud G, Le Guen B. Children of Chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles. *Radiation Research*. 2001; 155: 74–80.
30. Furitsu K, Ryo H, Yeliseeva KG, Thuy le TT, Kawabata H, Krupnova EV, Trusova VD, Rzhetsky VA, Nakajima H, Kartel N, Nomura T. Microsatellite mutations show no increases in the children of the Chernobyl liquidators. *Mutation Research*. 2005; 581: 69–82.
31. Kiuru A, Auvinen A, Luokkamaki M, Makkonen K, Veidebaum T, Tekkel M, Rahu M, Hakulinen T, Servomaa K, Rytömaa T, Mustonen R. Hereditary minisatellite mutations among the offspring of Estonian Chernobyl cleanup workers. *Radiation Research*. 2003; 159: 651–655.
32. Kodaira M, Izumi S, Takahashi N, Nakamura N. No evidence of radiation effect on mutation rates at hypervariable minisatellite loci in the germ cells of atomic bomb survivors. *Radiation Research*. 2004; 162: 350–356.
33. Bezlepkin VG, Kirillova EN, Zakharova ML, Pavlova OS, Lomaeva MG, Fomenko LA, Antipova VN, Gaziev AI. Delayed and Transgenerational Molecular and Genetic Effects of Prolonged Influence of Ionizing Radiation in Nuclear Plant Workers. *Radiation biology. Radioecology*. 2011; 51(1): 20–32.
34. Rees GS, Trikik MZ, Winther JF, Tawn EJ, Stovall M, Olsen JH, Rechnitzer C, Schröder H, Guldborg P, Boice JD Jr. A pilot study examining germline minisatellite mutations in the offspring of Danish childhood and adolescent cancer survivors treated with radiotherapy. *Int J Radiat Biol*. 2006; 82(3): 153–160.
35. Vignard J, Mirey G, Salles B. Ionizing-radiation induced DNA double-strand breaks: A direct and indirect lighting up. *Radiation and Oncology*. 2013; 108: 362–369.
36. Tawn EJ, Whitehouse CA, Winther JF, Curwen GB, Rees GS, Stovall M, Olsen JH, Guldborg P, Rechnitzer C, Schröder H, Boice JD Jr. Chromosome analysis in childhood cancer survivors and their offspring – no evidence for radiotherapy-induced persistent genomic instability. *Mutation Research*. 2005; 583: 198–206.
37. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, Mertens AC, Whitton JA, Robison LL, Boice JD Jr. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010; 376: 624–630.
38. Kuzmina NS, Lapteva NSh, Rubanovich AV. Hypermethylation of gene promoters in peripheral blood leukocytes in humans longterm after radiation exposure. *Environmental Research*. 2016; 146: 10–17.
39. Suzuki R, Ojima M, Kodama S, Watanabe M. Delayed activation of DNA damage checkpoint and radiation-induced genomic instability. *Mutat Res*. 2006; 597 (1–2): 73–77.
40. Venkatesan S, Natarajan AT, Hande M. Chromosomal instability—mechanisms and consequences. *Mutation Research*. 2015; 793: 176–184.
41. Sabatier L, Ricoul M, Pottier G, Murnane JP. The loss of single telomere can result in instability of multiple chromosomes in a human tumor cell line. *Mol Cancer Res*. 2005; 3: 139–150.
42. Blake GET, Watson ED. Unravelling the complex mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2016; 33: 101–107.
43. Molla-Herman A, Matias NR, Huynh JR. Chromatin modifications regulate germ cell development and transgenerational information relay. *Current Opinion in Insect Science*. 2014; 1: 10–18.
44. Pogribny I, Koturbash I, Tryndyak V, Hudson D, Stevenson SML, Sedelnikova O, Bonner W, Kovalchuk O. Fractionated

- low-dose radiation exposure leads to accumulation of DNA damage and profound alterations in DNA and histone methylation in the murine thymus. *Mol Cancer Res.* 2005; 3(10): 553–561.
45. Kovalchuk O, Burke P, Besplug J, Slovack M, Filkowski J, Pogribny I. Methylation changes in muscle and liver tissues of male and female mice exposed to acute and chronic low-dose X-ray-irradiation. *Mutation Research.* 2004; 548: 75–84.
46. Koturbash I, Boyko A, Rodriguez-Juarez R, McDonald RJ, Tryndyak VP, Kovalchuk I, Pogribny IP, Kovalchuk O. Role of epigenetic effectors in maintenance of the long-term persistent bystander effect in spleen in vivo. *Carcinogenesis.* 2007; 28(8): 1831–1838.
47. *Transgenerational Epigenetics* / ed. Tollefsbol T. Academic Press, 2014. 412 pp. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-405944-3.00011-8>.
48. Niwa O. Indirect mechanisms of radiation induced genomic instability at repeat loci // *International Congress Series.* 2007; 1299: 135–145.
49. Scully R, Xie A. Double strand break repair functions of histone H2AX. *Mutation Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2013; 750 (1–2):5–14.
50. Vasilyev S, Velichevskaya AI, Vishnevskaya TV, Belenko AA, Gribova O, Plaksin MB, Startseva ZhA, Lebedev I. Background Level of γ H2AX Foci in Human Cells as a Factor of Individual Radiosensitivity. *Radiation biology. Radioecology.* 2015; 55(4): 402–410.
51. Merrifield M, Kovalchuk O. Sins of Fathers Through a Scientific Lens: Transgenerational Effects Genome Stability. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803309-8.00034-3>
52. Ahmad P, Sana J, Slavik M, Slampa P, Smilek P, Slaby O. MicroRNAs Involvement in Radioresistance of Head and Neck Cancer. *Disease Markers.* 2017. Article ID 8245345. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8245345>
53. Ilnytskyi Y, Zemp FJ, Koturbash I, Kovalchuk O. Altered microRNA expression patterns in irradiated hematopoietic tissues suggest a sex-specific protective mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2008; 377: 41–45.
54. Barber RC, Dubrova YE, Gant TW. Radiation-induced transgenerational alterations in MicroRNA expression. *Toxicology.* 2011; 290: 1–46.
55. Filkowski JN, Ilnytskyi Y, Tamminga J, Koturbash I, Golubov A, Bagnyukova T, Pogribny IP, Kovalchuk O. Hypomethylation and genome instability in the germline of exposed parents and their progeny is associated with altered miRNA expression. *Carcinogenesis.* 2010; 6: 1110–1115.
56. Aravin AA, Sachidanandam R, Bourc'his D, Schaefer C, Pezic D, Fejes Toth K, Bestor T, Hannon GJ. A piRNA pathway primed by individual transposons is linked to de novo DNA methylation in mice. *Mol Cell.* 2008; 31(6): 785–799.
57. Thomson T, Lin H. The biogenesis and function of PIWI proteins and piRNAs: progress and prospect. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009; 25: 355–376.
58. Rechavi O, Houry-Ze'evi L, Anava S, Goh WSS, Kerk SY, Hannon GJ, Hobert O. Starvation-Induced Transgenerational Inheritance of Small RNAs in *C. elegans*. *Cell.* 2014; 158: 277–287.
59. Nelson VR, Nadeau JH. Transgenerational genetic effects. *Epigenomics.* 2010; 2(6):797–806.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 15.03.2022. **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: 15.03.2022. **Accepted for publication:** 11.05.2022

Н.Л. Проскурякова, А.В. Симаков, Ю.В. Абрамов

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ УСЛОВИЙ ТРУДА ПРИ РАБОТЕ С ИСТОЧНИКАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Обоснование гигиенических подходов к оценке условий труда персонала при работе с источниками ионизирующего излучения.

Материал и методы: Рассмотрена одна из важнейших составляющих комплекса мероприятий по решению задачи обеспечения радиационной безопасности – проведение специальной оценки условий труда работников (СОУТ), подвергающихся облучению от источников ионизирующего излучения (ИИИ) в процессе производственной деятельности. Затронуты вопросы оценки профессиональных рисков для работников в условиях труда при работе с ИИИ на объектах использования атомной энергии.

Результаты: В настоящее время порядок проведения СОУТ определяется Федеральным законом от 28.12.2013 № 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда» и Методикой проведения специальной оценки условий труда (утв. приказом Минтруда России от 14 ноября 2016 г., № 642н). Установленный порядок проведения СОУТ основывается на гигиенических критериях классификации условий труда, определенных Руководствами Р 2.2.2006-05 и Р 2.6.5.07–2019. Условия труда при работе с источниками ионизирующего излучения, в отличие от воздействия других вредных производственных факторов, характеризуются наличием вредных производственных факторов, не превышающих гигиенические нормативы, а степень вредности условий труда определяется не столько выраженностью проявления у работающих пороговых детерминированных эффектов при облучении отдельных органов, сколько увеличением риска возникновения стохастических беспороговых эффектов.

Заключение: При проведении СОУТ работников, подвергающихся облучению от источников ионизирующего излучения в процессе производственной деятельности, необходимо учитывать следующие отличительные характеристики воздействия ионизирующего излучения:

- в отличие от принципов классификации условий труда, изложенных в Р 2.2.755-99 и Федеральном законе № 426-ФЗ, при работе с ИИИ вредные условия труда характеризуются наличием производственных факторов, не превышающих гигиенические нормативы;
- при работе с источниками ионизирующего излучения степень вредности условий труда определяется не только выраженностью проявления у работающих пороговых детерминированных эффектов, но главным образом, увеличением риска возникновения стохастических беспороговых эффектов;
- корректное проведение СОУТ и оценки условий труда по показателям вредности и опасности при работе с ИИИ являются обязательным условием для количественной оценки профессионального риска работников объектах использования атомной энергии (ОИАЭ).

Ключевые слова: специальная оценка условий труда, гигиенические критерии, радиационная безопасность, ионизирующее излучение, профессиональные риски

Для цитирования: Проскурякова Н.Л., Симаков А.В., Абрамов Ю.В. Гигиенические аспекты специальной оценки условий труда при работе с источниками ионизирующего излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 19–23. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-19-23

Hygienic Aspects of Special Assessment of Working Conditions with Ionizing Radiation Sources

N.L. Proskuryakova, A.V. Simakov, Yu.V. Abramov

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

Contact person: Proskuryakova Natalia Leonidovna, e-mail: nlpros@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Substantiation of hygienic approaches to assessing the working conditions of personnel when working with sources of ionizing radiation.

Material and methods: The article considers one of the most important components of the complex of measures to solve the problem of ensuring radiation safety – conducting a special assessment of the working conditions (SAWC) of workers exposed to radiation from ionizing radiation sources (IRS) in the course of production activities. The issues of assessing occupational risks for workers in working conditions when working with IRS at nuclear energy use facilities are touched upon.

Results: At present, the Procedure for conducting the SAWC is determined by Federal Law No. 426-FZ dated December 28, 2013 «On special assessment of working conditions» and the Methodology for conducting a special assessment of working conditions (approved by the order of the Ministry of Labor of the Russian Federation dated November 14, 2016, No. 642n). The established procedure for carrying out the SAWC is based on the hygienic criteria for the classification of working conditions defined by the Guidelines P 2.2.2006-05 and P 2.6.5.07–2019. Working conditions when working with ionizing radiation sources, unlike the effects of other harmful production factors, are characterized by the presence of harmful production factors that do not exceed hygienic standards, and the degree of harmfulness of working conditions is determined not so much by the severity of threshold deterministic effects in workers when irradiating individual organs, but primarily by an increase in the risk of stochastic non-threshold effects.

Conclusion: When conducting the SAWC of workers exposed to radiation from ionizing radiation sources in the course of production activities, it is necessary to take into account the following distinctive characteristics of the effects of ionizing radiation:

- in contrast to the principles of classification of working conditions set out in P 2.2.755-99 and Federal Law No. 426-FZ, when working with IRS, harmful working conditions are characterized by the presence of production factors that do not exceed hygienic standards;
- when working with ionizing radiation sources, the degree of harmfulness of working conditions is determined not only by the severity of the manifestation of threshold deterministic effects in workers, but mainly by an increase in the risk of stochastic threshold-free effects;
- the correct conduct of the SAWC and assessment of working conditions according to the indicators of harmfulness and danger when working with IRS are a prerequisite for the quantitative assessment of the occupational risk of employees of the nuclear energy use facilities.

Keywords: working environment, special assessment, hygiene criteria, radiation safety, ionizing radiation, occupational risks

For citation: Proskuryakova NL, Simakov AV, Abramov YuV. Hygienic Aspects of Special Assessment of Working Conditions with Ionizing Radiation Sources. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):19-23. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-19-23

Введение

Одной из задач в области обеспечения радиационной безопасности, определенных «Основами государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу», является защита персонала организаций, осуществляющих эксплуатацию объектов использования атомной энергии (ОИАЭ), от радиационного воздействия, снижение риска отдаленных последствий техногенного радиационного облучения для здоровья человека, поддержание на возможно низком уровне индивидуальных доз облучения и числа облучаемых лиц при использовании любого источника ионизирующего излучения (ИИИ).

Среди комплекса мероприятий по решению данной задачи ведущее место принадлежит специальной оценке условий труда (СОУТ) персонала, подвергающегося облучению от ИИИ в процессе производственной деятельности.

Целью настоящего исследования является обоснование гигиенических подходов к оценке условий труда персонала при работе с ИИИ.

Материалы и методы

Одним из важнейших мероприятий по решению задачи обеспечения радиационной безопасности является проведение СОУТ работников, подвергающихся облучению от ИИИ в процессе производственной деятельности. В результате исследования проведен анализ отличительных характеристик СОУТ при воздействии ионизирующего излучения. Затронуты вопросы оценки профессиональных рисков для работников в условиях труда при работе с ИИИ на ОИАЭ.

Результаты и обсуждение

Правовые и организационные основы и порядок проведения СОУТ определяет Федеральный закон № 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда»¹.

До выхода этого федерального закона аттестация рабочих мест по условиям труда на промышленных предприятиях и в организациях осуществлялась в соответствии с требованиями руководства Р 2.2.755-99 «Гигиенические критерии оценки условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса»², переизданного в 2005 г. в новой редакции как Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» [1].

При этом аттестация рабочих мест по условиям труда персонала при работе с ИИИ в процессе производственной деятельности осуществлялась на основании требований руководства Р 2.2/2.6.1.1195-03 «Гигиенические критерии оценки условий труда и классификации рабочих мест при работах с источниками ионизирующего излучения» [2]., переизданного в 2019 г. и адаптированного к требованиям Федерального закона № 426-ФЗ в виде руководства Р 2.6.5.07-2019 «Гигиенические критерии специальной оценки и классификации условий труда при работах с источниками ионизирующего излучения» [3].

Условия труда по степени вредности и (или) опасности руководством Р 2.2.2006-05 подразделяются на четыре класса: оптимальные, допустимые, вредные и опасные.

Оптимальными условиями труда (1 класс) являются условия труда, при которых воздействие на работника вредных и (или) опасных производственных факторов отсутствует или уровни воздействия которых не превышают уровни, установленные гигиеническими нормативами и принятые в качестве безопасных для человека, и создаются предпосылки для поддержания высокого уровня работоспособности работника. Оптимальные нормативы производственных факторов установлены только для микроклиматических параметров и факторов трудового процесса.

Допустимыми условиями труда (2 класс) являются условия труда, при которых на работника воздействуют вредные и (или) опасные производственные факторы, уровни воздействия которых не превышают уровни, установленные гигиеническими нормативами, а измененное функциональное состояние организма работника восстанавливается во время регламентированного отдыха или к началу следующего рабочего дня (смены).

Вредными условиями труда (3 класс) являются условия труда, при которых уровни воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов превышают уровни, установленные гигиеническими нормативами, в том числе:

- подкласс 3.1 – вредные условия труда 1 степени, при которых на работника воздействуют вредные и (или) опасные производственные факторы, после воздействия которых измененное функциональное состояние организма работника восстанавливается, как правило, при более длительном, чем до начала следующего рабочего дня (смены), прекращении воздействия данных факторов, и увеличивается риск повреждения здоровья;
- подкласс 3.2 – вредные условия труда 2 степени, при которых на работника воздействуют вредные и (или) опасные производственные факторы, уровни воздействия которых способны вызвать стойкие функциональные изменения в организме работника, приводящие к появлению и развитию начальных форм профессиональных заболеваний или профессиональных заболеваний легкой степени тяжести (без потери профессиональной трудоспособности);
- подкласс 3.3 – вредные условия труда 3 степени, при которых на работника воздействуют вредные и (или) опасные производственные факторы, уровни воздействия которых способны вызвать стойкие функциональные изменения в организме работника, приводящие к появлению и развитию профессиональных заболеваний легкой и средней степени тяжести (с потерей профессиональной трудоспособности) в период трудовой деятельности;
- подкласс 3.4 – вредные условия труда 4 степени, при которых на работника воздействуют вредные и (или) опасные производственные факторы, уровни воздействия которых способны привести к появлению и развитию тяжелых форм профессиональных заболеваний (с потерей общей трудоспособности) в период трудовой деятельности.

Опасными условиями труда (4 класс) являются условия труда, при которых на работника воздействуют вредные и (или) опасные производственные факторы, уровни воздействия которых в течение всего рабочего дня (смены) или его части способны создать угрозу жизни работника, а последствия воздействия данных факторов обуславливают высокий риск развития острого профессионального заболевания в период трудовой деятельности.

¹ Федеральный закон № 426-ФЗ от 23.12.2013. «О специальной оценке условий труда».

² Руководство Р 2.2.755-99 «Гигиенические критерии оценки условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса» (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 23 апреля 1999).

Руководство Р 2.2/2.6.1.1195–03 было разработано и издано отдельно как приложение к руководству Р 2.2.755-99 в связи со специфическими отличительными характеристиками и сложившейся практикой оценки ионизирующего излучения и его воздействия на человека и в связи с регламентацией обеспечения радиационной безопасности на законодательном уровне отдельным Федеральным законом Российской Федерации «О радиационной безопасности населения» № 3-ФЗ от 09.01.1996 г.³ В настоящее время руководство Р 2.2/2.6.1.1195–03 заменено на Р 2.6.5.07–2019.

Одной из основных отличительных особенностей труда работников ОИАЭ, является работа с ИИИ. При обращении с открытыми и закрытыми ИИИ персонал подвергается воздействию радиационного фактора, который может оказывать неблагоприятное воздействие 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 воздействия может приводить к увеличению риска повреждения здоровья.

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.

Корректное проведение оценки условий труда по показателям вредности и опасности при работе с ИИИ являются обязательным условием для количественной оценки профессионального риска работников ОИАЭ, принятия управленческих решений и разработки, при необходимости, комплекса соответствующих защитных мероприятий. Оценка профессионального риска работников ОИАЭ должна опираться на результаты СОУТ как при работе, сопровождающейся нерадиационными факторами воздействия, так и при работе с ИИИ, проведенной с использованием гигиенических критериев, регламентированных руководствами Р 2.2.2006-05 и Р 2.6.5.07–2019.

Отличительные характеристики воздействия ионизирующего излучения

Ионизирующая радиация при воздействии на организм человека может вызывать два вида неблагоприятных эффектов, которые клинической медициной относят к болезням: детерминированные (лучевая болезнь, лучевой дерматит, лучевая катаракта, лучевое бесплодие, аномалии в развитии плода и др.) и стохастические (вероятностные) беспороговые эффекты (злокачественные опухоли, лейкозы, наследственные болезни). В отношении детерминированных эффектов излучения нормами радиационной безопасности – СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности» (НРБ-99/2009) [4] – предполагается существование порога, ниже которого эффект отсутствует, а выше – тяжесть эффекта зависит от дозы. Вероятность возникновения стохастических беспороговых эффектов

пропорциональна дозе, а тяжесть их проявления не зависит от дозы. Латентный период возникновения этих эффектов у облученного человека составляет от 2–5 до 30–50 лет и более.

НРБ-99/2009 устанавливают для персонала основные пределы доз (ПД) как по эффективной, так и по эквивалентным дозам в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах, отмечая, что соблюдение ПД предотвращает возникновение детерминированных эффектов, а вероятность стохастических эффектов (индивидуальный и коллективный пожизненный риск возникновения стохастических эффектов) сохраняется при этом на приемлемом уровне. Вышеизложенное позволяет констатировать, что:

- в отличие от принципов классификации условий труда, изложенных в руководстве Р 2.2.755-99 и Федеральном законе № 426-ФЗ, при работе с ИИИ вредные условия труда могут характеризоваться наличием вредных производственных факторов, не превышающих гигиенические нормативы (ПД);
- при работе с ИИИ степень вредности условий труда определяется не столько выраженностью проявления у работающих пороговых детерминированных эффектов при облучении отдельных органов, но главным образом, увеличением риска возникновения стохастических беспороговых эффектов.

Гигиенические критерии классификации условий труда при воздействии ионизирующего излучения

В качестве основных гигиенических критериев оценки условий труда и классификации рабочих мест при работе с ИИИ [5–7] приняты:

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

К допустимым (2 класс) относятся условия труда при облучении с техногенными и природными источниками излучения на производстве, при которых максимальная потенциальная эффективная доза (МПЭД) не превысит 5 мЗв/год, а максимальная эквивалентная доза в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах не превысит 37,5, 125 и 125 мЗв/год, соответственно. При этом гарантируется отсутствие детерминированных эффектов, а риск стохастических эффектов не превышает средних значений для условий труда на производствах, не относящихся к вредным или опасным.

Основанием для отнесения условий труда при обращении с источниками излучения к допустимым при непревышении величины максимальной потенциальной эффективной дозы 5 мЗв/год, является следующее:

- данная величина численно соответствует допустимой среднегодовой дозе техногенного облучения персонала группы Б, т.е. допускается облучение работоспособной части взрослого населения, не проходящего специального входного медицинского обследования, дозой 5 мЗв/год;
- данная величина численно соответствует нормируемой НРБ-99/2009 дозе облучения от природных источников в производственных условиях, т.е. и в данных условиях допускается облучение работоспособной части взрослого населения, не проходящего специального входного медицинского обследования, дозой 5 мЗв/год;
- данная величина численно соответствует пределу годовой дозы для населения, т.е. в отдельно взятый год *допускается* облучение населения (включая детей) дозой 5 мЗв/год.

³ Федеральный закон Российской Федерации «О радиационной безопасности населения» № 3-ФЗ от 09.01.1996 г.

Таблица 1

Критерии оценки профессиональных рисков по результатам специальной оценки условий труда при работах с ИИИ
Criteria for assessing occupational risks based on the results of a special assessment of working conditions when working with IRS

Класс условий труда	Категория профессионального риска*	Мероприятия по снижению риска
Допустимый – 2 **	Малый (умеренный)	Меры по снижению риска в соответствии с принципом оптимизации
Вредный – 3.1 **	Средний (существенный)	
Вредный – 3.2 **	Средний (существенный)	
Вредный – 3.3**	Высокий	Требуются обязательные меры по снижению риска
Вредный – 3.4 ***	Очень высокий	
Опасный – 4***	Сверхвысокий	

Примечание: *интегральная категория профессионального риска определяется с учетом данных медицинских осмотров;

**значение МПЭД ниже 50 мЗв/год – ПД для персонала группы А;

*** значение МПЭД выше 50 мЗв/год – ПД для персонала группы А.

Условия труда при работе с ИИИ, независимо от их происхождения, при которых максимальная потенциальная эффективная доза может превысить 5 мЗв/год, а максимальная эквивалентная доза в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах – 37,5, 125 и 125 мЗв/год, соответственно, относятся к вредным (3 класс).

К опасным (экстремальным) условиям труда (4 класс) относятся условия труда при работе с источниками, при которых максимальная потенциальная эффективная доза может превысить 100 мЗв/год. (табл. 1)

Критерии оценки условий труда, регламентируемые Р 2.6.5.07–2019, основываются на Нормах радиационной безопасности – НРБ-99/2009. Эти критерии характеризуют только потенциальную опасность работы в конкретных условиях при неукоснительном соблюдении требований норм и правил по контролю реального облучения человека в процессе труда и не влекут каких-либо изменений требований НРБ-99/2009 по ограничению реального облучения установленными пределами доз. Превышение индивидуальных доз в условиях нормальной эксплуатации радиационных объектов выше установленных основных пределов доз для персонала не допускается. Работа с источниками излучения в условиях, когда прогнозируемые значения максимальных потенциальных индивидуальных эффективных и/или эквивалентных доз при облучении в течение года в стандартных условиях (п. 8.2. НРБ-99/2009) могут превысить значения основных пределов доз (классы условий труда 3.4. и 4), допускается только при проведении необходимых дополнительных защитных мероприятий (защита временем, расстоянием, экранированием, применением средств индивидуальной защиты и т.п.), гарантирующих не превышение установленных дозовых пределов, или при планируемом повышенном облучении в условиях радиационной аварии.

Определенная методами индивидуального дозиметрического контроля реальная годовая доза облучения (эффективная и/или эквивалентная) работника на конкретном классифицированном рабочем месте не может изменить класс или степень вредности данного рабочего места. Случай, когда реальная годовая доза облучения оказывается выше максимальной потенциальной дозы для данного рабочего места, должны анализироваться.

Воздействие на организм работников вредных или опасных нерадиационных факторов, способных увеличить риск возникновения детерминированных и стохастических эффектов, должно учитываться дополнительно, так как может повлиять на отнесение работ с источниками

излучения на конкретных радиационных объектах к той или иной степени вредности или опасности.

До 2014 г. оценка условий труда и аттестация рабочих мест персонала при работе с источниками ионизирующего излучения и алгоритмы расчета *максимальной потенциальной эффективной дозы и максимальной эквивалентной дозы* в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах осуществлялись на основе систематических данных оперативного радиационного контроля на рабочих местах работников по специальным методическим указаниям МУ 2.2/ 2.6.1.20–04.

В настоящее время специальная оценка условий труда при работе с источниками ионизирующего излучения осуществляется на основе систематических данных оперативного радиационного контроля на рабочих местах работников по специальной методике проведения специальной оценки условий труда (утверждена приказом Минтруда России от 14 ноября 2016 г., № 642н). В данной методике практически полностью сохранены алгоритмы расчета максимальной потенциальной эффективной дозы и максимальной эквивалентной дозы в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах и методология оценки условий труда персонала при работе с источниками ионизирующего излучения, регламентированные в МУ 2.2/2.6.1.20–04 и Р 2.2/2.6.1.1195–03.

Заключение

При проведении специальной оценки условий труда работников, подвергающихся облучению от источников ионизирующего излучения в процессе производственной деятельности, необходимо учитывать следующие отличительные характеристики воздействия ионизирующего излучения:

- в отличие от принципов классификации условий труда, изложенных в руководстве Р 2.2.755-99 и Федеральном законе № 426-ФЗ, при работе с ИИИ вредные условия труда характеризуются наличием вредных производственных факторов, не превышающих гигиенические нормативы (ПД);
- при работе с ИИИ степень вредности условий труда определяется не столько выраженностью проявления у работающих пороговых детерминированных эффектов, сколько увеличением риска возникновения стохастических беспороговых эффектов.
- корректное проведение СОУТ и оценки условий труда по показателям вредности и опасности при работе с ИИИ являются обязательным условием для количественной оценки профессионального риска работников ОИАЭ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

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

REFERENCES

1. Manual R 2.2.2006-05. Guidelines for the hygienic assessment of factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions (In Russian).
2. Manual R 2.2/2.6.1.1195–03. Hygienic criteria for assessing working conditions and classification of workplaces when working with ionizing radiation sources (In Russian).
3. Manual R 2.6.5.07-2019. Hygienic criteria for special assessment and classification of working conditions when working with ionizing radiation sources (In Russian).
4. SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) M. 2009 (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 / in Proceedings Int. Conf. "Current issues of radiation hygiene", 2004, St.-Petersburg, p. 36-38.
6. Simakov A.V., Abramov Yu.V. Assessment and classification of working environment regarding ionizing radiation sources interaction/ in Anniversary Proceedings « 50 years Head CSSES of Federal department «Medbioekstrem».,2004, M., p.164-169;
7. Simakov A.V., Abramov Yu.V. Certification of workplaces regarding ionizing radiation sources interaction. Proceedings Materials of the X Russian Congress of Hygienists and Sanitary Doctors. 2007. book II, p. 1253-1256.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 18.01.2022. 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: 18.01.2022. Accepted for publication: 11.05.2022

К.В. Брикс
**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

Южно-Уральский институт биофизики, Россия, Челябинская область, Озерск

Контактное лицо: К.В. Брикс, clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены данные о влиянии немодифицируемых (пол, возраст) и модифицируемых (курение, употребление алкоголя, ожирение, дефицит витамина Д, семейное положение, физическая активность, депрессия) нерадиационных факторов на риск развития артериальной гипертензии. Также в обзоре представлены литературные данные о результатах научных исследований о влиянии ионизирующего излучения на риск развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ионизирующее излучение, факторы риска, относительный риск, отношение шансов, избыточный относительный риск

Для цитирования: Брикс К.В. Факторы риска развития артериальной гипертензии (литературный обзор) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 24–35. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-24-35

Risk Factors for Arterial Hypertension (Literature Review)

K.V. Briks

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia

Contact person: K.V. Briks, clinic@subi.su

ABSTRACT

The review provides up-to-date data on effects of non-modifiable (sex, age) and modifiable (smoking, alcohol consumption, obesity, vitamin D deficiency, marital status, physical activity, depression) non-radiation risk factors on incidence risks of arterial hypertension. The review also refers to scientific evidence of the impact of ionizing radiation on arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, ionizing radiation, risk factors, relative risk, odds ratio, excess relative risk

For citation: Briks KV. Risk Factors for Arterial Hypertension (Literature Review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):24-35. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-24-35

Под термином «артериальная гипертензия» (АГ) понимают синдром стойкого и длительного повышения систолического артериального давления (АД) (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Пороговые значения АД были установлены на основании результатов многочисленных международных рандомизированных контролируемых исследований, доказавших как медицинскую, так и экономическую целесообразность лечения, целью которого является снижение АД до указанных значений. Следует отметить, что гипертоническая болезнь (ГБ) определяется как хронически протекающее заболевание, главным симптомом которого является стойкое повышение значений АД, не связанное с какими-либо явными причинами, которые могли бы привести к формированию вторичных форм АГ. ГБ преобладает среди всех форм АГ, её распространенность составляет более 90 % [1].

Результаты крупного метаанализа, объединившего результаты 1479 исследований во всем мире, представленные в журнале Lancet [2], свидетельствуют о том, что повышение АД является непосредственной причиной смерти почти 9,4 млн чел ежегодно; и этот показатель имеет тенденцию к увеличению [3]. Известно, что в мире АГ страдают более 1 млрд жителей [2], при этом более 150 млн человек проживают в Центральной и Восточной Европе. Распространенность гипертензии среди взрослого населения составляет 30 – 45 % [4]. Установлено, что к

2025 г. число больных АГ увеличится на 15 – 20 %, достигнув почти 1,5 млрд [5]. Более того, АГ является одним из ключевых модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений – острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), сахарного диабета (СД), почечной недостаточности; и, несмотря на все это, АГ не установлена у большинства пациентов [6]. Все больше данных свидетельствуют о тесной связи АГ с увеличением частоты фибрилляции предсердий [7]. Растет число сведений, подтверждающих, что повышение АД ассоциируется с когнитивной дисфункцией и деменцией [8]. Непрерывная линейная ассоциация между уровнем АД и риском фатальных и инвалидизирующих сердечно-сосудистых событий показана для всех возрастных групп [9].

Отличительной особенностью АГ является высокая частота коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий. АГ диагностируют у 49,6 – 63,4 % больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [10 – 12]. ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет (отношение шансов (ОШ) = 1,7; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,6 – 1,7) [13]. По данным Роттердамского исследования (13115 человек), тяжелое обострение ХОБЛ обуславливает 6,6-кратное повышение риска развития инсульта [14].

По данным исследования, которое включало 68 894 человек с хронической болезнью почек (ХБП), у 17 % из них была зарегистрирована АГ [15]. В крупном корейском когортном исследовании KNHANES с участием 58423 человек было показано, что при наличии АГ ХБП встречается в 3,94 (1,71 – 9,07, $p < 0,01$) раза чаще, чем среди лиц с нормальным уровнем АД, как среди мужчин (3,86 [1,21 – 12,32], $p = 0,02$), так и среди женщин (3,47 [11,05 – 11,48], $p = 0,04$) [16]. При анализе документации около 26 млн человек, из которых у 40 % диагностирована ХБП, установлено, что у 74,9 % больных с ХБП зарегистрирована АГ [17].

АГ является самой часто встречающейся коморбидной патологией при ревматоидном артрите (РА); и варьирует от 18 % до 70,5 % [18]. По данным отечественных авторов, РА ассоциирован с сердечно-сосудистой патологией и наиболее часто — с АГ (44 – 63,5 % больных) [19 – 21]. Высокая распространенность АГ при РА (52 – 73 %) обнаружена в результате крупных популяционных зарубежных исследований [22 – 26]. Имеются сведения, что частота АГ при РА существенно выше, чем в популяции в целом (ОШ=1,9; 95 % ДИ: 1,35 – 2,65) [27]. Мета-анализ канадских ученых, включающий 14 исследований (41490 больных РА), показал увеличение на 48 % риска кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с РА по сравнению с населением в целом [28].

По данным разных исследователей, частота АГ среди пациентов с подагрой колеблется от 2 до 52 %, составляя в среднем 36 – 41 %, а в сочетании с метаболическим синдромом увеличивается до 72 % [29 – 33]. Крупное исследование, проведенное в 2012 г. среди японских пациентов (85286 человек), показало повышение риска развития гиперурикемии у больных АГ (ОР = 1,79; 95 % ДИ: 1,71 – 1,87 у мужчин и ОР = 5,92; 95 % ДИ: 4,75 – 7,38 у женщин).

Данные Национального регистра больных АГ свидетельствуют о том, что в РФ СД страдают около 14 % пациентов с АГ [34]. СД и АГ взаимно отягощают течение друг друга [35 – 38]. Повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. у больных СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20 %. У пациентов с АГ и СД 2 типа смертность в 4 – 7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД без СД [39, 40].

Результаты многочисленных исследований, посвященных причинам формирования артериальной гипертензии, показали, что АГ является многофакторным заболеванием. Развитие АГ зависит как от немодифицируемых факторов: (возраста, пола), так и от наличия сопутствующей патологии (ожирение, депрессия, дефицит витамина D), поведенческих привычек (курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность), особенностей социального статуса, и различных физических факторов, включая ионизирующее излучение.

Нерадиационные факторы риска развития АГ

Возраст

Основным фактором риска развития АГ является возраст [41, 42]. Данные многочисленных исследований, включая Фремингемское, позволяют утверждать, что возрастные изменения АД заключаются в следующем:

- повышение САД в возрасте 5 – 20 лет;
- плато САД и ДАД в возрасте 20 – 40 лет;
- повышение САД и ДАД в возрасте > 40 лет;
- снижение ДАД в возрасте > 50 лет;
- относительное постоянство среднего АД у взрослых.

Однако, если САД повышается линейно, то средние значения ДАД изменяются по типу повышение– плато– снижение или, как минимум, отсутствие повышения, как

правило, в возрасте > 60 лет [43]. Эти изменения характерны для лиц с нормальным АД и для имеющих АГ, а также не зависят от статуса лечения [44]. Распространенность АГ среди лиц старше 60 лет более чем в 2 раза превышает данный показатель в общей популяции [45, 46]; $\frac{1}{3}$ лиц старше 65 лет страдают АГ [47]. По отечественным данным ГНИЦПМ МЗ РФ, после 45 лет у мужчин и 55 лет у женщин наблюдается существенный рост частоты развития изолированной систолической АГ (ИСАГ) [48]. По данным FHS (Framingham Heart Study), среди нормотензивных лиц в возрасте 55 – 65 лет АГ наблюдалась в 90 % случаев при достижении ими 75 – 85 лет [49]. Результаты, полученные в ходе проведенного исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ЭССЕ-РФ)”, включившего 15300 человек в возрасте 25 – 64 лет из 9 регионов РФ, подтверждают достоверное увеличение с возрастом как САД, так и ДАД [50]. Согласно данным этого исследования, средние значения САД и ДАД увеличивались с 121,8 и 76,2 мм рт. ст. соответственно в возрастной категории 25 – 34 лет и до 142,3 и 85,9 мм рт. ст. у людей в возрасте 55 – 64 лет, а распространенность АГ в возрастных группах 25 – 34 и 55 – 64 лет составила 18,3 и 74,5 % соответственно.

Пол

В распространенности АГ прослеживаются как возрастные, так и половые особенности. Известно, что частота АГ колеблется в мире в широких пределах — от 3,4 % среди мужчин сельской местности Индии до 72,5 % среди польских женщин [5]. Представленные во многих исследованиях последних лет поло-возрастные особенности распространенности АГ характеризуются, как правило, большей частотой АГ в мужской популяции в более ранних возрастных группах и преобладанием АГ среди женщин более старшего возраста [51]. По данным систематического анализа, базирующегося на материалах исследований, проведенных в 2008 г. в 199 странах среди лиц старше 25 лет, средние значения САД составили для мужчин – 128,1 мм рт.ст., для женщин – 124,4 мм рт.ст. [52]. Данные NHANES показали, что среди мужчин распространенность АГ выше в возрастных группах до 45 лет. В возрастных группах 45 – 64 лет распространенность АГ не имеет гендерных различий, а среди лиц старше 65 лет женщины болеют АГ чаще [53]. До 40 лет в РФ у мужчин АГ регистрируют на 38,2 % чаще, чем у женщин. Однако в старших возрастных группах распространенность АГ у женщин почти в два раза выше, чем у мужчин [54, 55].

Курение

В последнее время ведутся крупномасштабные исследования по изучению связи между повышенными значениями АД и курением; однако получаемые результаты неоднозначны. Данные мета-анализа 23 популяционных исследований, включивших 141317 человек, свидетельствовали о снижении уровня АД у курящих людей по сравнению с некурящими (ОР = 0,78; 95 % ДИ: 0,70 – 0,87) [56].

В другом крупном эпидемиологическом исследовании NHANES, которое включало 7829 взрослых людей, было выявлено, что у курящих вероятность иметь неконтролируемое АД была на 22 % меньше (ОШ = 0,78; 95 % ДИ: 0,64 – 0,94), и на 21 % меньше иметь изолированное неконтролируемое САД (ОШ = 0,79; 95 % ДИ: 0,64 – 0,97) [57]. Парадокс может быть частично объяснен повышением осведомленности курильщиков о состоянии своего здоровья и связи курения с потерей веса. Ожирение считается основным фактором риска АГ, а курение связано с более низким ИМТ [58], который, в свою очередь, может компенсировать прессорный эффект курения.

Употребление алкоголя

Впервые взаимосвязь между потреблением алкоголя и повышенным АД была описана в 1915 году. Начиная с 1970-х гг., было проведено более 40 специально спланированных эпидемиологических исследований, касающихся этого вопроса [56, 60]. Была обнаружена линейная зависимость уровня АД (или распространенности АГ) в популяциях от количества потребляемых спиртных напитков. Установлено, что алкоголь ослабляет эффекты антигипертензивной терапии, а его прессорное действие сохраняется в течение 1 – 2 нед. По данным 6-летнего наблюдения за 8334 пациентами в возрасте 45 – 64 года (исследование ARIC, Atherosclerosis Risk Factors in the Community), установлено, что по сравнению с непьющими относительный риск (ОР) АГ при употреблении алкоголя ≥ 210 г/нед в белой популяции составляет 1,2 (95 % ДИ: 0,85 – 1,67) у мужчин и 2,02 (95 % ДИ: 1,08 – 3,79) у женщин, в черной популяции – 2,31 (95 % ДИ: 1,11 – 4,86) у мужчин. При потреблении алкоголя 1 – 209 г/нед ОР АГ составляет 0,88 (95 % ДИ: 0,71–1,08) у белых мужчин, 0,89 (95 % ДИ: 0,73 – 1,09) у белых женщин, 1,71 (95 % ДИ: 1,11 – 2,64) у черных мужчин, 0,88 (95 % ДИ: 0,59 – 1,33) у черных женщин. Продемонстрировано, что потребление алкоголя > 210 г/нед является независимым фактором риска АГ в североамериканской популяции [61]. Большинство рандомизированных контролируемых исследований выявили достоверное снижение систолического и/или диастолического АД при уменьшении потребления алкоголя. Результаты этих исследований были суммированы в 2001 г. в мета-анализ (15 исследований; $n=2234$) [62]. Снижение употребления алкоголя привело к достоверному снижению средних значений систолического и диастолического АД (на 3,3 [95 % ДИ: 2,5 – 4,1] и 2 [95 % ДИ: 1,5 – 2,6] мм рт. ст., соответственно). Выявлена корреляционная зависимость между снижением количества употребляемого алкоголя и средними значениями снижения АД, что позволяет говорить о дозозависимом влиянии ограничения употребления алкоголя на уровень АД [63]. Данные исследования ЭССЕ-РФ свидетельствуют о том, что чрезмерное употребление алкоголя связано с отсутствием приема антигипертензивных препаратов (АГП) как у мужчин (ОШ = 1,49; 95 % ДИ: 1,11 – 2,02), так и у женщин (ОШ=1,62; 95 % ДИ: 1,04 – 2,53) [64].

Ожирение

Ожирение и АГ патогенетически тесно связаны [65]. Проблема АГ в сочетании с ожирением находится в центре внимания системы здравоохранения в связи с ранней инвалидизацией, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью в сравнении с общей популяцией. Ожирение является как независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, так и возможным пусковым механизмом развития АГ [66 – 68].

По данным исследования ЭССЕ-РФ, наиболее выраженные ассоциации выявлены между АГ и общим и абдоминальным ожирением (от ОШ = 3,02; 95 % ДИ: 2,31 – 3,94 до ОШ= 3,58; 95 % ДИ: 2,86 – 4,73) для мужчин и от ОШ = 2,66; 95 % ДИ: 2,27 – 3,11 до ОШ = 3,96; 95 % ДИ: 2,69 – 5,86) для женщин [69].

По результатам исследования CHPSNE, включившем 28830 городских жителей северо-восточного Китая, относительный риск заболеваемости АГ был статистически значимо выше у лиц с избыточной массой тела (ОР = 1,91; 95 % ДИ: 1,76 – 2,07) и у лиц с ожирением (ОР = 5,45; 95 % ДИ: 4,73 – 6,29) [70]. В общенациональном исследовании в Таиланде [71] также была подтверждена

связь ожирения с повышенным риском развития гипертензии (ОР = 1,37; 95 % ДИ: 1,15 – 1,62).

Семейный статус

В ряде одномоментных исследований выявлена положительная корреляционная связь показателей АД в супружеских парах. Одинаковые условия жизни супружеской пары способствуют развитию одних и тех же заболеваний. В одном из исследований, включившем 8386 супружеских пар, показана зависимость заболеваемости АГ от наличия этого заболевания у одного из супругов (ОР = 1,44; 95 % ДИ: 1,44 – 1,75) [72]. В другом исследовании, включившем более 100 тыс. супружеских пар, также была подтверждена повышенная заболеваемость АГ в зависимости от наличия этого заболевания у одного из супругов (ОР = 1,21; 95 % ДИ: 1,16 – 1,26) [73].

Витамин D

Исследователи [74] выявили повышенный риск АГ у лиц с содержанием 25-гидроксивитамина D < 20 нг / мл по сравнению с 25-гидроксивитамин D > 30 нг / мл (ОШ: 1,23; 95 % ДИ: 1,01 – 1,49; $p = 0,04$). В исследовании [75] было установлено, что риск АГ у мужчин с дефицитом витамина D был в 3,03 раза (95 % ДИ: 0,94 – 0,98), а у женщин в 1,42 раза (95 % ДИ: 0,79 – 2,56) выше, чем в общей популяции. Похожие данные были получены при проведении исследования [76], по результатам которого оказалось, что исходный уровень 25 (ОН)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л) был связан с повышением риска АГ в 1,47 раза (95 % ДИ: 1,10 – 1,97).

A. G. Pittas et al в результате метаанализа установили увеличение риска развития АГ в 1,76 раза (95 % ДИ: 1,27–2,44) у лиц с наименьшим уровнем 25 (ОН)D в сыворотке крови [77]. Вместе с тем, N. G. Forouhi et al при анализе 10-летнего риска развития АГ у больных с различным уровнем обеспеченности витамином D не выявили значимых различий [78].

Депрессия

Meng L. et al провели мета-анализ проспективных исследований, в которых сообщалось о корреляции между депрессией и заболеваемостью АГ у практически здоровых лиц с нормальным уровнем АД. В среднем депрессия повышала риск АГ в 1,42 раза (95 % ДИ: 1,09 – 1,86; $p = 0,01$) [79]. Данные скрининга программы ВОЗ «МОНИКА психосоциальная (MOPSY)», в которую включены 870 женщин в возрасте 25 – 64 года, свидетельствуют о том, что ОР развития АГ в группе с депрессией в течение 5 лет был в 1,6 раз выше (95 % ДИ: 0,86 – 2,98; $p < 0,05$); в течение 10 лет – в 1,74 раза выше (95 % ДИ: 1,01– 3,01; $p < 0,05$); в течение 16 лет не получен достоверный ОР (ОР = 0,99; 95 % ДИ: 0,67 – 1,47; $p > 0,05$) по сравнению с лицами, не страдающими депрессией [80]. Крупный метаанализ, выполненный Zhanzhan Li et al, включивший 41 исследование и 30796 человек, выявил повышенный риск возникновения АГ у лиц, страдающих депрессией (ОР = 1,27; 95 % ДИ: 1,22 – 1,32) [81].

Физическая активность

В формировании АГ важную роль играют ряд поведенческих факторов риска, среди которых весомое место занимает низкая физическая активность (ФА). Коррекция низкой ФА в сочетании с лечением АГ приводит к стойкому снижению АД [82 – 88]. В исследовании чернокожих американцев (1311 добровольцев) продемонстрирован меньший риск развития АГ при наличии высокого и умеренного уровня ФА по сравнению с низким уровнем

ФА (ОР = 0,84; 95 % ДИ: 0,67 – 1,05 и ОР = 0,76; 95 % ДИ: 0,58 – 0,99 соответственно; $p = 0,038$) [84]. Крупный мета-анализ, объединивший данные 22 независимых исследований и 330222 человек, показал линейное снижение ОР заболеваемости АГ на каждые 10 метаболических эквивалентов (МЕТ): ОР = 0,94; 95 % ДИ: 0,92 – 0,96; $p < 0,001$ [89]. Данные, полученные в китайской когорте лиц среднего и пожилого возраста (5291 человек), показали связь между риском развития АГ и низкой, средней и высокой физической активностью (ОР составили 1,44 (95 % ДИ: 1,17 – 1,86), 1,40 (95 % ДИ: 1,09 – 1,79) и 1,00 соответственно [90].

Ионизирующее излучение как фактор риска развития артериальной гипертензии

В последние годы все большее внимание уделяется оценке значимости антропогенных и техногенных факторов, среди которых ионизирующее излучение (ИИ) занимает особое место, в силу расширения использова-

ния атомной энергии, развития существующих и появления новых технологий диагностики и лечения различных заболеваний с использованием источников ИИ и др. [91 – 98]. При этом следует отметить, что в настоящее время остаются нерешенными вопросы как об эффектах долговременного радиационного воздействия низкой интенсивности (в диапазоне малых доз – величина суммарной накопленной дозы облучения не превышает 1 Зв) на состояние сердечно-сосудистой системы, так и о дозовых интервалах, в пределах которых следует ожидать развития патологических изменений [99, 100]. Связь между ионизирующим излучением и болезнями системы кровообращения является предметом изучения многих экспериментальных и клинических исследований [101 – 105].

Результаты эпидемиологических исследований риска заболеваемости и смертности от АГ в когортах лиц, подвергшихся облучению при различных сценариях, представлены в табл. 1 – 4.

Таблица 1

Избыточный относительный риск смертности от АГ в когортах лиц, подвергшихся медицинскому облучению
Excessive relative risk of death from hypertension in cohorts of individuals exposed to medical radiation

Исследование	Ссылка	Число субъектов, чел.	Период наблюдения, гг.	Средняя доза, Гр	Эффекты	Число случаев	ИОР/Гр (95% ДИ)
Когорта рентгенокопии больных туберкулезом в Массачусетсе	Little M.P. et al. 2016 [106]	13 572	1916 – 2002	0,36 (0 – 8,56)	Гипертензия (МКБ 9: 401–405)	89	0,36 (–0,04; 1,03) $p = 0,09$
Когорта рентгенокопии больных туберкулезом в Канаде	Zablotska L.B. et al. 2014 [107]	63 707	1950 – 1987	0,79 (0 – 11,60)	Гипертензия и другие неинсультные формы БСК (МКБ 9: 390–409, 415–429.1, 429.3–429.9, 439–448)	1697	0,03 (–0,06; 0,17) $p = 0,61$

Таблица 2

Избыточный относительный риск заболеваемости и смертности от АГ в когортах лиц, пострадавших вследствие атомных бомбардировок Японии
Excess relative risk of morbidity and mortality from hypertension in cohorts of individuals victims of the atomic bombings of Japan

Исследование	Ссылка	Число субъектов, чел.	Период наблюдения, гг.	Средняя доза, Зв	Эффекты	Число случаев	ИОР/Гр (95% ДИ)
Life Span Study, LSS	Shimizu Y. et al. 2010 [108]	86 611	1950 – 2003	0,1 (0 – 4)	ГБ с поражением сердца (МКБ 9: 402, 404)	922	0,37 (0,08; 0,72) $p = 0,009$
					ГБ без поражения сердца (МКБ 9: 401, 403, 405)	411	0,07 (–0,22; 0,55) $p > 0,5$
	Takahashi I. et al. 2017 [109]		1950 – 2008		ГБ с поражением сердца и/или почек (МКБ 9: 402–404)	1122	0,36 (0,10; 0,68) $p = 0,004$
					ГБ с поражением сердца (МКБ 9: 402)	879	0,37 (0,07; 0,73)
			ГБ с поражением почек (МКБ 9: 403)		174	0,39 (–0,15; 1,30)	
					ГБ с поражением сердца и почек (МКБ 9: 404)	69	0,26 (–0,79; 1,31)
Adult Health Study, AHS	Yamada M. et al. 2004 [110]	10 339	1958 – 1998 (1958 – 1960; 1996 – 1998)	0,1 (0 – 4)	ГБ (МКБ 9: 401) – линейная модель	5 035	0,05 (–0,01; 0,10) $p = 0,08$
					ГБ (МКБ 9: 401) – квадратичная модель	5 035	0,03 (0,01; 0,06) $p = 0,01$
					ГБ с поражением сердца (МКБ 9: 402, 404) – линейная модель	1 886	–0,01 (–0,09; 0,09) $p = 0,87$

Таблица 3

Избыточный относительный риск заболеваемости АГ в когортах участников ликвидации последней аварии на ЧАЭС
Excessive relative risk of morbidity with hypertension in cohorts participants in the liquidation of the last accident at the Chernobyl nuclear power plant

Исследование	Ссылка	Число субъектов, чел.	Период наблюдения, гг.	Средняя доза, Гр	Эффекты	Число случаев	ИОР/Гр (95 % ДИ)
Участники ликвидации аварии ЧАЭС	Ivanov V.K. et al. 2006 [111]	61 017	1986 – 2000	0,109 (0 > 0,5)	Гипертензия (МКБ 10: I 10 – I 15)	15 484	0,26 (–0,04; 0,56) <i>p</i> = 0,08
					Эссенциальная гипертензия (МКБ 10: I 10)	11 910	0,36 (0,005; 0,71) <i>p</i> = 0,04
					ГБ с поражением сердца (МКБ 10: I 11)	7 680	0,04 (–0,36; 0,44) <i>p</i> = 0,85
	Иванов В.К. и др. 2017 [112]	53 704 (когорта А)	1986 – 2012	0,161	Гипертензия (МКБ 10: I 10 – I 15)	29 695	0,26 (0,12; 0,41) <i>p</i> < 0,001

Таблица 4

Избыточный относительный риск заболеваемости АГ в когорте работников ПО «Маяк»
Excessive relative risk of morbidity with AH in the cohort of Mayak employees

Исследование	Ссылка	Число субъектов, чел.	Период наблюдения, гг.	Средняя доза, Гр	Эффекты	Число случаев	ИОР/Гр (95 % ДИ)
Когорта работников ПО «Маяк»	Azizova T.V. et al. 2018 [113]	22 377	1948 – 2013	0,45±0,65 (муж) 0,37±0,56 (жен)	Артериальная гипертензия (МКБ 9: 401 – 404) – линейная модель	8 425	0,14 (0,09; 0,20) <i>p</i> < 0,001

Медицинское облучение

Канадское исследование [107] включило 63707 пациентов с туберкулезом (ТБ), подвергшихся многократным рентгенологическим исследованиям в 1930 – 1952 гг. и наблюдавшихся в период 1950 – 1987 гг.

Когорта в Массачусетсе включала 13568 пациентов с туберкулезом, которым проводились рентгенологические исследования в период 1916 – 1961 гг. с наблюдением до конца 2002 г. [106].

Среди больных ТБ, подвергавшихся облучению при рентгенологических исследованиях как в Канаде, так и в Массачусетсе, не выявлено повышенного риска заболеваемости АГ по сравнению с необлученными лицами с диагнозом «туберкулез» [106, 107] – табл. 2.

Облучение в результате атомной бомбардировки в Японии

Впервые повышенный риск смертности от АГ показан в исследовании японской когорты лиц, выживших после атомной бомбардировки в Японии (когорта LSS) [108, 109]. В когорте 85611 человек, наблюдавшихся в период 1950 – 1990 гг., обнаружен избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР/Зв), равный 0,21 (90 % ДИ 0,00; 0,45). При расширении периода наблюдения до 2003 г. в этой же когорте показана статистически значимая зависимость доза–эффект для смертности от АГ (МКБ-9 коды: 402, 404) – ИОР/Зв=0,37 (95 % ДИ 0,08; 0,72) [108]; а при расширении периода наблюдения до 2008 г. ИОР/Зв составил 0,36 (95 % ДИ 0,10; 0,68) [109] – табл. 3.

В исследовании, посвященном изучению здоровья лиц, выживших после атомной бомбардировки в Японии (когорта AHS), обнаружена статистически значимая квад-

ратичная зависимость заболеваемости АГ (401 код МКБ-9 или I10 код МКБ-10) от дозы облучения; ИОР/Зв составил 0,03 (95 % ДИ 0,01; 0,06) [110].

Аварийное облучение

Результаты исследования когорты ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной станции (ЧАЭС), включающей 61017 лиц, и наблюдавшихся в период 1986 – 2000 гг., свидетельствуют о статистически значимом повышенном риске заболеваемости АГ (401 код МКБ-9 или I10 код МКБ-10); ИОР/Гр составил 0,36 (95 % ДИ 0,005; 0,71) [111]. При расширении периода наблюдения до 2012 г. в субкогорте ликвидаторов (53704 человека), которые начали работу в зоне аварии в период с 26.04.1986 г. по 25.04.1987 г., был обнаружен статистически значимый ИОР/Гр внешнего облучения для заболеваемости АГ (401 – 405 коды МКБ-9 или I10 – I15 коды МКБ-10), который составил 0,26 (95 % ДИ 0,12; 0,41) [112] – табл. 4.

Профессиональное облучение

В когорте работников ПО «Маяк» (22377 человек), впервые нанятых на один из основных заводов (реакторы, радиохимический и плутониевый) в 1948 – 1982 гг. и наблюдавшихся до 31.12.2013 г., на конец периода наблюдения было верифицировано 8425 случаев АГ (5745 у мужчин и 2680 у женщин). Установлена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости АГ от суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения; ИОР/Гр составил 0,14 (95 % ДИ: 0,09; 0,20).

Таким образом, обзор литературных данных показал, что АГ является многофакторным заболеванием, что крайне важно учитывать при разработке профилактических программ по снижению распространения АГ в популяции.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 15.03.2022. Принята к публикации: 23.04.2022.

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: 15.03.2022. Accepted for publication: 23.04.2022

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Клинические рекомендации // Системные гипертензии. 2019. Т.16, № 1. С. 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide Trends in Blood Pressure from 1975 to 2015: a Pooled Analysis of 1479 Population-Based Measurement Studies with 19,1 Million Participants // *The Lancet*. 2017. V.389, No. 10064. P. 37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
3. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S., Marczak L., et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 // *Jama*. 2017. V.317, No. 2. P. 165–182. doi:10.1001/jama.2016.19043.
4. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries // *Jama*. 2013. V.310, No. 9. P. 959–968. doi:10.1001/jama.2013.184182.
5. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide Prevalence of Hypertension: a Systematic Review // *J. Hypertens*. 2004. V.22, No. 1. P. 11–19.
6. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., et al. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: a Systematic Review and Meta-Analysis // *The Lancet*. 2016. V.387, No. 10022. P. 957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
7. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., Boriani G., Manolis A.S., Olsen M.H., et al. Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) // *European Heart Journal—Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2017. V.3, No. 4. P. 235–250. doi: 10.1093/ehjcvp/pxv019.
8. Gottesman R.F., Albert M.S., Alonso A., Coker L.H., Coresh J., Davis S.M., et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort // *JAMA Neurology*. 2017; 74(10): 1246–1254. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658.
9. Vishram J.K., Borglykke A., Andreassen A.H., Jeppesen J., Ibsen H., Jørgensen T., et al. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project // *Hypertension*. 2012. V.60, No. 5. P. 1117–1123. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400.
10. Almagro P., Cabrera F.J., Diez J. Comorbidities and Shortterm Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD. The ESMI Study // *Chest*. 2012. V.142, No. 5. P. 1126–1133. doi: 10.1378/chest.11-2413.
11. Park H.J., Leem A.Y., Lee S.H., Song J.H., Park M.S., Kim Y.S., et al. Comorbidities in Obstructive Lung Disease in Korea: Data from the Fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015. No. 10. P. 1571–1582. doi: 10.1378/chest.11-2413.
12. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing Comorbidities in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015. No. 10. P. 95–109. doi: 10.2147/COPD.S54473.
13. Rabahi M.F., Pereira S.A., Silva Júnior J.L., de Rezende A.P., Castro da Costa A., de Sousa Corrêa K., et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Patients with Systemic Arterial Hypertension Without Respiratory Symptoms // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis*. 2015. No. 10. P. 1525–1529. doi: 10.2147/COPD.S85588.
14. Portegies M.L., Lahousse L., Joos G.F., Hofman A., Koudstaal P.J., Stricker B.H., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke: the Rotterdam Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016. V.193, No. 3. P. 251–258. doi: 10.1164/rccm.201505-0962OC.
15. Gasparini A., Evans M., Coresh J., Grams M.E., Norin O., Qureshi A.R., et al. Prevalence and Recognition of Chronic Kidney Disease in Stockholm Healthcare // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2016. V.31, No. 12. P. 2086–2094. doi: 10.1093/ndt/gfw354.
16. Hong J.W., Noh J.H., Kim D.J. Factors Associated with High Sodium Intake Based on Estimated 24-Hour Urinary Sodium Excretion: the 2009–2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey // *Medicine (Baltimore)*. 2016. V.95, No. 9. P. 2864. doi: 10.1097/MD.0000000000002864.
17. Acuña L., Sánchez P., Soler L.A., Alvis L.F. Kidney Disease in Colombia: Priority for Risk Management // *Rev. Panam. Salud. Publica*. 2016. V.40, No. 1. P. 16–22. PMID: 27706391.
18. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология*. 2011. № 3. С. 52–68.
19. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А., Галушко Е.А., Горячев Д.В., Дубинина Т.В., и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) // *Научно-практическая ревматология*. 2010. № 1. С. 50–60.
20. Никитина Н.М., Ребров А.П. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом // *Терапевтический архив*. 2009. Т.82, № 6. С. 29–33.
21. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии // *Научно-практ. ревматология*. 2004. № 4. С. 4–9.
22. Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C.S., Ballman K.V., Roger V.L., Jacobsen S.J., et al. Do Cardiovascular Risk Factors Confer the Same Risk for Cardiovascular Outcomes in Rheumatoid Arthritis Patients as in Non-Rheumatoid Arthritis Patients? // *Ann. Rheum. Dis*. 2008. V.67, No. 1. P. 64–69. doi: 10.1136/ard.2006.059980.
23. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F., Avalos I., Gebretsadik T., Shintani A., et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome is Increased in Rheumatoid Arthritis and is Associated with Coronary Atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2008. V.196, No. 2. P. 756–763. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.004.
24. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J., Nightingale P., Kita M.D., Klocke R., et al. Serum Uric Acid is Independently Associated with Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis // *J. Hum. Hypertens*. 2008. V.22, No. 3. P. 177–182. doi: 10.1038/sj.jhh.1002298.
25. Del Rincón I., Freeman G.L., Haas R.W., O'Leary D.H., Escalante A. Relative Contribution of Cardiovascular Risk Factors and Rheumatoid Arthritis Clinical Manifestations to Atherosclerosis // *Arthritis Rheum*. 2005. V.52, No. 11. P. 3413–3423. doi: 10.1002/art.21397.
26. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E., Christian B.F., Veller M. Glucocorticoids and Insulin Sensitivity in Rheumatoid Arthritis // *J. Rheumatol*. 2004. V.31, No. 5. P. 867–874.
27. Zhao Q., Hong D., Zhang Y., Sang Y., Yang Z., Zhang X. Association between Anti-TNF Therapy for Rheumatoid Arthritis and Hypertension: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Medicine*. 2015. V.94, No. 14. P. e731. doi: 10.1097/MD.0000000000000731.
28. Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M., Lehman A.J., Laccaille D. Risk of Incident Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Meta-Analysis of Observational Studies // *Ann. Rheum. Dis*. 2012. V.71, No. 9. P. 1524–1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
29. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodríguez L.A. Antihypertensive Drugs and Risk of Incident Gout among Patients with Hypertension: Population Based Case-Control Study // *BMJ*. 2012. No. 344. P. d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190.
30. McAdams DeMarco M.A., Maynard J.W., Baer A.N., Gelber A.C., Young J.H., Alonso A., Coresh J. Diuretic Use, Increased Serum Urate Levels, and Risk of Incident Gout in a Population-Based Study of Adults with Hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study // *Arthritis & Rheumatism*. 2012. V.64, No. 1. P. 121–129. doi: 10.1002/art.33315.
31. Abeles A.M. Hyperuricemia, Gout, and Cardiovascular Disease: an Update // *Current Rheumatology Reports*. 2015. V.17, No. 3. P. 13. doi: 10.1007/s11926-015-0495-2.
32. McAdams-DeMarco M.A., Maynard J.W., Baer A.N., Coresh J. Hypertension and the Risk of Incident Gout in a Population-Based Study: the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort // *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012. V.14, No. 10. P. 675–679.

- doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00674.x.
33. Xu W., Huang Y., Li L., Sun Z., Shen Y., Xing J., et al. Hyperuricemia Induces Hypertension Through Activation of Renal Epithelial Sodium Channel (ENaC) // *Metabolism*. 2016. V.65, No. 3. P. 73–83. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.026.
 34. Vaidya V., Gangan N., Sheehan J. Impact of Cardiovascular Complications among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review // *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2015. V.15, No. 3. P. 487–497. doi: 10.1586/14737167.2015.102466.
 35. De Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P., et al. Diabetes and Hypertension: a Position Statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2017. V.40, No. 9. P. 1273–1284. doi: 10.2337/dci17-0026.
 36. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms // *Canadian Journal of Cardiology*. 2018. V.34, No. 5. P. 575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
 37. Ntaios G., Vemmos K., Lip G.Y., Koroboki E., Manios E., Vemmos A., et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source // *Stroke*. 2016. V.47, No. 9. P. 2278–2285. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013713.
 38. Derakhshan A., Bagherzadeh-Khiabani F., Arshi B., Ramezankhani A., Azizi F., Hadaegh F. Different Combinations of Glucose Tolerance and Blood Pressure Status and Incident Diabetes, Hypertension, and Chronic Kidney Disease // *J. Am. Heart. Assoc.* 2016. V.5, No. 8. P. e003917. doi: 10.1161/JAHA.116.003917.
 39. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: a Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies // *Lancet*. 2010. V.375, No. 9733. P. 2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
 40. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии) // *Системные гипертензии*. 2017. Т.14, № 2. С. 29–34. doi: 10.26442/2075-082X_14.2.29-34.
 41. Vera G., Nataša D., Svetlana K., Sonja S., Jasmina G., Sonja T. Epidemiology of Hypertension in Serbia: Results of a National Survey // *Journal of Epidemiology*. 2012. V.22, No. 3. P. 261–266. doi: 10.2188/jea.JE20110077.
 42. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M., Thom T., Fields L.E., Roccella E.J. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in United States Adults between 1988–1994 and 1999–2004 // *J. Hypertension*. 2008. V.52, No. 5. P. 818–827. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113357.
 43. Cheng S., Xanthakis V., Sullivan L.M., Vasan R.S. Blood Pressure Tracking over the Adult Life Course: Patterns and Correlates in the Framingham Study // *Hypertension*. 2012. V.60, No. 6. P. 1393–1399. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201780.
 44. Wright J.D., Hughes J.P., Ostchega Y., Yoon S.S., Nwankwo T. Mean Systolic and Diastolic Blood Pressure in Adults Aged 18 and over in the United States, 2001–2008 // *National Center Health Statistics Reports*. 2011. No. 35. P. 24.
 45. Yoon S.S., Fryar C.D., Carroll M.D. Hypertension Prevalence and Control among Adults: United States, 2011–2014 // *NCHS Data Brief*. 2015. No. 220. P. 1–8.
 46. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries // *Jama*. 2013. V.310, No. 9. P. 959–968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
 47. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2016. V.133, No. 4. P. 447. doi: 10.1161/CIR.0000000000000366.
 48. Вишневецкий А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // *Демографическое обозрение*. 2016. Т.3, № 1. С. 6–34.
 49. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G., Kannel W.B., D'Agostino R.B., Levy D. Residual Life Time Risk for Developing Hypertension in Middleaged Women and Men: The Framingham Heart Study // *JAMA*. 2002. V.287, No. 8. P. 1003–1010. doi: 10.1001/jama.287.8.1003.
 50. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т.13, № 4. С. 4–14.
 51. Ибрагимова Х.И., Маммаев С.Н., Омарова Д.А. Половые особенности регуляции артериального давления и лечения артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. 2018. Т.24, № 3. С. 303–308. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-303-308.
 52. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K. National, Regional, and Global Trends in Systolic Blood Pressure Since 1980: Systematic Analysis of Health Examination Surveys and Epidemiological Studies with 786 Country-Years and 5,4 Million Participants // *Lancet*. 2011. V.377, No. 9765. P. 568–577. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62036-3.
 53. Thacker E.L., Gillett S.R., Wadley V.G., Unverzagt F.W., Judd S.E., McClure L.A., et al. The American Heart Association Life's Simple 7 and Incident Cognitive Impairment: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study // *J. Am. Heart. Assoc.* 2014. V.3, No. 3. P. e000635. doi: 10.1161/JAHA.113.000635.
 54. Crim M.T., Yoon S.S., Ortiz E., Wall H.K., Schober S., Gillespie C., et al. National Surveillance Definitions for Hypertension Prevalence and Control among Adults // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2012. V.5, No. 3. P. 343–351. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963439.
 55. Nwankwo T., Yoon S.S., Burt V., Gu Q. Hypertension among Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012 // *NCHS Data Brief*. 2013. No. 133. P. 1–8.
 56. Linneberg A., Jacobsen R.K., Skaaby T., Taylor A.E., Fluharty M.E., Jeppesen J.L., et al. Effect of Smoking on Blood Pressure and Resting Heart Rate: a Mendelian Randomization Meta-Analysis in the CARTA Consortium // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2015. V.8, No. 6. P. 832–841. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001225.
 57. Liu X., Byrd J.B. Cigarette Smoking and Subtypes of Uncontrolled Blood Pressure among Diagnosed Hypertensive Patients: Paradoxical Associations and Implications // *American Journal of Hypertension*. 2017. V.30, No. 6. P. 602–609. doi: 10.1093/ajh/hpx014.
 58. Seven E., Husemoen L.L., Wachtell K., Ibsen H., Linneberg A., Jeppesen J.L. Five-Year Weight Changes Associate with Blood Pressure Alterations Independent of Changes in Serum Insulin // *Journal of Hypertension*. 2014. V.32, No. 11. P. 2231–2237. doi: 10.1097/HJH.0000000000000317.
 59. Штарик С.Ю. Взаимосвязь приема алкоголя и артериальной гипертензии // *Бюллетень СО РАМН*. 2010. Т.30, № 5. С. 25–29.
 60. Балабина Н.М., Баглушкина С.Ю. Употребление алкоголя и уровень артериального давления. Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2012. Т.110, № 3. С. 20–22.
 61. Fan A.Z., Russell M., Stranges S., Dorn J., Trevisan M. Association of Lifetime Alcohol Drinking Trajectories with Cardiometabolic Risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V.93, No. 1. P. 154–161. doi: 10.1210/jc.2007-1395.
 62. Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Бетелева Ю.Е., Кузнецова Т.Ю. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани // *Российский кардиологический журнал*. 2015. Т.20, № 4. С. 111–117. doi: 10.15829/1560-4071-2015-04-111-117.
 63. Xin X., He J., Frontini M.G., Ogden L.G., Motala O.I., Whelton P.K. Effects of Alcohol Reduction on BP: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Hypertension*. 2001. No. 38. P. 1112–1117. doi: 10.1161/hy1101.093424.
 64. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018. Т.17, № 4. С. 53–60. doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
 65. Драпкина О.М., Чапаркина С.О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия // *Российские медицинские вести*. 2007. Т.12, № 3. С. 67–76.

66. Lee Y. Indices of Abdominal Obesity Are Better Discriminators of Cardiovascular Risk Factors Than BMI: a Meta-Analysis // *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008. No. 61. P. 646–53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.08.012.
67. Kumar S., Sharma V. Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure-Free Survival: the Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project in New Delhi, India // *Atherosclerosis*. 2017. No. 263. P. e159. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.504.
68. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., Wang Z., Hall M.E. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms // *Circulation Research*. 2015. V.116, No. 6. P. 991–1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
69. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. Т.16, № 4. С. 4–10. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
70. Tian S., Dong G.H., Wang D., Liu M.M., Lin Q., Meng X.J., et al. Factors Associated with Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Urban Adults from 33 Communities in China: the CHPSNE Study // *Hypertension Research*. 2011. V.34, No. 10. P. 1087. doi:10.1038/hr.2011.99.
71. Sakboonyarat B., Mungthin M. Prevalence and Associated Factors of Uncontrolled Hypertension among Thai Patients with Hypertension: A Nationwide Cross-Sectional Survey // *Rev. Epidemiol. Sante Publique*. Elsevier Masson. 2018. No. 66. P. S310–S311. doi: 10.1016/J.RESPE.2018.05.194.
72. Hippisley-Cox J., Coupland C., Pringle M., Crown N., Hammersley V. Married Couples' Risk of Same Disease: Cross Sectional Study // *BMJ*. 2002. V.325, No. 7365. P. 636–640. doi: 10.1136/bmj.325.7365.636.
73. Di Castelnuovo A., Quacquarello G., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L. Spousal Concordance for Major Coronary Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2009. V.169, No. 1. P. 1–8. doi: 10.1093/aje/kwn234.
74. Qi D., Nie X.L., Wu S., Cai J. Vitamin D and Hypertension: Prospective Study and Meta-Analysis // *PloS One*. 2017. V.12, No. 3. P. e0174298. doi: 10.1371/journal.pone.0174298.
75. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C., et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension // *Hypertension*. 2007. V.49, No. 5. P. 1063–1069. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288.
76. Forman J.P., Curhan G.C., Taylor E.N. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension among Young Women // *Hypertension*. 2008. V.52, No. 5. P. 828–832. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117630.
77. Porreca E., Di Febbo C., Fusco L., Moretta V., Di Nisio M., Cucurullo F. Soluble Thrombomodulin and Vascular Adhesion Molecule-1 Are Associated to Leptin Plasma Levels in Obese Women // *Atherosclerosis*. 2004. V.172, No. 1. P. 175–180. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.09.022.
78. Forouhi N.G., Luan J., Cooper A., Boucer B.J., Wareham N.J. Baseline Serum 25-Hydroxy Vitamin D is Predictive of Future Glycemic Status and Insulin Resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000 // *Diabetes*. 2008. V.57, No. 10. P. 2619–2625. doi: 10.2337/db08–0593.
79. Meng L., Chen D., Yang Y., Zheng Y., Hui R. Depression Increases the Risk of Hypertension Incidence: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies // *J. Hypertens*. 2012. V.30, No. 5. P. 239–243. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835080b7.
80. Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Влияние депрессии на риск развития артериальной гипертензии среди женщин 25–64 лет в открытой популяции // *Мир науки, культуры, образования*. 2012. Т.4, № 35. С. 277–278.
81. Li Z., Li Y., Chen L., Chen P., Hu Y. Prevalence of Depression in Patients with Hypertension: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Medicine*. 2015. V.94, No. 31. P. e1317. doi: 10.1097/MD.0000000000001317.
82. Чобанов Р.Э., Бабаева А.Д., Исламзаде И.Ф. Оценка воздействия коррекции низкой физической активности на эффективность лечения артериальной гипертензии среди женщин репродуктивного возраста в популяционных условиях. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Т.1, № 4. С. 100–104.
83. Hegde S.M., Solomon S.D. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function // *Current Hypertension Reports*. 2015. V.17, No. 10. P. 77. doi: 10.1007/s11906-015-0588-3.
84. Diaz K.M., Booth J.N., Seals S.R., Abdalla M., Dubbert P.M., Sims M., et al. Physical Activity and Incident Hypertension in African Americans: the Jackson Heart Study // *Hypertension*. 2017. V.69, No. 3. P. 421–427. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08398.
85. Chen M., Hu J., McCoy T., Letvak S., Ivanov L. Predicting Changes in Physical Activity and Blood Pressure among Older Adults with Hypertension // *Innovation in Aging*. 2018. V.2, No. Suppl 1. P. 499. doi: 10.1093/geroni/igy023.1857.
86. Börjesson M., Onerup A., Lundqvist S., Dahlöf B. Physical Activity and Exercise Lower Blood Pressure in Individuals with Hypertension: Narrative Review of 27 RCTs // *Br. J. Sports Med*. 2016. V.50, No. 6. P. 356–361. doi: 10.1136/bjsports-2015-095786.
87. Larsen M.K., Matchkov V.V. Hypertension and Physical Exercise: the Role of Oxidative Stress // *Medicina*. 2016. V.52, No. 1. P. 19–27. doi: 10.1016/j.medici.2016.01.005.
88. Bakker E.A., Sui X., Brellenthin A.G., Lee D.C. Physical Activity and Fitness for the Prevention of Hypertension // *Current Opinion in Cardiology*. 2018. V.33, No. 4. P. 394–401. doi: 10.1097/HCO.0000000000000526.
89. Liu X., Zhang D., Liu Y., Sun X., Han C., Wang B., et al. Dose-Response Association between Physical Activity and Incident Hypertension: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies // *Hypertension*. 2017. V.69, No. 5. P. 813–820. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08994.
90. Li W., Wang D., Wu C., Shi O., Zhou Y., Lu Z. The Effect of Body Mass Index and Physical Activity on Hypertension among Chinese Middle-Aged and Older Population // *Scientific Reports*. 2017. V.7, No. 1. P. 10256. doi: 10.1038/s41598-017-11037-y.
91. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. М.: ЭнергATOMиздат, 1985.
92. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991.
93. Ильин Л.А. Радиационная медицина. М.: ИздАТ, 2001.
94. Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П. Радиационная медицина. М.: ИздАТ, 1999.
95. Ильин Л.А. Техногенное облучение и безопасность человека. Электронный ресурс. М.: ГНЦ Институт биофизики, 2002.
96. Ставицкий Р.В., Гуслистый В.П., Беридзе А.Д. Определение «малых» доз ИИ путём аналитической обработки показателей крови // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 1998. Т.43, № 1. С. 58–61.
97. Ставицкий Р.В., Лебедев Л.А., Мехеев А.В., Михеенко С.Г., Жанина Т.В. Некоторые вопросы действия «малых» доз ионизирующего излучения // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2003. Т.48, № 1. С. 30–39.
98. Ставицкий Р.В., Лебедев Л.А., Мехеев А.В., Жанина Т.В. Анализ эффектов действия «малых» доз ионизирующего излучения. *Медицинская техника*. 2002. № 2. С. 37–43.
99. Рябухин Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2000. Т.45, № 4. С. 5–42.
100. Кабашева Н.Я., Окладникова Н.Д., Мамакова О.В. Причины летальных исходов и морфологическая характеристика сердечно-сосудистой системы в отдаленный период после хронического облучения. *Кардиология*. 2001. № 11. С. 78.
101. Tsuya A., Wakano Y., Otake M. Capillary Microscopic Observation On the Superficial Minute Vessels of Atomic-Bomb Survivors, 1956–57. 1. Fingernail Fold, Labial Mucosa, and Lingual Mucosa // *ABCC TR 23–69*. Hiroshima, Japan: Radiation Effects Research Foundation, 1969.
102. Stewart J.R., Cohn K.E., Fajardo L.F., Hancock W.E., Kaplan H.S. Radiation-Induced Heart Disease. A Study of Twenty-Five Patients // *Radiology*. 1967. No. 89. P. 302–310.
103. Van Cleave C.D. Late Somatic Effects of Ionizing Radiation. Oakridge: U.S. Atomic Energy Commission, Division of Technical Information, 1968.
104. Casarett G.W. Similarities and Contrasts between Radiation and Timepathology // *Adv. Gerontol. Res*. 1964. No. 1. P. 109–163.
105. Reinhold H.S. Cell Viability of the Vessel Wall // *Curr. Top. Radiat. Res*. 1974. No. 10. P. 9–28.
106. Little M.P., Zablotska L.B., Brenner A.V., Lipshultz S.E. Circulatory Disease Mortality in the Massachusetts Tuberculosis Flu-

- rospect Cohort Study // *European Journal of Epidemiology*. 2015. V.31, No. 3. P. 287–309. doi: 10.1007/s10654-015-0075-9.
107. Zablotska L.B., Little M.P., Cornett R.J. Potential Increased Risk of Ischemic Heart Disease Mortality with Significant Dose Fractionation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study // *American Journal of Epidemiology*. 2013. V.179, No. 1. P. 120–131. doi: 10.1093/aje/kwt244.
108. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M., et al. Radiation Exposure and Circulatory Disease Risk: Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivor Data, 1950–2003 // *BMJ*. 2010. No. 340. P. b5349. doi: 10.1136/bmj.b5349.
109. Takahashi I., Shimizu Y., Grant E.J., Cologne J., Ozasa K., Kodama K. Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950–2008 // *Radiation Research*. 2017. V.187, No. 3. P. 319–332. doi: 10.1667/rr14347.1.
110. Yamada M., Lennie Wong F., Fujiwara S., Akahoshi M., Suzuki G. Noncancer Disease Incidence in Atomic Bomb Survivors, 1958–1998 // *Radiation Research*. 2004. V.161, No. 6. P. 622–632. doi: 10.1667/rr3183.
111. Ivanov V.K., Maksimov M.A., Chekin S.Y., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Kravchenko J.S. The Risk of Radiation-Induced Cerebrovascular Disease in Chernobyl Emergency Workers // *Health Physics*. 2006. V.90, No. 3. P. 199–207. doi: 10.1097/01.hp.0000175835.31663.ea.
112. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Кащеев В.В., Карпенко С.В., Туманов К.А., и др. Радиационный риск заболеваемости гипертониями среди российских участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017. Т.62, № 1. С. 32–37. doi: 10.12737/25050.
113. Azizova T., Briks K., Bannikova M., Grigoryeva E. Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods // *Hypertension*. 2019. V.73, No. 6. P. 1174–1184. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719.

REFERENCES

1. Chazova I.Ye., Zhemakova Yu.V. Diagnosis and Treatment of Arterial Hypertension. Guidelines. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic hypertension*. 2019;16;1:6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (In Russ.).
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide Trends in Blood Pressure from 1975 to 2015: a Pooled Analysis of 1479 Population-Based Measurement Studies with 19.1 Million Participants. *The Lancet*. 2017;389;10064:37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
3. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S., Marczak L., et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *Jama*. 2017;317;2:165–182. doi: 10.1001/jama.2016.19043.
4. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *Jama*. 2013;310;9:959–968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
5. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide Prevalence of Hypertension: a Systematic Review. *J. Hypertens*. 2004;22;1:11–19.
6. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., et al. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet*. 2016;87;10022:957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
7. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., Boriani G., Manolis A.S., Olsen M.H., et al. Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *European Heart Journal—Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2017;3;4:235–250. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx019.
8. Gottesman R.F., Albert M.S., Alonso A., Coker L.H., Coresh J., Davis S.M., et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurology*. 2017;74;10:1246–1254. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658.
9. Vishram J.K., Borglykke A., Andreasen A.H., Jeppesen J., Ibsen H., Jørgensen T., et al. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*. 2012;60;5:1117–1123. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400.
10. Almagro P., Cabrera F.J., Diez J. Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD. *The ESMI Study*. *Chest*. 2012;142;5:1126–1133. doi: 10.1378/chest.11-2413.
11. Park H.J., Leem A.Y., Lee S.H., Song J.H., Park M.S., Kim Y.S., et al. Comorbidities in Obstructive Lung Disease in Korea: Data from the Fourth and Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1571–1582. doi: 10.1378/chest.11-2413.
12. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing Comorbidities in COPD. *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:95–109. doi: 10.2147/COPD.S54473.
13. Rabahi M.F., Pereira S.A., Silva Júnior J.L., de Rezende A.P., Castro da Costa A., de Sousa Corrêa K., et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Patients with Systemic Arterial Hypertension Without Respiratory Symptoms. *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1525–1529. doi: 10.2147/COPD.S85588.
14. Portegies M.L., Lahousse L., Joos G.F., Hofman A., Koudstaal P.J., Stricker B.H., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke: the Rotterdam Study. *Am. J. Respir Crit. Care Med*. 2016;193;3:251–258. doi: 10.1164/rccm.201505-0962OC.
15. Gasparini A., Evans M., Coresh J., Grams M.E., Norin O., Qureshi A.R., et al. Prevalence and Recognition of Chronic Kidney Disease in Stockholm Healthcare. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2016;31;12:2086–2094. doi: 10.1093/ndt/gfw354.
16. Hong J.W., Noh J.H., Kim D.J. Factors Associated with High Sodium Intake Based on Estimated 24-Hour Urinary Sodium Excretion: the 2009–2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95;9:2864. doi: 10.1097/MD.0000000000002864.
17. Acuña L., Sánchez P., Soler L.A., Alvis L.F. Kidney Disease in Colombia: Priority for Risk Management. *Rev. Panam. Salud Publica*. 2016;40;1:16–22. PMID: 27706391.
18. Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov Ye.L. Arterial Hypertension in Rheumatoid Arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;3:52–68 (In Russ.).
19. Folomeyeva O.M., Nasonov Ye.L., Andrianova I.A., Galushko Ye.A., Goryachev D.V., Dubinina T.V., et al. Rheumatoid Arthritis in Rheumatological Care of Russia: The Severity of the Disease in a Russian Patient Population: a Cross-Sectional Epidemiological Study (Raiser). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;1:50–60 (In Russ.).
20. Nikitina N.M., Rebrov A.P. Determining the Risk of Developing Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2009;82;6:29–33 (In Russ.).
21. Nasonov Ye.L., Popkova T.V. Cardiovascular Problems of Rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;4:4–9 (In Russ.).
22. Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C.S., Ballman K.V., Roger V.L., Jacobsen S.J., et al. Do Cardiovascular Risk Factors Confer the Same Risk for Cardiovascular Outcomes in Rheumatoid Arthritis Patients as in Non-Rheumatoid Arthritis Patients? *Ann. Rheum. Dis*. 2008;67;1:64–69. doi: 10.1136/ard.2006.059980.
23. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F., Avalos I., Gebretsadik T., Shintani A., et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome is Increased in Rheumatoid Arthritis and is Associated with Coronary Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196;2:756–763. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.004.
24. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J., Nightingale P., Kita M.D., Klocke R., et al. Serum Uric Acid is Independently Associated with Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J.*

- Hum. Hypertens. 2008;22;3:177–182. doi: 10.1038/sj.jhh.1002298.
25. Del Rincón I., Freeman G.L., Haas R.W., O'Leary D.H., Escalante A. Relative Contribution of Cardiovascular Risk Factors and Rheumatoid Arthritis Clinical Manifestations to Atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52;11:3413–3423. doi: 10.1002/art.21397.
 26. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E., Christian B.F., Veller M. Glucocorticoids and Insulin Sensitivity in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 2004;31;5:867–874. PMID: 15124244.
 27. Zhao Q., Hong D., Zhang Y., Sang Y., Yang Z., Zhang X. Association between Anti-TNF Therapy for Rheumatoid Arthritis and Hypertension: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine.* 2015;94;14:e731. doi: 10.1097/MD.0000000000000731.
 28. Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M., Lehman A.J., Laccaille D. Risk of Incident Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Meta-Analysis of Observational Studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71;9:1524–1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
 29. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodríguez L.A. Antihypertensive Drugs and Risk of Incident Gout among Patients with Hypertension: Population Based Case-Control Study. *BMJ.* 2012;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190.
 30. McAdams DeMarco M.A., Maynard J.W., Baer A.N., Gelber A.C., Young J.H., Alonso A., Coresh J. Diuretic Use, Increased Serum Urate Levels, and Risk of Incident Gout in a Population-Based Study of Adults with Hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study. *Arthritis & Rheumatism.* 2012;64;1:121–129. doi: 10.1002/art.33315.
 31. Abeles A.M. Hyperuricemia, Gout, and Cardiovascular Disease: an Update. *Current Rheumatology Reports.* 2015;17;3:13. doi: 10.1007/s11926-015-0495-2.
 32. McAdams-DeMarco M.A., Maynard J.W., Baer A.N., Coresh J. Hypertension and the Risk of Incident Gout in a Population-Based Study: the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2012;14;10:675–679. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00674.x.
 33. Xu W., Huang Y., Li L., Sun Z., Shen Y., Xing J., et al. Hyperuricemia Induces Hypertension Through Activation of Renal Epithelial Sodium Channel (ENaC). *Metabolism.* 2016;65;3:73–83. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.026.
 34. Vaidya V., Gangan N., Sheehan J. Impact of Cardiovascular Complications among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.* 2015;15;3:487–497. doi: 10.1586/14737167.2015.102466.
 35. De Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P., et al. Diabetes and Hypertension: a Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40;9:1273–1284. doi: 10.2337/dci17-0026.
 36. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology.* 2018;34;5:575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
 37. Ntaios G., Vemmos K., Lip G.Y., Koroboki E., Manios E., Vemmu A., et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2016;47;9:2278–2285. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013713.
 38. Derakhshan A., Bagherzadeh-Khiabani F., Arshi B., Ramezankhani A., Azizi F., Hadaegh F. Different Combinations of Glucose Tolerance and Blood Pressure Status and Incident Diabetes, Hypertension, and Chronic Kidney Disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5;8:e003917. doi: 10.1161/JAHA.116.003917.
 39. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: a Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *Lancet.* 2010;375;9733:2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
 40. Oshchepkova Ye.V., Lazareva N.V., Chazova I.Ye. Quality Assessment of Examination of Patients with Arterial Hypertension in Primary Health Care (According to the Russian Arterial Hypertension Register Data). *Sistemnyye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2017;14;2:29–34. (In Russ.). doi: 10.26442/2075-082X.14.2.29-34.
 41. Vera G., Nataša D., Svetlana K., Sonja S., Jasmina G., Sonja T. Epidemiology of Hypertension in Serbia: Results of a National Survey. *Journal of Epidemiology.* 2012;22;3:261–266. doi: 10.2188/jea.JE20110077.
 42. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M., Thom T., Fields L.E., Roccella E.J. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in United States Adults between 1988–1994 and 1999–2004. *J. Hypertension.* 2008;52;5:818–827. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113357.
 43. Cheng S., Xanthakis V., Sullivan L.M., Vasan R.S. Blood Pressure Tracking over the Adult Life Course: Patterns and Correlates in the Framingham Study. *Hypertension.* 2012;60;6:1393–1399. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201780.
 44. Wright J.D., Hughes J.P., Osthega Y., Yoon S.S., Nwankwo T. Mean Systolic and Diastolic Blood Pressure in Adults Aged 18 and over in the United States, 2001–2008. *National Center Health Statistics Reports.* 2011;35:24. PMID: 21485611.
 45. Yoon S.S., Fryar C.D., Carroll M.D. Hypertension Prevalence and Control among Adults: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief.* 2015;220:1–8. PMID: 26633197.
 46. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *Jama.* 2013;310;9:959–968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
 47. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133;4:447. doi: 10.1161/CIR.0000000000000366.
 48. Vishnevskiy A., Andreyev Ye., Timonin S. Mortality from Cardiovascular Diseases and Life Expectancy in Russia. *Demograficheskoye Obozreniye = Demographic Review.* 2016;3;1:6–34 (In Russ.).
 49. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G., Kannel W.B., D'Agostino R.B., Levy D. Residual Life Time Risk for Developing Hypertension in Middleaged Women and Men: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002;287;8:1003–1010. doi: 10.1001/jama.287.8.1003.
 50. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deyev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., et al. Arterial Hypertension among Individuals of 25–64 Years Old: Prevalence, Awareness, Treatment and Control. By the Data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;14;4:4–14 (In Russ.).
 51. Ibragimova Kh.I., Mammayev S.N., Omarova D.A. Gender-Specific Regulation of Blood Pressure and Antihypertensive Treatment. *Arterialnaya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2018;24;3:303–308 (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-303-308
 52. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K. National, Regional, and Global Trends in Systolic Blood Pressure Since 1980: Systematic Analysis of Health Examination Surveys and Epidemiological Studies with 786 Country-Years and 5.4 Million Participants. *Lancet.* 2011;377;9765:568–577. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62036-3.
 53. Thacker E.L., Gillett S.R., Wadley V.G., Unverzagt F.W., Judd S.E., McClure L.A., et al. The American Heart Association Life's Simple 7 and Incident Cognitive Impairment: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3;3:e000635. doi: 10.1161/JAHA.113.000635.
 54. Crim M.T., Yoon S.S., Ortiz E., Wall H.K., Schober S., Gillespie C., et al. National Surveillance Definitions for Hypertension Prevalence and Control among Adults. *Circ. Cardiovasc Qual. Outcomes.* 2012;5;3:343–351. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963439.
 55. Nwankwo T., Yoon S.S., Burt V., Gu Q. Hypertension among Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *NCHS Data Brief.* 2013;133:1–8. PMID: 24171916.
 56. Linneberg A., Jacobsen R.K., Skaaby T., Taylor A.E., Fluharty M.E., Jeppesen J.L., et al. Effect of Smoking on Blood Pressure and Resting Heart Rate: a Mendelian Randomization Meta-Analysis in the CARTA Consortium. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2015;8;6:832–841. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001225.
 57. Liu X., Byrd J.B. Cigarette Smoking and Subtypes of Uncontrolled Blood Pressure among Diagnosed Hypertensive Patients: Para-

- doxical Associations and Implications. *American Journal of Hypertension*. 2017;30;6:602–609. doi: 10.1093/ajh/hpx014.
58. Seven E., Husemoen L.L., Wachtell K., Ibsen H., Linneberg A., Jeppesen J.L. Five-Year Weight Changes Associate with Blood Pressure Alterations Independent of Changes in Serum Insulin. *Journal of Hypertension*. 2014;32;11:2231–2237. doi: 10.1097/HJH.0000000000000317.
59. Shtarik S.Yu. Connection between Alcohol Consumption and Arterial Hypertension. *Bulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2010;30;5:25–29 (In Russ.).
60. Balabina N.M., Baglushkina S.Yu. The Use of Alcohol and Arterial Pressure. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = The Siberian Medical Journal*. 2012;110;3:20–22 (In Russ.).
61. Fan A.Z., Russell M., Stranges S., Dorn J., Trevisan M. Association of Lifetime Alcohol Drinking Trajectories with Cardiometabolic Risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93;1:154–161. doi: 10.1210/jc.2007-1395.
62. Druzhilov M.A., Druzhilova O.Yu., Beteleva Yu.Ye., Kuznetsova T.Yu. Obesity as Cardiovascular Risk Factor: Accent on Quality and Functional Activity of Adipose Tissue. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2015;20;4:111–117 (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2015-04-111-117.
63. Xin X., He J., Frontini M.G., Ogden L.G., Motsamai O.I., Whelton P.K. Effects of Alcohol Reduction on BP: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2001;38:1112–1117. doi: 10.1161/hy1101.093424.
64. Shalnova S.A., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Deyev A.D., Imayeva A.E., Muromtseva G.A., et al. What Factors Do Influence Arterial Hypertension Control in Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17;4:53–60 (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
65. Drapkina O.M., Chaparkina S.O. Interrelation of Metabolic Syndrome, Aseptic Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Rossiyskiye Meditsinskiye Vesti*. 2007;12;3:67–76 (In Russ.).
66. Lee Y. Indices of Abdominal Obesity Are Better Discriminators of Cardiovascular Risk Factors Than BMI: a Meta-Analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61:646–653. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.08.012.
67. Kumar S., Sharma V. Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure-Free Survival: the Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project in New Delhi, India. *Atherosclerosis*. 2017;263:e159. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.504.
68. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., Wang Z., Hall M.E. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circulation research*. 2015;116;6:991–1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
69. Shalnova S.A., Deyev A.D., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Imayeva A.E., Muromtseva G.A., et al. Twenty Years Trends of Obesity and Arterial Hypertension and Their Association in Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16;4:4–10. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
70. Tian S., Dong G.H., Wang D., Liu M.M., Lin Q., Meng X.J., et al. Factors Associated with Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Urban Adults from 33 Communities in China: the CHPSNE Study. *Hypertension Research*. 2011;34;10:1087. doi:10.1038/hr.2011.99.
71. Sakboonyarat B., Mungthin M. Prevalence and Associated Factors of Uncontrolled Hypertension among Thai Patients with Hypertension: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Rev. Epidemiol. Sante Publique*. Elsevier Masson. 2018;66:S310–S311. doi: 10.1016/J.RESPE.2018.05.194.
72. Hippisley-Cox J., Coupland C., Pringle M., Crown N., Hammersley V. Married Couples' Risk of Same Disease: Cross Sectional Study. *BMJ*. 2002;325:7365:636–640. doi: 10.1136/bmj.325.7365.636.
73. Di Castelnuovo A., Quacquarello G., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L. Spousal Concordance for Major Coronary Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2009;169;1:1–8. doi: 10.1093/aje/kwn234.
74. Qi D., Nie X.L., Wu S., Cai J. Vitamin D and Hypertension: Prospective Study and Meta-Analysis. *PloS One*. 2017;12;3:e0174298. doi: 10.1371/journal.pone.0174298.
75. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C., et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension. *Hypertension*. 2007;49;5:1063–1069. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288.
76. Forman J.P., Curhan G.C., Taylor E.N. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension among Young Women. *Hypertension*. 2008;52;5:828–832. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117630.
77. Porreca E., Di Febbo C., Fusco L., Moretta V., Di Nisio M., Cucurullo F. Soluble Thrombomodulin and Vascular Adhesion Molecule-1 Are Associated to Leptin Plasma Levels in Obese Women. *Atherosclerosis*. 2004;172;1:175–180. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.09.022.
78. Forouhi N.G., Luan J., Cooper A., Boucer B.J., Wareham N.J. Baseline Serum 25-Hydroxy Vitamin D is Predictive of Future Glycemic Status and Insulin Resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 2008;57;10:2619–2625. doi: 10.2337/db08-0593.
79. Meng L., Chen D., Yang Y., Zheng Y., Hui R. Depression Increases the Risk of Hypertension Incidence: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J. Hypertens.* 2012;30;5:239–243. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832835080b7.
80. Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova Ye.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Influence of Depression on Risk of Arterial Hypertension in Female 25-64 Years in Open Population. *Mir Nauki, Kulturny, Obrazovaniya = The World of Science, Culture and Education*. 2012;4;35:277–278 (In Russ.).
81. Li Z., Li Y., Chen L., Chen P., Hu Y. Prevalence of Depression in Patients with Hypertension: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94;31:e1317. doi: 10.1097/MD.0000000000001317.
82. Chobanov R.E., Babayeva A.D., Islamzade I.F. Assessment of the Impact of Correcting of Low Physical Activity on the Effectiveness of Treatment of Hypertension among Women of Reproductive Age in Outpatient Conditions. *Visnik Problem Biologii i Meditsiny = Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2016;1;4:100–104 (In Russ.).
83. Hegde S.M., Solomon S.D. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Current Hypertension Reports*. 2015;17;10:77. doi: 10.1007/s11906-015-0588-3.
84. Diaz K.M., Booth J.N., Seals S.R., Abdalla M., Dubbert P.M., Sims M., et al. Physical Activity and Incident Hypertension in African Americans: the Jackson Heart Study. *Hypertension*. 2017;69;3:421–427. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08398.
85. Chen M., Hu J., McCoy T., Letvak S., Ivanov L. Predicting Changes in Physical Activity and Blood Pressure among Older Adults with Hypertension. *Innovation in Aging*. 2018;2;Suppl 1:499. doi: 10.1093/geroni/igy023.1857.
86. Börjesson M., Onerup A., Lundqvist S., Dahlöf B. Physical Activity and Exercise Lower Blood Pressure in Individuals with Hypertension: Narrative Review of 27 RCTs. *Br. J. Sports Med.* 2016;50;6:356–361. doi: 10.1136/bjsports-2015-095786.
87. Larsen M.K., Matchkov V.V. Hypertension and Physical Exercise: the Role of Oxidative Stress. *Medicina*. 2016;52;1:19–27. doi: 10.1016/j.medic.2016.01.005.
88. Bakker E.A., Sui X., Brellenthin A.G., Lee D.C. Physical Activity and Fitness for the Prevention of Hypertension. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33;4:394–401. doi: 10.1097/HCO.0000000000000526.
89. Liu X., Zhang D., Liu Y., Sun X., Han C., Wang B., et al. Dose-Response Association between Physical Activity and Incident Hypertension: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension*. 2017;69;5:813–820. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08994.
90. Li W., Wang D., Wu C., Shi O., Zhou Y., Lu Z. The Effect of Body Mass Index and Physical Activity on Hypertension among Chinese Middle-Aged and Older Population. *Scientific Reports*. 2017;7;1:10256. doi: 10.1038/s41598-017-11037-y.
91. Vorobyev Ye.I., Stepanov R.P. Ioniziruyushcheye Izlucheniye i Krovosnyye Sosudy = Ionizing Radiation and Blood Vessels. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1985 (In Russ.).
92. Moskalev Yu.I. Otdalennyye Posledstviya Ioniziruyushchikh Izlucheniya = Long-Term Effects of Ionizing Radiation. Moscow,

- Meditsina Publ., 1991 (In Russ.).
93. Ilin L.A. Radiatsionnaya Meditsina = Radiation Medicine. Moscow, IzdAT Publ., 2001 (In Russ.).
94. Ilin L.A., Kirillov V.F., Korenkov I.P. Radiatsionnaya Meditsina = Radiation Medicine. Moscow, IzdAT Publ., 1999 (In Russ.).
95. Ilin L.A. Tekhnogennoye Oblucheniye i Bezopasnost Cheloveka. Elektronnyy Resurs = Technogenic Radiation and Human Safety. Electronic Resource. Moscow Publ., 2002 (In Russ.).
96. Stavitskiy R.V., Guslisty V.P., Beridze A.D. Determination of "Small" Doses of AI by Analytical Processing of Blood Parameters. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 1998;43;1:58–61 (In Russ.).
97. Stavitskiy R.V., Lebedev L.A., Mekheychev A.V., Mikheyenko S.G., Zhanina T.V. Some Items of Low Radiation Dose Effects. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2003;48;1:30–39 (In Russ.).
98. Stavitskiy R.V., Lebedev L.A., Mekheychev A.V., Zhanina T.V. Analysis of the Effects of Low-Dose Ionizing Radiation. Meditsinskaya Tekhnika = Biomedical Engineering. 2002;2:37–43 (In Russ.).
99. Ryabukhin Yu.S. Low Levels of Ionizing Radiation and Health: a Systematic Approach. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2000;45;4:5–42. (In Russ.).
100. Kabasheva N.Ya., Okladnikova N.D., Mamakova O.V. Causes of Lethal Outcomes and Morphologic Characteristics of Cardiovascular System in the Long-Term Period after a Chronic Exposure to Radiation. Kardiologiya = Kardiologija. 2001;11:78. (In Russ.).
101. Tsuya A., Wakano Y., Otake M. Capillary Microscopic Observation On the Superficial Minute Vessels of Atomic-Bomb Survivors, 1956–57. 1. Fingernail Fold, Labial Mucosa, and Lingual Mucosa. ABCC TR 23–69. Hiroshima, Japan: Radiation Effects Research Foundation, 1969.
102. Stewart J.R., Cohn K.E., Fajardo L.F., Hancock W.E., Kaplan H.S. Radiation-Induced Heart Disease. A Study of Twenty-Five Patients. Radiology. 1967;89:302–310.
103. Van Cleave C.D. Late Somatic Effects of Ionizing Radiation. Oakridge: U.S. Atomic Energy Commission, Division of Technical Information, 1968.
104. Casarett G.W. Similarities and Contrasts between Radiation and Timepathology. Adv. Gerontol. Res. 1964;1:109–163.
105. Reinhold H.S. Cell Viability of the Vessel Wall. Curr. Top. Radiat. Res. 1974;10:9–28.
106. Little M.P., Zablotska L.B., Brenner A.V., Lipshultz S.E. Circulatory Disease Mortality in the Massachusetts Tuberculosis Fluoroscopy Cohort Study. European Journal of Epidemiology. 2015;31;3:287–309. doi: 10.1007/s10654-015-0075-9.
107. Zablotska L.B., Little M.P., Cornett R.J. Potential Increased Risk of Ischemic Heart Disease Mortality with Significant Dose Fractionation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study. American Journal of Epidemiology. 2013;179;1:120–131. doi: 10.1093/aje/kwt244.
108. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M., et al. Radiation Exposure and Circulatory Disease Risk: Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivor Data, 1950–2003. BMJ. 2010;340:b5349. doi: 10.1136/bmj.b5349.
109. Takahashi I., Shimizu Y., Grant E.J., Cologne J., Ozasa K., Kodama K. Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950–2008. Radiation Research. 2017;187;3:319–332. doi: 10.1667/rr14347.1.
110. Yamada M., Lennie Wong F., Fujiwara S., Akahoshi M., Suzuki G. Noncancer Disease Incidence in Atomic Bomb Survivors, 1958–1998. Radiation Research. 2004;161;6:622–632. doi: 10.1667/rr3183.
111. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Y., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Kravchenko J.S. The Risk of Radiation-Induced Cerebrovascular Disease in Chernobyl Emergency Workers. Health Physics. 2006;90;3:199–207. doi: 10.1097/01.hp.0000175835.31663.ea.
112. Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Kashcheyev V.V., Karpenko S.V., Tumanov K.A., et al. Radiation Risk of Incidence of Hypertension among Russian Recovery Operation Workers of the Chernobyl Accident. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62;1:32–37 (In Russ.). doi: 10.12737/25050.
113. Azizova T., Briks K., Bannikova M., Grigoryeva E. Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods. Hypertension. 2019;73;6:1174–1184. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719.

В.К. Иванов, С.Ю. Чекин, М.А. Максютков, А.И. Горский, С.В. Карпенко,
К.А. Туманов, В.В. Кашеев, А.М. Корело, Е.В. Кочергина

ВЛИЯНИЕ НЕОПРЕДЕЛЁННОСТИ ДОЗ НА ОЦЕНКУ РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В КОГОРТЕ РОССИЙСКИХ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Сергей Юрьевич Чекин: nrer@obninsk.com

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование влияния возможной неопределённости доз облучения в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС на оценку радиационных рисков заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО), выявленных у членов этой когорты.

Материал и методы: В качестве исходных данных для оценки радиационных рисков используются эпидемиологические и дозиметрические сведения о когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, находящейся под наблюдением в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР). Оценка радиационных рисков проводится статистическим методом максимального правдоподобия в рамках линейной беспороговой модели избыточного относительного риска. Неопределённости дозы облучения ликвидатора в принятом методе оценки риска учитываются в виде двух моделей ошибок. Оценки доз по данным индивидуальных дозиметров характеризуются классической моделью погрешности измерения. В случае оценок неизвестных индивидуальных доз по данным групповой дозиметрии или по маршрутным дозам группы используется модель погрешности присвоения Berkson.

Результаты: Разработан метод оценки радиационных рисков с учётом неопределённости оценок доз, основанный на наблюдаемой функции правдоподобия. При учёте неопределённости оценок индивидуальных доз в когорте российских ликвидаторов оценка коэффициента избыточного относительного показателя риска на единицу дозы (ERR/Гр) для заболеваемости солидными ЗНО уменьшается на 7%, по сравнению с оценкой, полученной непосредственно по дозам, зарегистрированным в Единой федеральной базе данных (ЕФБД) НРЭР. Оценка ERR/Гр, полученная по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам, составила 0,69 при 95% доверительном интервале (ДИ) (0,37 – 1,04). Оценка ERR/Гр, полученная с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз ликвидаторов, составила 0,64 при 95% ДИ (0,33 – 0,98). Данное смещение оценки является не существенным, так как находится в пределах 95% ДИ для обеих оценок ERR/Гр, статистический размах которых имеет порядок величины самих оценок.

Выводы: При учёте неопределённости оценок индивидуальных доз в когорте российских ликвидаторов оценка коэффициента избыточного относительного показателя риска на единицу дозы (ERR/Гр) для заболеваемости солидными ЗНО статистически значимо не отличается от оценки, полученной непосредственно по дозам, зарегистрированным в ЕФБД НРЭР. Наблюдавшееся, за счёт введённой в расчёт неопределённости доз, смещение оценки коэффициента радиационного риска обусловлено статистическими свойствами использовавшихся традиционных для радиационной эпидемиологии моделей радиационного риска. Полученные результаты подтверждают высокую устойчивость и обоснованность оценок радиационных рисков, полученных ранее по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Дальнейшие исследования позволят обобщить разработанный метод оценки радиационных рисков с учётом неопределённости оценок доз, основанный на наблюдаемой функции правдоподобия, на другие типы радиационно-эпидемиологических исследований риска, включая исследования случай–контроль и случай–когорта.

Ключевые слова: радиационный риск, заболеваемость, солидные злокачественные новообразования, линейная беспороговая модель риска, ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС, доза внешнего облучения, неопределённость дозы, смещение оценки радиационного риска

Для цитирования: Иванов В.К., Чекин С.Ю., Максютков М.А., Горский А.И., Карпенко С.В., Туманов К.А., Кашеев В.В., Корело А.М., Кочергина Е.В. Влияние неопределённости доз на оценку радиационных рисков заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 36–41. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-36-41

Effect of Dose Uncertainty on the Assessment of Radiation Risks of Solid Cancer Incidence in a Cohort of Russian Participants in the Elimination of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP

V.K. Ivanov, S.Yu. Chekin, M.A. Maksoutov, A.I. Gorski, S.V. Karpenko, K.A. Tumanov,
V.V. Kashcheev, A.M. Korelo, E.V. Kochergina

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia
Contact person: Sergei Yurievich Chekin, e-mail: nrer@obninsk.com

ABSTRACT

Purpose: Investigation of the influence of the possible uncertainty of exposure doses of Russian participants in the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident on the assessment of radiation risks of the incidence of solid cancer in this cohort.

Material and methods: Epidemiological and dosimetric data on a cohort of Russian participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl NPP, registered in the National Radiation and Epidemiological Register (NRER), are used as initial data for assessing radiation risks. The assessment of radiation risks is carried out by the statistical method of maximum likelihood in the framework of a linear non-threshold model of excess relative risk. Uncertainties in the liquidator's exposure dose in the adopted risk assessment method are considered in the form of two error models. Dose estimates based on data from individual dosimeters are characterized by a classical model of measurement errors. In the case of estimates of unknown individual doses from group dosimetry data or group route doses, the Berkson assignment error model is used.

Results: A method for assessing radiation risks has been developed, accounting for the uncertainty in dose estimates, based on the observed likelihood function. When taking into account the uncertainty of estimates of individual doses in the cohort of Russian liquidators, the estimate of the coefficient of the excess relative rate per dose unit (ERR/Gy) for the incidence of solid malignancies decreases by 7%, compared with the estimate obtained directly from the doses registered in the NRER database. The ERR/Gy estimate derived from the doses recorded in the NRER database was 0.69 with a 95% confidence interval (CI) of 0.37–1.04. The estimate of ERR/Gy, obtained accounting

for the uncertainty in estimates of individual doses of liquidators, was 0.64 at 95% CI (0.33–0.98). This estimate bias is not significant, since it is within 95% CI for both ERR/Gy estimates, the statistical range of which is of the order of magnitude of the estimates themselves.

Conclusions: Considering the uncertainty of individual dose estimates in the cohort of Russian liquidators, the estimate of the excess relative rate per dose unit (ERR/Gy) for the incidence of solid cancer does not statistically significantly differ from the estimate obtained directly from the doses registered in the NRRER database. The bias in the estimate of the radiation risk coefficient observed, due to the dose uncertainty introduced into the calculation, is due to the statistical properties of the traditional radiation risk models used for radiation epidemiology. The results obtained confirm the high stability and validity of the radiation risk assessments obtained earlier from the doses registered in the NRRER for the Russian cohort of Chernobyl liquidators. Further research will allow generalization of the developed method for assessing radiation risks, accounting for the uncertainty of dose estimates, based on the observed likelihood function, to other types of radiation epidemiological risk studies, including case-control and case-cohort studies.

Keywords: radiation risk, incidence, solid cancer, linear non-threshold risk model, liquidators of the accident at the Chernobyl nuclear power plant, external dose, dose uncertainty, bias in the estimate of radiation risk

For citation: Ivanov VK, Chekin SYu, Maksoutov MA, Gorski AI, Karpenko SV, Tumanov KA, Kashcheev VV, Korelo AM, Kochergina EV. Effect of Dose Uncertainty on the Assessment of Radiation Risks of Solid Cancer Incidence in a Cohort of Russian Participants in the Elimination of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):36-41. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-36-41

Введение

Современная система норм и правил радиационной защиты, разрабатываемая Международной комиссией по радиационной защите (МКРЗ) [1], в основном базируется на статистических оценках радиационных рисков в эпидемиологических исследованиях. Основной облучённой когортой, используемой для идентификации моделей радиационного риска, на международном уровне до сих пор является японская когорта лиц, переживших атомные бомбардировки в 1945 г. [2–4]. Эта когорта характеризуется широким диапазоном доз облучения – от нуля до нескольких Гр. При достигнутом в настоящее время уровне радиационной безопасности на предприятиях и в учреждениях дозы персонала, как правило, не превышают 0,05 Зв в год, а для населения – 0,005 Зв в год [5]. Основным отдалённым эффектом действия ионизирующей радиации в малых дозах на здоровье человека считается увеличение частоты злокачественных новообразований (ЗНО) среди облучённых лиц [1]. За последние 25 лет опубликовано большое число работ по оценке радиационных рисков, связанных с аварией на Чернобыльской АЭС в 1986 г. [6–10]. Высокую мощность статистических исследований в области малых доз облучения (менее 1 Гр) обеспечивает когорта российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов), зарегистрированных и наблюдающихся с 1986 г. в системе Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) [11]. Дозы облучения ликвидаторов, как правило, не превышали 1 Гр, а средняя доза в когорте составила около 0,1 Гр [12]. Радиационные риски в области малых доз исследуются также в когортах работников атомной промышленности [13].

Модели радиационных рисков ЗНО, идентифицируемые и оцениваемые по эпидемиологическим данным, являются, в большинстве случаев, регрессионными моделями, в которых одной из независимых переменных является доза облучения. Даже если доза облучения в этих моделях считается детерминированной величиной, коэффициенты моделей радиационных рисков оцениваются с естественными статистическими ошибками, которые обусловлены случайностью процесса заболевания [14]. Соответственно, и оценки пожизненных радиационных рисков, лежащие в основе норм радиационной безопасности, имеют естественную неопределённость. Кроме того, на оценки радиационных рисков влияет неопределённость регистрируемых в радиационно-эпидемиологических исследованиях доз облучения [15].

Целью данной работы является исследование устойчивости оценок радиационного риска заболеваемости солидными ЗНО в российской когорте ликвидаторов по-

следствий Чернобыльской аварии по отношению к неопределённости оценки индивидуальных доз внешнего облучения ликвидаторов.

Материал и методы

Дозиметрические данные российской когорты ликвидаторов были ранее подробно рассмотрены в работе Питкевича В.А. и соавт. [12]. Неопределённость дозиметрических данных для ликвидаторов (особенно в 1986–1987 гг.) была оценена в трёх основных группах, в зависимости от использованного метода оценки дозы. Поглощённая доза, полученная с использованием индивидуального дозиметра, характеризовалась максимальной погрешностью около 50%; численность этой группы составила 11% от всей когорты ликвидаторов. Групповая доза, приписанная лицам, входившим в группу по выполнению определённых работ, по показаниям индивидуального дозиметра, находившегося у одного из членов группы, характеризовалась максимальной неопределённостью порядка 300% (24% ликвидаторов). Маршрутная доза, которая оценивалась по средней мощности экспозиционной дозы в зоне проведения работ и времени пребывания в ней группы лиц, характеризовалась максимальной неопределённостью до 500% (65% ликвидаторов).

Таким образом, примерно для 89% ликвидаторов погрешности в зарегистрированных дозах являются так называемыми погрешностями присвоения (погрешности Berkson), которые описывают межиндивидуальную изменчивость истинных значений дозы относительно одного значения, приписываемого каждому индивидууму, принадлежащему к отдельной группе [15]. Следует отметить, что Научный комитет ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН) рекомендует, чтобы неопределённости в моделях, используемых для оценки радиационных рисков, определялась как функции плотности вероятности, отражающие текущий уровень знаний, с учетом зависимостей или корреляций между распределениями [15]. Поэтому в данной работе оценки коэффициента избыточного относительного риска проводятся методом максимального правдоподобия [16] с явным включением в функцию правдоподобия плотности распределения для истинных индивидуальных доз облучения.

В данной работе исследовались радиационные риски солидных ЗНО с кодами диагнозов С00.0–С80.9 в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [17]. Принимая во внимание, что минимальный латентный период развития радиационно-индуцированных солидных ЗНО составляет около 5 лет [18], для исследования солидных ЗНО начало наблюдения в когорте ликвидаторов было установлено с 1.01.1992 г. Окончание периода наблюдения – 31.12.2020 г.

Для исследования радиационных рисков солидных ЗНО на основе Единой федеральной базы данных (ЕФБД) НРЭР сформирована ретроспективная когорта ликвидаторов с использованием следующих условий выбора:

- ликвидаторы мужского пола с зарегистрированными индивидуальными дозами облучения, въехавшие в зону чернобыльских работ в период с 26.04.1986 г. по 31.12.1987 г. в возрасте от 18 до 70 лет;
- зарегистрированные в НРЭР до 1992 г.;
- не имевшие диагнозов ЗНО до 1992 г.;
- имеющие информацию о состоянии здоровья в течение периода наблюдения с 1992 г. по 2020 г. включительно.

Общая численность когорты ликвидаторов, сформированной для анализа заболеваемости всеми солидными ЗНО, составила 67412 человек, средний возраст на начало работ в чернобыльской зоне – 34 года, средняя доза облучения, накопленная за период работ, – 0,133 Гр. За период наблюдения с 1992 по 2020 гг. включительно было зарегистрировано 8168 новых случаев заболеваний солидными ЗНО при общем числе человеко-лет под наблюдением, равном 1 346 926,5 и при среднем достигнутом возрасте 49 лет.

Для исследования радиационных рисков был использован когортный метод анализа [16]. Для учёта зависимости фоновых (в отсутствие облучения) показателей заболеваемости от возраста и календарного времени данные о ликвидаторах, вошедших в когорту, были стратифицированы следующим образом: 10 страт по возрасту ликвидаторов на момент въезда в чернобыльскую зону, который считался возрастом на начало облучения (18–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–70), а также страты по календарному году наблюдения с шагом в 1 год, с 1992 по 2020 гг. включительно, всего 290 страт.

Дата окончания наблюдения для каждого ликвидатора определялась как наименьшая из следующих трёх дат: первой даты регистрации диагноза заболевания, дата выбытия из-под наблюдения по иным причинам (включая смерть по иной причине) и даты окончания наблюдения за когортой (31.12.2020 г.).

В когортном методе исследования наблюдаются индивидуальные времена t_i от начала наблюдения за членом когорты до наступления изучаемого случая заболевания, до выхода из-под наблюдения по другим причинам или до окончания срока наблюдения. При постоянном показателе заболеваемости λ вероятность того, что i -ый член когорты останется здоровым за промежуток времени наблюдения $(0 - t_i)$, принимается равной:

$$S = e^{-\lambda \cdot t_i}, \quad (1)$$

а плотность вероятности выявления случая заболевания в момент времени t_j :

$$\varphi = \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot t_j}. \quad (2)$$

Соответственно, функция правдоподобия $L(\lambda)$ для простейшей модели когортных наблюдений записывается в следующем виде [16]:

$$L(\lambda) = \prod_{i=1}^{N-m} S_i \cdot \prod_{j=1}^m \varphi_j = \prod_{i=1}^{N-m} e^{-\lambda \cdot t_i} \cdot \prod_{j=1}^m \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot t_j}, \quad (3)$$

где λ – показатель заболеваемости; N – численность когорты; m – наблюдаемое число случаев заболеваний; t_i – длительность наблюдения, в годах, для здорового i -го члена когорты; t_j – длительность интервала выявления заболевания (в годах) для j -го члена когорты.

В данной работе при оценке зависимости показателя заболеваемости (λ) солидными ЗНО от дозы внешнего облучения ликвидаторов использовалась линейная беспороговая (ЛБП) модель зависимости λ от дозы облучения в форме избыточного относительного показателя заболеваемости (избыточного относительного показателя риска) [16]:

$$\lambda(e, c, d) = \lambda_0(e, c) \cdot (1 + ERR(d)) = \lambda_0(e, c) \cdot (1 + b \cdot d), \quad (4)$$

где ERR (от англ. Excess Relative Rate) – избыточный относительный показатель риска; e – категориальная переменная, обозначающая возраст на начало облучения, в годах; c – категориальная переменная, обозначающая календарный год наблюдения; d – поглощённая доза внешнего облучения, в Гр; b – неизвестный оцениваемый параметр: избыточный относительный показатель риска на единицу дозы, $ERR/Гр$; $\lambda_0(e, c)$ – фоновый (в отсутствие облучения) показатель заболеваемости солидными ЗНО в когорте, который считается постоянным для фиксированной комбинации категориальных переменных e и c ; $\lambda(e, c, d)$ – наблюдаемый показатель заболеваемости солидными ЗНО в когорте, при облучении в дозе d .

Для получения представляющей интерес оценки \hat{b} параметра b (избыточного относительного показателя риска на единицу дозы $ERR/Гр$) обычно используется метод максимального правдоподобия по профилю функции правдоподобия [16]:

$$L(b) = \max_{\lambda_0} \{L(\lambda_0, b)\}. \quad (5)$$

Для исследования устойчивости оценок радиационного риска заболеваемости солидными ЗНО в российской когорте ликвидаторов по отношению к неопределённости индивидуальных доз облучения использовался метод наблюдаемой функции правдоподобия и наблюдаемого профиля правдоподобия [19, 20].

Оценки доз по данным индивидуальных дозиметров характеризуются классической моделью погрешностей, в которой истинные значения индивидуальных доз d и вклады в оценки доз D (в зарегистрированные дозы) от погрешностей измерений являются независимыми случайными величинами [15]. В случае оценок неизвестных индивидуальных доз d по данным групповой дозиметрии или по маршрутным дозам группы, значение зарегистрированной дозы D , приписанной каждому члену конкретной группы, равно средне-групповому значению, что соответствует модели погрешностей присвоения Berkson [15].

При учёте неопределённости в случае оценок доз по данным индивидуальных дозиметров использовался метод максимального правдоподобия Монте-Карло [20, 21] с независимыми ошибками («unshared errors»). Истинные значения индивидуальных доз d многократно генерировались как независимые случайные величины, распределённые по логнормальному закону со средним, равным зарегистрированной дозе D и с $GSD=1,6$, а функция правдоподобия $L(b)$ (3, 4) усреднялась по реализациям 100 сгенерированных наборов индивидуальных доз $\{d\}$ для набора заранее выбранных значений параметра b .

При учёте неопределённости доз по типу погрешностей присвоения Berkson, вклады S (1) и φ (2) в функцию правдоподобия L (3) являются усреднёнными по условным распределениям неизвестных истинных доз d , при известных наблюдаемых (зарегистрированных) дозах D . В данной работе для данных групповой дозиметрии и для маршрутных доз неизвестное истинное значение индивидуальной дозы d считалось распределённым по логнормальному закону с геометрической стандартной ошибкой $GSD=6$ вокруг группового среднего D , равного зарегистрированной дозе.

Использованные для учёта неопределённости доз параметры $GSD=1,6$ (для оценок по данным индивидуальных дозиметров) и $GSD=6$ (для оценок по данным групповой дозиметрии и для маршрутных доз) получены, исходя из того, что в работе Питкевича В.А. и соавт. [12]

приведены коэффициенты вариации доз CV (отношение стандартного отклонения дозы к её среднему значению), выраженные в %.

Вид функции правдоподобия при учёте неопределённости доз по типу погрешностей присвоения Berkson требует более детального представления. Если $f(x, \mu, \sigma)$ – логнормальная плотность распределения случайной дозы X со средним значением $D = e^{\mu + \frac{1}{2}\sigma^2}$

и заданным геометрическим стандартным отклонением $GSD = e^\sigma$, то вклад в i -го члена когорты с зарегистрированной дозой D^i в наблюдаемую функцию правдоподобия равен:

$$P_{s=0}^i = \int_0^\infty e^{-\lambda_0^i(e,c)(1+b \cdot x^i)^{t_s=0}} \cdot f(x^i, \mu^i, \sigma) dx^i, \quad (6)$$

для здоровых лиц (это состояние обозначено нижним индексом $s=0$), или

$$P_{s=1}^i = \int_0^\infty \lambda_0^i(e,c) \cdot (1+b \cdot x^i)^{t_s=1} \cdot e^{-\lambda_0^i(e,c)(1+b \cdot x^i)^{t_s=1}} \cdot f(x^i, \mu^i, \sigma) dx^i \quad (7)$$

– для случаев обнаруженных заболеваний (это состояние обозначено нижним индексом $s=1$), где $f(x^i, \mu^i, \sigma)$ – плотность логнормального распределения неизвестной индивидуальной дозы X^i , такая, что зарегистрированная для i -го члена когорты доза

$$D^i = \int_0^\infty x^i \cdot f(x^i, \mu^i, \sigma) dx^i = e^{\mu^i + \frac{1}{2}\sigma^2}$$

при конкретном выбранном значении $GSD = e^\sigma$.

Как нетрудно видеть, в наблюдаемой функции правдоподобия множители для индивидуальных членов когорты, входящие в функцию правдоподобия (3), заменяются на их математические ожидания по случайной переменной индивидуальной дозы при условии, что зарегистрированная доза является оценкой математического ожидания индивидуальной дозы.

Во введённых выше обозначениях наблюдаемая функция правдоподобия задаётся выражением:

$$L(\{\lambda_0^q, b\}) = \prod_{q=1}^Q \left(\prod_{(i_s^q)=0}^{m^q} P_{s=0}^{(i_s^q)} \cdot \prod_{(i_s^q)=1}^{(N^q - m^q)} P_{s=1}^{(i_s^q)} \right), \quad (8)$$

а наблюдаемая логарифмическая функция правдоподобия – выражаем:

$$l(\{\lambda_0^q, b\}) = \sum_{q=1}^Q \left(\sum_{(i_s^q)=0}^{m^q} \ln(P_{s=0}^{(i_s^q)}) + \sum_{(i_s^q)=1}^{(N^q - m^q)} \ln(P_{s=1}^{(i_s^q)}) \right), \quad (9)$$

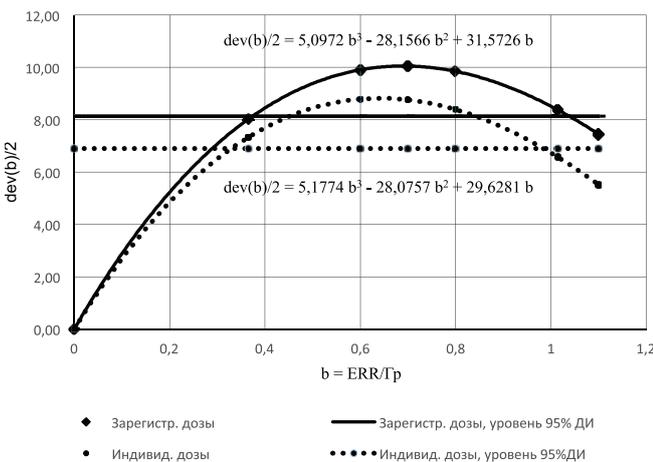


Рис. 1. Функции девиации $dev(b)/2$, построенные по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам (сплошная кривая) и с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз (пунктирная кривая), для заболеваемости ликвидаторов солидными ЗНО в рамках ЛБП модели избыточного относительного риска (4)

Fig. 1. Deviation functions $dev(b)/2$, constructed from the doses registered in the EFBD NRER (solid curve) and taking into account the uncertainty of estimates of individual doses (dashed curve), for the incidence of liquidators with solid malignant neoplasms in the framework of the LRR model of excess relative risk (4)

где показатель λ_0^q , $q=1, \dots, Q$ кусочно-постоянен в Q группах по фоновой заболеваемости, и величины $P_{s=0}^{(i_s^q)}$ при каждом q задаются выражениями (6) и (7), для $s=0$ и $s=1$ соответственно.

Оценка \hat{b} параметра избыточного относительного показателя риска (ERR/Gr) далее получается максимизацией профиля логарифмической функции правдоподобия (9) по параметру \hat{b} ($\hat{b} = \text{max}_b \{l(\{\lambda_0^q, b\}), b\}$) с использованием следующей оценки фоновой заболеваемости, общий вид которой первоначально был предложен Breslow [22, 23].

$$\lambda_0^q = \frac{m^q}{\sum_{s=0,1} \sum_{i=1}^{N^q} (1+b \cdot D^i \cdot (\varphi^i)^s) \cdot t_s^i}, \quad (10)$$

где m^q – число случаев в группе с фоновым показателем заболеваемости λ_0^q ; N^q – число лиц в группе с фоновым показателем заболеваемости λ_0^q ; D^i – зарегистрированная доза i -го члена когорты; t_s^i – время под наблюдением i -го члена когорты в состоянии s ($s=0$ для отсутствия заболевания, $s=1$ для случая первого обнаружения заболевания); $(\varphi^i)^s$ – поправка на неопределённость индивидуальной дозы i -го члена когорты в состоянии s (здесь используется возведение в степень s), вид поправки приведён ниже.

$$\varphi^i(b, D^i, GSD) = \frac{1+b \cdot D^i \cdot GSD^{\ln(GSD)}}{1+b \cdot D^i}. \quad (11)$$

Доверительные интервалы (ДИ) оценки \hat{b} можно приближённо определить из условия, что величина девиации

$$dev(\hat{b}) = 2 \cdot [l(\{\lambda_0^q, \hat{b}\}) - l(\{\lambda_0^q, 0\})] \quad (12)$$

асимптотически распределена по закону хи-квадрат с одной степенью свободы [24].

Таким образом, в точке \hat{b} максимума профиля логарифмической функции правдоподобия (9) по параметру b определяется оценка $ERR/Gr = \hat{b}$, а границы 95% ДИ оценки \hat{b} определяются из условия:

$$b: dev(b)/2 - 1,92 = l(\{\lambda_0^q, b\}) - l(\{\lambda_0^q, 0\}) - 1,92 = 0. \quad (13)$$

Результаты и обсуждение

Результаты оценки избыточного относительного показателя риска (ERR/Gr) для заболеваемости солидными ЗНО в исследованной когорте ликвидаторов приведены на рис. 1 и в табл. 1.

На рис. 1 разности логарифмических функций правдоподобия для оцениваемой модели ($ERR/Gr \neq 0$) и «нулевой» модели ($ERR/Gr = 0$), т.е. функции $dev(b)/2$, представлены для зарегистрированных в ЕФБД НРЭР доз (сплошная линия) и для зарегистрированных в ЕФБД НРЭР доз со случайными поправками на неопределённость оценок индивидуальных доз (пунктирная линия). Вид функций девиации $dev(b)/2$ на рис. 1 представлен их кубическими интерполяциями: верхнее выражение –

Таблица 1

Оценки коэффициентов избыточного относительного показателя риска на единицу дозы (ERR/Gr) для заболеваемости солидными ЗНО в когорте ликвидаторов, полученные по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам и с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз ликвидаторов
Estimates of coefficients of the excess relative risk index per unit dose (ERR/Gy) for the incidence of solid malignancies in the cohort of liquidators, obtained from the doses registered in the EFBD NRER and taking into account the uncertainty of estimates of individual doses of liquidators

Тип доз в модели риска	ERR/Gr	95% ДИ
Дозы ЕФБД НРЭР	0,69	0,37 – 1,04
Дозы ЕФБД НРЭР с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз	0,64	0,33 – 0,98

для функции девиации, построенной непосредственно по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам (график в виде сплошной линии), нижнее выражение – для функции девиации с учётом неопределённости индивидуальных доз (график в виде пунктирной линии). В точке максимума функции $\text{dev}(b)/2$ определяется оценка параметра модели (4) $=\text{ERR}/\text{Гр}$, а уровень функции $\text{dev}(b)/2$, находящийся на 1,92 единицы ниже её максимального значения, определяет границы 95% ДИ для оценки $\text{ERR}/\text{Гр}$.

В табл. 1 приведены результаты оценки коэффициентов избыточного относительного показателя риска на единицу дозы ($\text{ERR}/\text{Гр}$) для заболеваемости солидными ЗНО в когорте ликвидаторов, полученные по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам и с учётом неопределённости оценок индивидуальных доз ликвидаторов.

Как показывает табл. 1, при учёте неопределённости оценок индивидуальных доз в когорте российских ликвидаторов оценка коэффициента избыточного относительного показателя риска на единицу дозы ($\text{ERR}/\text{Гр}$) для заболеваемости солидными ЗНО уменьшается на 7%, по сравнению с оценкой, полученной непосредственно по дозам, зарегистрированным в ЕФБД НРЭР. Данное смещение оценки является не существенным, так как находится в пределах 95% ДИ для обеих оценок $\text{ERR}/\text{Гр}$, статистический размах которых имеет порядок величины самих оценок.

Использованные для учёта неопределённости доз параметры $\text{GSD}=1,6$ (для оценок по данным индивидуальных дозиметров) и $\text{GSD}=6$ (для оценок по данным групповой дозиметрии и для маршрутных доз) являются консервативными в том смысле, что переоценивают неопределённости доз по сравнению с оценками неопределённостей, представленными в работе Питкевича В.А. и соавт. [12]. В упомянутой работе [12] соответствующие метода оценки доз максимальные погрешности оценены как 50% и 500%, что более корректно следовало бы трактовать как удвоенные коэффициенты вариации оценок доз ($2 \times \text{CV}$), т.е. как $\text{GSD}=1,3$ и $\text{GSD}=4,1$.

Основной вклад в смещение оценки $\text{ERR}/\text{Гр}$ вносит принятый в работе метод учёта неопределённости оценок доз по данным индивидуальных дозиметров с использованием профиля логарифма правдоподобия, вычисленного методом Монте-Карло [20, 21]. В работе Stayner L. и соавт. [21] этот метод учёта неопределённости оценок доз применялся для оценки радиационных рисков в когорте персонала атомной отрасли, где было получено аналогичное смещение оценки риска: уменьшение оценки $\text{ERR}/\text{Гр}$ на 10% по сравнению с оценкой непосредственно по зарегистрированным дозам персонала.

В данной работе не использовался статистический метод калибровки регрессии [15], который может использоваться для корректировки доз и, по крайней мере, для приблизительной корректировки неопределённости оценки риска с учетом влияния независимых (unshared)

ошибок в оценках доз. Метод калибровки регрессии сводится к тому, что каждая зарегистрированная индивидуальная доза заменяется ожидаемым значением истинной индивидуальной дозы с учетом измеренной (или приписанной) дозы и распределения истинных индивидуальных доз среди населения. Со статистической точки зрения метод калибровки регрессии менее предпочтителен, чем методы оценки риска, основанные на наблюдаемых функциях правдоподобия [15]. В исследовании Pierce и соавт. [25] в когорте лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии, поправки на погрешность измерения доз в диапазоне от 35 до 40% увеличивали $\text{ERR}/\text{Гр}$ на 12–14%.

Следует отметить, что в случае смещения оценки радиационного риска в японской когорте это смещение было напрямую обусловлено смещением оценок доз, входивших в регрессионную модель. В противоположность этому, в представленном исследовании когорты российских ликвидаторов средние значения оценок индивидуальных доз не менялись при учёте их неопределённости: относительное смещение средних значений индивидуальных доз при учёте их неопределённости, относительно зарегистрированных в ЕФБД НРЭР индивидуальных доз, поддерживалось контрольными процедурами на уровне менее 10^{-6} . Таким образом, наблюдавшееся за счёт введённой в расчёт неопределённости доз смещение оценки коэффициента радиационного риска обусловлено исключительно статистическими свойствами использовавшихся моделей радиационного риска.

Выводы

При учёте неопределённости оценок индивидуальных доз в когорте российских ликвидаторов оценка коэффициента избыточного относительного показателя риска на единицу дозы ($\text{ERR}/\text{Гр}$) для заболеваемости солидными ЗНО статистически значимо не отличается от оценки, полученной непосредственно по дозам, зарегистрированным в ЕФБД НРЭР.

Наблюдавшееся за счёт введённой в расчёт неопределённости доз смещение оценки коэффициента радиационного риска на 7% в данном исследовании обусловлено не смещением оценок средних значений индивидуальных доз, а статистическими свойствами использовавшихся традиционных для радиационной эпидемиологии моделей радиационного риска.

Полученные результаты подтверждают высокую устойчивость и обоснованность оценок радиационных рисков, полученных ранее по зарегистрированным в ЕФБД НРЭР дозам российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС [6–10].

Дальнейшие исследования позволят обобщить разработанный метод оценки радиационных рисков с учётом неопределённости оценок доз, основанный на наблюдаемой функции правдоподобия, на другие типы радиационно-эпидемиологических исследований риска, включая исследования случай–контроль и случай–когорта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Пер. с англ. Киселёва М.Ф., Шандалы Н.К. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. 312 с. [Электронный ресурс]. URL: http://www.icrp.org/docs/P103_Russian.pdf (дата обращения 15.01.2022).
2. Preston D.L., Ron E., Tokuda S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998 // *Radiat. Res.* 2007. V.168, No. 1. P. 1–64.
3. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases // *Radiat. Res.* 2012. V.177, No. 3. P. 229–243.
4. Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009 // *Radiat. Res.* 2017. V.187, No. 5. P. 513–537.
5. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарные правила и нормативы. СанПин 2.6.1.2523-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
6. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Korelo A.M., Biryukov A.P., Matyash V.A. Leukaemia and Thyroid Cancer in Emergency Workers of the Chernobyl Accident: Estimation of Radiation Risks (1986–1995) // *Radiat. Environ. Biophys.* 1997. V.36, No. 1. P. 9–16.
7. Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B. Cancer Incidence among Liquidators of the Chernobyl Accident: Solid Tumors, 1986–1995 // *Health Phys.* 1998. V.74, No. 3. P. 309–315.
8. Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksiutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F. Radiation-Epidemiological Studies of Thyroid Cancer Incidence in Russia after the Chernobyl Accident (Estimation of Radiation Risks, 1991–2008 Follow-up Period) // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2012. V.151, No. 3. P. 489–499.
9. Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksiutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V. Incidence and Mortality of Solid Cancer among Emergency Workers of the Chernobyl Accident: Assessment of Radiation Risks for the Follow-up of 1992–

- 2009 // Radiat. Environ. Biophys. 2015. V.54, No. 1. P. 13–23.
10. Кашчев В.В., Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максютов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Глебова С.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск. 2021. Т.30, № 1. С. 58–77.
 11. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет / Под ред. чл.-корр. РАН Иванова В.К., чл.-корр. РАН Каприна А.Д. М.: ГЕОС, 2015. 450 с.
 12. Питкевич В.А., Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максютов М.А., Матяш В.А., Шукина Н.В. Дозиметрические данные Российского государственного медико-дозиметрического регистра для ликвидаторов // Радиация и риск. 1995. № 2. С. 3–44.
 13. Gillies M., Haylock R. The Cancer Mortality and Incidence Experience of Workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // J. Radiol. Prot. 2014. V.34, № 3. P. 595–623.
 14. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. V. I. New York: United Nations, 2008. 392 p. [Электронный ресурс]. URL: https://www.unscear.org/docs/publications/2006/UNSCEAR_2006_Report_Vol.I.pdf (дата обращения 15.01.2022).
 15. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly, with scientific annexes. Scientific Annexes. New York: United Nations, 2015. 232 p. [Электронный ресурс]. URL: https://www.unscear.org/docs/publications/2012/UNSCEAR_2012_Annex-B.pdf (дата обращения 15.01.2022).
 16. Breslow N., Day N. Statistical Methods in Cancer Research. V. II. The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon: IARC, 1987. 406 p.
 17. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1. Ч. 1. Женева: ВОЗ, 1995. 698 с.
 18. Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksioutov M.A., Tumanov K.A. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers // Radiat. Environ. Biophys. 2009. V.48, № 3. P. 247–252.
 19. Stram D.O., Kopecky K.J. Power and Uncertainty Analysis of Epidemiological Studies of Radiation-Related Disease Risk in Which Dose Estimates are Based on a Complex Dosimetry System: Some Observations // Radiat. Res. 2003. V.160, No. 4. P. 408–417.
 20. Wu Y., Hoffman F.O., Apostoaei A.I., Kwon D., Thomas B.A., Glass R., Zablotska L.B. Methods to Account for Uncertainties in Exposure Assessment in Studies of Environmental Exposures // Environ. Health. 2019. V.18, No. 1. P. 31. [Электронный ресурс]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940_2019_Article_468.pdf (дата обращения 15.01.2022).
 21. Stayner L., Vrijheid M., Cardis E., Stram D.O., Deltour I., Gilbert S.J., Howe G. A Monte Carlo Maximum Likelihood Method for Estimating Uncertainty Arising from Shared Errors in Epidemiological Studies of Nuclear Workers // Radiat. Res. 2007. V.168, No. 3. P. 757–763.
 22. Breslow N.E. Discussion of the Paper by D.R. Cox // J. R. Statist. Soc. B. 1972. No. 34. P. 216–217.
 23. Lyn D.Y. On the Breslow Estimator // Lifetime Data Anal. 2007. No. 13. P. 471–480. [Электронный ресурс]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940_2019_Article_468.pdf (дата обращения 15.01.2022).
 24. Breslow N., Day N. The Analysis of Case-Control Studies. V. I. // Statistical Methods in Cancer Research. IARC Scientific Publication No. 32. Lyon: IARC, 1980. 350 p.
 25. Pierce D.A., Vaeth M., Cologne J.B. Allowance for Random Dose Estimation Errors in Atomic Bomb Survivor Studies: a Revision // Radiat. Res. 2008. V.170, No. 1. P. 118–126.

REFERENCES

1. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP.
2. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. Radiat. Res. 2007;168;1:1–64.
3. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases. Radiat. Res. 2012;177;3:229–243.
4. Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. Radiat. Res. 2017;187;5:513–537.
5. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). Sanitary Rules and Regulations. SanPin 2.6.1.2523-09. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor Publ., 2009. 100 p. (In Russian).
6. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksiyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Korelo A.M., Biryukov A.P., Matyash V.A. Leukaemia and Thyroid Cancer in Emergency Workers of the Chernobyl Accident: Estimation of Radiation Risks (1986–1995). Radiat. Environ. Biophys. 1997;36;1:9–16.
7. Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B. Cancer Incidence among Liquidators of the Chernobyl Accident: Solid Tumors, 1986–1995. Health Phys. 1998;74;3:309–315.
8. Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksiyutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F. Radiation-Epidemiological Studies of Thyroid Cancer Incidence in Russia after the Chernobyl Accident (Estimation of Radiation Risks, 1991–2008 Follow-up Period). Radiat. Prot. Dosimetry. 2012;151;3:489–499.
9. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksiyutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V. Incidence and Mortality of Solid Cancer among Emergency Workers of the Chernobyl Accident: Assessment of Radiation Risks for the Follow-up of 1992–2009. Radiat. Environ. Biophys. 2015;54;1:13–23.
10. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Karpenko S.V., Maksiyutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina Ye.V., Glebova S.Ye., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Assessment of Radiation Risks of Malignant Neoplasms among Russian Participants in the Liquidation of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk. 2021;30;1:58–77. (In Russian).
11. Meditsinskiye Radiologicheskiye Posledstviya Chernobylya: Prognoz i Fakticheskiye Dannyye Spustya 30 Let = Medical Radiological Consequences of Chernobyl: Forecast and Actual Data after 30 Years. Eds. Corresponding Member RAS Ivanov V.K., Corresponding Member RAS Kaprin A.D. Moscow, GEOS Publ., 2015. 450 p. (In Russian).
12. Pitkevich V.A., Ivanov V.K., Tsyb A.F., Maksiyutov M.A., Matyash V.A., Shchukina N.V. Dosimetric Data of the Russian State Medical and Dosimetric Register for Liquidators. Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk. 1995;2:3–44. (In Russian).
13. Gillies M., Haylock R. The Cancer Mortality and Incidence Experience of Workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. J. Radiol. Prot. 2014;34;3:595–623.
14. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. I. New York, United Nations, 2008. 392 p. URL: https://www.unscear.org/docs/publications/2006/UNSCEAR_2006_Report_Vol.I.pdf (Accessed 15.01.2022).
15. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Scientific Annexes. New York, United Nations, 2015. 232 p. URL: https://www.unscear.org/docs/publications/2012/UNSCEAR_2012_Annex-B.pdf (Accessed 15.01.2022).
16. Breslow N., Day N. Statistical Methods in Cancer Research. V. II. The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon, IARC, 1987. 406 p.
17. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). V. 1 (part 1). Geneva, WHO, 1995. 698 p. (In Russian).
18. Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksiyutov M.A., Tumanov K.A. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers. Radiat. Environ. Biophys. 2009;48;3:247–252.
19. Stram D.O., Kopecky K.J. Power and Uncertainty Analysis of Epidemiological Studies of Radiation-Related Disease Risk in Which Dose Estimates are Based on a Complex Dosimetry System: Some Observations. Radiat. Res. 2003;160;4:408–417.
20. Wu Y., Hoffman F.O., Apostoaei A.I., Kwon D., Thomas B.A., Glass R., Zablotska L.B. Methods to Account for Uncertainties in Exposure Assessment in Studies of Environmental Exposures. Environ. Health. 2019;18;1:31. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940_2019_Article_468.pdf (Accessed 15.01.2022).
21. Stayner L., Vrijheid M., Cardis E., Stram D.O., Deltour I., Gilbert S.J., Howe G. A Monte Carlo Maximum Likelihood Method for Estimating Uncertainty Arising from Shared Errors in Epidemiological Studies of Nuclear Workers. Radiat. Res. 2007;168;3:757–763.
22. Breslow N.E. Discussion of the Paper by D. R. Cox. J. R. Statist. Soc. B. 1972;34:216–217.
23. Lyn D.Y. On the Breslow Estimator. Lifetime Data Anal. 2007;13:471–480. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454753/pdf/12940_2019_Article_468.pdf (Accessed 15.01.2022).
24. Breslow N., Day N. The Analysis of Case-Control Studies. V. I. Statistical Methods in Cancer Research. IARC Scientific Publication No. 32. Lyon, IARC, 1980. 350 p.
25. Pierce D.A., Vaeth M., Cologne J.B. Allowance for Random Dose Estimation Errors in Atomic Bomb Survivor Studies: a Revision. Radiat. Res. 2008;170;1:118–126.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 15.03.2022. **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: 15.03.2022. **Accepted for publication:** 11.05.2022

М.Б. Мосеева, Т.В. Азизова, М.В. Банникова

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства, Озерск, Россия

Контактное лицо: Азизова Тамара Васильевна, clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ показателей заболеваемости и смертности от первичных опухолей (ПО) центральной нервной системы (ЦНС) у работников, подвергшихся хроническому облучению.

Материал и методы: Изучаемая когорта включала 22237 работников Производственного объединения «Маяк». В работе использованы данные о профессиональном маршруте и оценках доз, содержащихся в «Дозиметрической системе для работников Производственного объединения «Маяк» – 2013». Клинико-эпидемиологические данные получены из базы данных «Клиника». Рассчитаны «грубые» и стандартизованные (косвенный метод) по возрасту показатели (СП) заболеваемости и смертности от ПО ЦНС на 100000 человеко-лет. Анализ динамики стандартизованных трендов заболеваемости и смертности был выполнен с помощью программы Jointpoint 4.0.4.

Результаты: В изучаемой когорте идентифицированы 53 случая и 47 смертей от злокачественных новообразований (ЗНО) головного и спинного мозга, черепных нервов и других отделов ЦНС (C70–C72 МКБ-10), а также 40 случаев и 7 смертей от доброкачественных новообразований (ДНО) головного мозга и других отделов нервной системы (D-33 МКБ-10). ЗНО ЦНС встречались чаще у мужчин (83%), а ДНО – у женщин (55%). У мужчин ЗНО и ДНО ЦНС развивались в более молодом возрасте по сравнению с женщинами, частота ПО ЦНС у мужчин увеличивалась с увеличением возраста. При анализе заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в зависимости от календарного периода установлена тенденция к росту только заболеваемости всеми ПО ЦНС у женщин ($p=0,008$). Не установлено влияния хронического профессионального облучения на показатели заболеваемости и смертности от ПО ЦНС ни у мужчин, ни у женщин.

Заключение: Полученные результаты следует рассматривать как предварительные, требующие дополнительных исследований.

Ключевые слова: персонал, хроническое облучение, центральная нервная система, первичные опухоли, злокачественные новообразования, доброкачественные новообразования

Для цитирования: Мосеева М.Б., Азизова Т.В., Банникова М.В. Заболеваемость и смертность от опухолей центральной нервной системы в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 42–48. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-42-48

Incidence and Mortality from Central Nervous System Tumors in the Cohort of Workers Chronically Exposed to Radiation

M.B. Moseeva, T.V. Azizova, M.V. Bannikova

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia.

Contact person: Azizova Tamara Vasilievna, clinic@subi.su

Abstract

Purpose: To analyze incidence and mortality rates of central nervous system (CNS) primary tumors (PT) in the cohort of workers chronically exposed to radiation.

Material and methods: Study cohort included 22237 Mayak Production Association workers. Work history data and dose estimates from the “Mayak Worker Dosimetry System 2013” were used. Clinical and epidemiology data were obtained from the “Clinic” database. Crude and age-adjusted (by indirect method) incidence and mortality rates for CNS PT per 100000 person-years were calculated. Standardized incidence and mortality trends were analyzed by Jointpoint 4.0.4.

Results: 53 cases and 47 deaths from malignant neoplasms (MN) of brain and spinal cord, cerebral nerve and other parts of CNS (C70–C72 ICD-10 codes) as well as 40 cases and 7 deaths from non-malignant neoplasms (NMN) of brain and other parts of CNS (D-33 ICD-10 code) were identified. CNS MN were more frequent among males (83%), and CNS NMN were more frequent among females (55%). Both CNS MN and NMN developed at younger ages among males as compared with females, CNS PT frequency increased with increased attained age. Analysis in relation to calendar period revealed the increasing trend for CNS PT incidence among females only ($p=0,008$). Effects of chronic occupational radiation exposure on CNS PT incidence and mortality rates were not established either among males or females.

Conclusion: Findings should be considered as preliminary and require further studies.

Keywords: workers, chronic radiation exposure, central nervous system, primary tumors, malignant neoplasms, non-malignant neoplasms

For citation: Moseeva MB, Azizova TV, Bannikova MV. Incidence and Mortality from Central Nervous System Tumors in the Cohort of Workers Chronically Exposed to Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):42-48. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-42-48

Введение

Первичные опухоли (ПО) центральной нервной системы (ЦНС), несмотря на высокую смертность, инвалидизацию и низкую продолжительность жизни больных с данной патологией, являются одной из наименее изученных медико-социальных проблем во всем мире. Они являются относительно редкой патологией по сравнению с другими новообразованиями у взрослых, но в то же время занимают второе место в структуре онкологической смертности среди лиц моложе 19 лет [1, 2]. Многочисленные исследования, проведенные в течение последних десятилетий, отмечают увеличение заболеваемости ПО ЦНС, и прежде всего, в экономически развитых странах [3–5], что вероятно связано с увеличением доступности методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии, улучшениями в регистрации доброкачественных новообразований (ДНО) ЦНС и успехами в клинической практике.

Несмотря на то, что ионизирующее излучение является одним из немногих признанных и единственным модифицируемым фактором риска [4, 6–10], информация по количественной оценке радиогенного риска развития различных видов опухолей ЦНС крайне ограничена. Целью настоящего этапа исследования являлся анализ показателей заболеваемости и смертности от ПО ЦНС у работников, подвергшихся хроническому облучению.

Материал и методы

Исследуемая когорта включала 22237 работников (25 % женщин), впервые нанятых на один из основных заводов Производственного объединения «Маяк» (реакторы, радионуклидный или плутониевый) в период 1948–1982 гг. независимо от пола, возраста, образования, национальной принадлежности и других характеристик. Идентификация работников изучаемой когорты осуществлялась на основании данных о профессиональном маршруте, содержащихся в «Дозиметрической системе для работников Производственного объединения «Маяк» – 2013» (ДСРМ–2013) [11]. Средний возраст найма работников на предприятие составил 25 лет (24 года для мужчин и 27 лет для женщин).

В процессе трудовой деятельности работники подвергались хроническому внешнему гамма-излучению. Этот вид излучения контролировался у всех работников. В исследовании использованы оценки суммарной дозы внешнего гамма-излучения, поглощенной в мозге, представленные в ДСРМ–2013. Работники плутониевого и радиохимического заводов также подверглись профессиональному воздействию альфа-активных аэрозолей плутония. Этот вид излучения контролировался у 45 % работников, которые потенциально могли подвергнуться внутреннему облучению. Поскольку в ДСРМ–2013 отсутствуют оценки суммарной дозы внутреннего альфа-излучения, поглощенной в мозге, в исследовании использованы оценки содержания (активности) плутония в организме, рассчитанные на основе измерений альфа-активности плутония в биосубстрате (моча) с использованием биокинетической модели. Часть работников также подверглась внешнему воздействию нейтронного излучения, однако доза от этого вида излучения была выше нуля лишь у 18 % когорты. Так как вклад нейтронного излучения в суммарную дозу был в сотни раз меньше по сравнению с дозой внешнего гамма-излучения, доза нейтронного излучения не учитывалась в настоящем исследовании.

Следует отметить, что первые десятилетия становления предприятия характеризовались крайне неудовлетворительными условиями труда [12, 13]. Лишь в конце 1950 – 1960 гг. после введения инженерно-технических, санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мер условия труда и, в том числе, радиационная обстановка

стали меняться коренным образом. Доля работников, нанятых на один из основных заводов Производственного объединения «Маяк» до 1960 г., составила 63 % (62,0 % мужчин и 67,0 % женщин).

Период наблюдения за изучаемой когортой начинался от даты найма на один из основных заводов и продолжался до первого из следующих событий: даты первого диагноза изучаемого заболевания (при анализе заболеваемости); даты смерти (при анализе заболеваемости и смертности); 31 декабря 2018 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и проживали в г. Озерске (при анализе заболеваемости и смертности); 31 декабря 2005 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и выехали из г. Озерска (при анализе смертности); даты выезда из г. Озерска при анализе заболеваемости; или даты последней медицинской информации в случае неизвестного жизненного статуса (при анализе заболеваемости и смертности).

Период наблюдения при анализе заболеваемости в настоящем исследовании был ограничен периодом проживания работников в г. Озерске (закрытое территориальное образование в Уральском Федеральном округе, расположенное вблизи Производственного объединения «Маяк»), в связи с тем, что не представлялось возможным собрать данные о заболеваемости после выезда работника из города. В связи с изменениями законодательства РФ по защите персональных данных стало невозможным получать информацию о жизненном статусе, дате и причинах смерти для лиц, выехавших из г. Озерска после 31 декабря 2005 г. Однако уровень миграции из г. Озерска к концу периода наблюдения уменьшился и составил 0,7 % для периода 2006 – 2018 гг., поэтому данный факт существенно не повлияет на качество данных, использованных в настоящем исследовании. Источником первичной информации о заболеваемости и смертности за время проживания в г. Озерске служили медицинские карты, истории болезни, журналы регистрации скорой медицинской помощи, протоколы патологоанатомического исследования, акты судебно-медицинской экспертизы, медицинские свидетельства о смерти. Информация о жизненном статусе, дате и причине смерти для мигрантов была предоставлена лабораторией эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики из постоянно поддерживаемого медико-дозиметрического регистра персонала Производственного объединения «Маяк». Процедура поиска и сбора этой информации была подробно описана ранее [14]. Все медицинские данные, собранные на изучаемую когорту работников, введены в базу данных (БД) «Клиника» [15].

На конец периода наблюдения жизненный статус установлен для 95 % членов когорты; при этом известно, что 67 % работников умерли и 33 % – живы. Причина смерти известна у 99,7 % умерших членов когорты. Аутопсия проведена у 33,8 % умерших членов когорты, в том числе 52 % среди лиц, умерших в г. Озерске. Сведения о перенесенных заболеваниях за период проживания работника в г. Озерск собраны на 97,3 % работников изучаемой когорты.

Статистический анализ данных проведен с использованием стандартного пакета Statistica 6.0. Рассчитаны «грубые» или интенсивные показатели (ИП) и стандартизованные по возрасту показатели (СП) заболеваемости и смертности на 100000 (далее на 100 тыс.) человеколет с использованием методов медицинской статистики [16]. Для стандартизации был использован косвенный метод. Для оценки статистической значимости различий средних величин использовали *t*-критерий Стьюдента; уровень статистической значимости оценивали при $p < 0,05$.

Анализ динамики стандартизованных трендов заболеваемости и смертности был выполнен с помощью программы Jointpoint 4.0.4 [17]. Кусочная линейная модель использовалась для определения изменений временного тренда показателей заболеваемости и смертности за период 1948 – 2018 гг.

Результаты и обсуждение

На основе информации, содержащейся в БД «Клиника», были идентифицированы все случаи и смерти от злокачественных новообразований (ЗНО) головного и спинного мозга, черепных нервов и других отделов ЦНС (С70–С72 МКБ-10 [18]), а также случаи ДНО головного мозга и других отделов нервной системы (D-33 МКБ-10). Всего за исследуемый период наблюдения было выявлено 93 ПО ЦНС, а именно 53 (57 %) случая ЗНО и 40 (43 %) случаев ДНО. Результаты гистологического исследования (подтверждения диагноза) были доступны для 60,4 % работников с ЗНО и 65 % работников с ДНО ЦНС. В отличие от настоящего исследования в западных странах среди ПО ЦНС преобладают ДНО ЦНС. Так, по данным американского регистра опухолей мозга (CBTRUS) около 29,1 % всех ПО ЦНС в США являются злокачественными и 70,9 % – доброкачественными [19], а во Франции, согласно данным регистра в Жиронде, около 44 % всех ПО ЦНС являлись злокачественными и 56 % – доброкачественными [1]. К сожалению, авторы не располагают статистикой по заболеваемости ДНО ЦНС по России, что затрудняет сопоставление полученных результатов.

Подавляющее большинство случаев ПО ЦНС (84,9 % ЗНО и 87,5 % ДНО) в настоящем исследовании было установлено после 1980 г. К концу периода наблюдения были живы двое (3,8 %) из 53 работников с ЗНО ЦНС и 12 (30,0 %) из 40 работников с ДНО ЦНС. У 4 (7,5 %) работников с диагнозом ЗНО ЦНС причиной смерти была ЗНО почки (1 человек), ишемическая болезнь сердца (1 человек) и цереброваскулярные заболевания (2 человека). У 21 (52,5 %) человека с ДНО ЦНС причиной смерти была ЗНО печени (1 человек), ЗНО поджелудочной железы (2 человека), ЗНО почки (1 человек), хронический алкоголизм (1 человек), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (1 человек), врожденные аномалии (1 человек), ишемическая болезнь сердца (9 человек), цереброваскулярные заболевания (5 человек).

Как видно из табл. 1, ЗНО ЦНС встречались чаще у мужчин (83 %), а ДНО – у женщин (55 %), что согласуется с данными литературы [1, 2, 19]. У мужчин опухоли раз-

вивались в более молодом возрасте по сравнению с женщинами ($p < 0,05$ для заболеваемости ЗНО ЦНС и $p = 0,06$ для заболеваемости ДНО ЦНС). Не выявлено различий в среднем возрасте на дату смерти от ПО ЦНС между мужчинами и женщинами ни для ЗНО, ни для ДНО, вероятно, ввиду небольшого числа умерших. Для сравнения, средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО головного мозга и других неуточненных отделов ЦНС в России в 2019 г. составил 52,5 лет у мужчин и 54,0 лет у женщин, умерших – 57,3 и 62,2 лет соответственно [2].

В табл. 2 представлены повозрастные показатели заболеваемости и смертности от ПО ЦНС. Как видно из табл. 2, ИП заболеваемости ДНО ЦНС возрастал с увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин, и в целом был выше ($p < 0,05$) у женщин по сравнению с мужчинами. СП заболеваемости ДНО ЦНС у женщин был почти в два раза выше чем у мужчин, однако статистически значимых различий по полу не выявлено. При анализе ИП заболеваемости ЗНО ЦНС обнаружен статистически значимо более низкий показатель у мужчин моложе 50 лет по сравнению с более старшей возрастной группой. При этом, в отличие от заболеваемости ДНО ЦНС, во всех возрастных группах отмечался более высокий «грубый» показатель у мужчин по сравнению с женщинами, однако статистически значимые различия в показателях заболеваемости (ИП и СП) между мужчинами и женщинами получены лишь при сравнении всех мужчин и женщин. В результате анализа заболеваемости любой опухолью (ДНО или ЗНО) установлено, что в возрасте моложе 50 лет у мужчин ПО ЦНС встречались статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у женщин, и частота опухолей у мужчин увеличивалась с увеличением возраста.

При анализе повозрастных показателей смертности от ПО ЦНС (табл. 2) для мужчин и женщин, выявлено, что ИП смертности от ДНО статистически незначимо повышался с увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин, и в целом у женщин был выше по сравнению с мужчинами. СП смертности от ДНО ЦНС у женщин был почти в три раза выше чем у мужчин, однако статистически значимых различий по полу не выявлено. ИП смертности от ЗНО ЦНС, напротив, были выше у мужчин по сравнению с женщинами (статистически значимые различия выявлены между группами 60–69 лет и вся когорта), при этом у мужчин ИП был статистически значимо ниже в группе работников моложе 50 лет по

Таблица 1

Распределение работников с ПО ЦНС в зависимости от достигнутого возраста на дату диагноза заболевания или смерти
Distribution of workers with CNS PT in relation to age attained by the date of diagnosis or death

Достигнутый возраст, лет	Заболеваемость				Смертность			
	ДНО		ЗНО		ДНО		ЗНО	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
< 50	6	2	14	–	–	–	10	–
50 – 59	4	2	15	3	1	–	13	3
60 – 69	3	7	11	3	–	2	13	1
> 70	5	11	4	3	1	3	4	3
Всего	18	22	44	9	2	5	40	7
Среднее ± СО	60,1 ± 16,6	69,2 ± 11,8 [§]	54,4 ± 12,1	66,3 ± 9,8*	65,5 ± 14,9	72,0 ± 7,0	56,9 ± 11,7	66,4 ± 10,9
Медиана (минимум – максимум)	57 (32–87)	70,5 (44–90)	57,5 (26–72)	68 (53–81)	65,5 (55–76)	72 (62–79)	59 (27–72)	68 (53–81)

Примечание: СО – стандартное отклонение; знаком * отмечены статистически значимые различия между средним возрастом заболевания ЗНО ЦНС у мужчин и женщин; знаком [§] отмечены различия на границе значимости ($p = 0,06$) между средним возрастом заболевания ДНО ЦНС у мужчин и женщин

Таблица 2

Повозрастные показатели (\pm стандартное отклонение) заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте за весь период наблюдения в зависимости от пола работников (на 100 тыс. человеко-лет)
Age specific rates (\pm standard errors) of CNS PT incidence and mortality in the study cohort for the whole follow-up period by sex (per 100000 person-years)

Показатель	Возраст, лет	Заболеваемость		Смертность	
		Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
<i>ДНО ЦНС</i>					
ИП	< 50	2,22 \pm 0,90	2,22 \pm 1,57	—	—
	50 – 59	5,32 \pm 2,66	5,84 \pm 4,13	0,80 \pm 0,80	—
	60 – 69	6,37 \pm 3,68	24,95 \pm 9,43	—	4,61 \pm 3,26
	\geq 70	20,12 \pm 9,00	43,35 \pm 13,07	2,66 \pm 2,66	8,21 \pm 4,74
	Всего	4,31 \pm 1,02	12,39 \pm 2,64 ^a	0,31 \pm 0,22	1,98 \pm 0,88
СП		4,95 \pm 1,09	9,42 \pm 2,30	0,39 \pm 0,25	1,33 \pm 0,72
<i>ЗНО ЦНС</i>					
ИП	< 50	5,17 \pm 1,38	—	2,53 \pm 0,80	—
	50 – 59	19,93 \pm 5,15 ^b	8,74 \pm 5,05	10,42 \pm 2,89 ^b	5,91 \pm 3,41
	60 – 69	23,31 \pm 7,03	10,65 \pm 6,15	16,31 \pm 4,52	2,31 \pm 2,31 ^a
	\geq 70	16,04 \pm 8,02	11,75 \pm 6,78	10,64 \pm 5,32	8,21 \pm 4,74
	Всего	10,52 \pm 1,59	5,05 \pm 1,68 ^a	6,28 \pm 0,99	2,77 \pm 1,05 ^a
СП		11,14 \pm 1,63	4,47 \pm 1,58 ^a	6,68 \pm 1,02	2,39 \pm 0,97 ^a
<i>ПО ЦНС</i>					
ИП	< 50	7,39 \pm 1,65	2,23 \pm 1,57 ^a	2,53 \pm 0,80	—
	50 – 59	25,29 \pm 5,8 ^b	14,62 \pm 6,54	11,23 \pm 3,00 ^b	5,91 \pm 3,41
	60 – 69	29,73 \pm 7,95	35,66 \pm 11,28	16,31 \pm 4,52	6,92 \pm 4,00
	\geq 70	36,21 \pm 12,07	55,23 \pm 14,76	13,30 \pm 5,95	16,42 \pm 6,70
	Всего	14,84 \pm 1,89	17,47 \pm 3,14	6,59 \pm 1,02	4,75 \pm 1,37
СП		16,3 \pm 1,98	14,43 \pm 2,85	7,14 \pm 1,06	3,97 \pm 1,25

Примечание: Знаком ^a отмечены статистически значимые различия по полу; знаком ^b – статистически значимые различия по сравнению с предыдущей возрастной группой

сравнению с более старшей возрастной группой. СП смертности от ЗНО ЦНС у мужчин был статистически значимо выше по сравнению с женщинами. При анализе смертности от любой ПО ЦНС не выявлено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами. Установлено, что ИП смертности от ПО ЦНС у мужчин был ниже среди лиц моложе 50 лет по сравнению с более старшей возрастной группой.

Проведен анализ показателей заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в зависимости от календарного периода (рис. 1–2). Отмечен рост показателей ИП и СП заболеваемости ДНО ЦНС (рис. 1), начиная с периода 1964–1973 гг. у мужчин и у женщин, при этом у женщин «грубый» показатель заболеваемости был выше по сравнению с мужчинами на протяжении всего периода наблюдения. Статически значимые различия ИП заболеваемости наблюдались в периодах 1994–2003 гг. (3,30 \pm 2,33 у мужчин и 21,81 \pm 8,90 у женщин на 100 тыс. человеко-лет) и 2004–2013 гг. (4,83 \pm 3,42 у мужчин и 35,15 \pm 13,29 у женщин на 100 тыс. человеко-лет). Не выявлено статистически значимой возрастающей линейной тенденции СП заболеваемости ДНО ЦНС ни у мужчин, ни и у женщин на протяжении всего периода наблюдения, и не установлено статистически значимых различий по полу.

На рис. 1 видно, что случаи ЗНО ЦНС у мужчин были зарегистрированы уже в период 1954–1963 гг., то есть раньше почти на 10 лет, чем случаи ДНО ЦНС. В период 1994–2003 гг. выявлены значимые различия грубых показателей заболеваемости ЗНО ЦНС между мужчинами (19,77 \pm 5,71 на 100 тыс. человеко-лет) и женщинами (3,62 \pm 3,62 на 100 тыс. человеко-лет), а также СП заболеваемости ЗНО ЦНС между мужчинами (14,71 \pm 4,92 на 100 тыс. человеко-лет) и женщинами (3,62 \pm 2,18 на 100 тыс. человеко-лет). Не выявлено статистически значимой возрастающей линейной тенденции СП заболеваемости ЗНО ЦНС ни для мужчин, ни для женщин.

При анализе заболеваемости любой из ПО ЦНС (рис. 1), статистически значимых различий ни для ИП, ни для СП

между мужчинами и женщинами не выявлено. Следует отметить, что значимая возрастающая линейная тенденция ($R^2=0,85$, $p=0,008$) выявлена для заболеваемости ПО ЦНС у женщин после точки перегиба в периоде 1964–1973 гг.

На рис. 2 представлены распределения ИП и СП смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте работников за весь период наблюдения. Не установлено статистически значимых различий в значениях ИП и СП для смертности от ПО ЦНС между мужчинами и женщинами, также не установлено статистически значимого возрастающего линейного тренда ни для мужчин, ни для женщин, ни для одного из анализируемых заболеваний.

Для сравнения, согласно данным СВTRUS, в период 2008–2018 гг. наблюдался небольшой спад в заболеваемости ЗНО ЦНС, при этом наблюдалось повышение заболеваемости ДНО ЦНС в период 2004 – 2009 гг. и отсутствие значимых изменений в последующий период. Выявленное повышение заболеваемости ДНО мозга и других отделов ЦНС связывают с улучшением сбора информации о случаях в результате принятия законодательного акта, сделавшего подобный сбор обязательным в США [19]. Во Франции также с 2000 г. по 2012 г. наблюдался ежегодный прирост заболеваемости всех ПО ЦНС, обусловленный приростом ДНО ЦНС, который был выше у женщин, чем у мужчин. В отличие от западных стран, в России в период с 2009 г. по 2019 гг. наблюдался прирост стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО ЦНС и отсутствие статистически значимой динамики для стандартизованных показателей смертности от ЗНО ЦНС [2].

Поскольку первые десятилетия становления предприятия характеризовались крайне неудовлетворительными условиями труда, нами были проанализированы показатели заболеваемости и смертности от опухолей мозга в зависимости от периода найма на предприятие (до и после 1960 г.), а также в зависимости от уровня внешнего гамма-излучения и содержания плутония в организме.

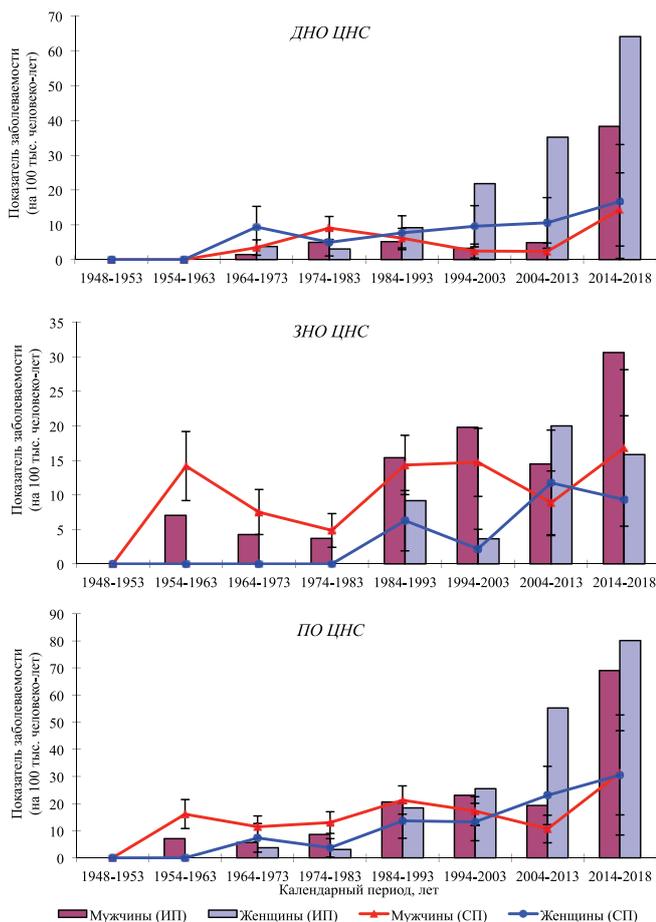


Рис. 1. Распределение ИП и СП заболеваемости ПО ЦНС в изучаемой когорте за весь период наблюдения
 Fig. 1. Distribution of "crude" and standardized incidence rates of CNS PT in the study cohort for the whole follow-up period

Установлено, что СП заболеваемости и смертности от ЗНО ЦНС были статистически значимо выше у мужчин, нанятых до 1960 г., то есть периода наиболее неблагоприятных условий труда, по сравнению с женщинами,

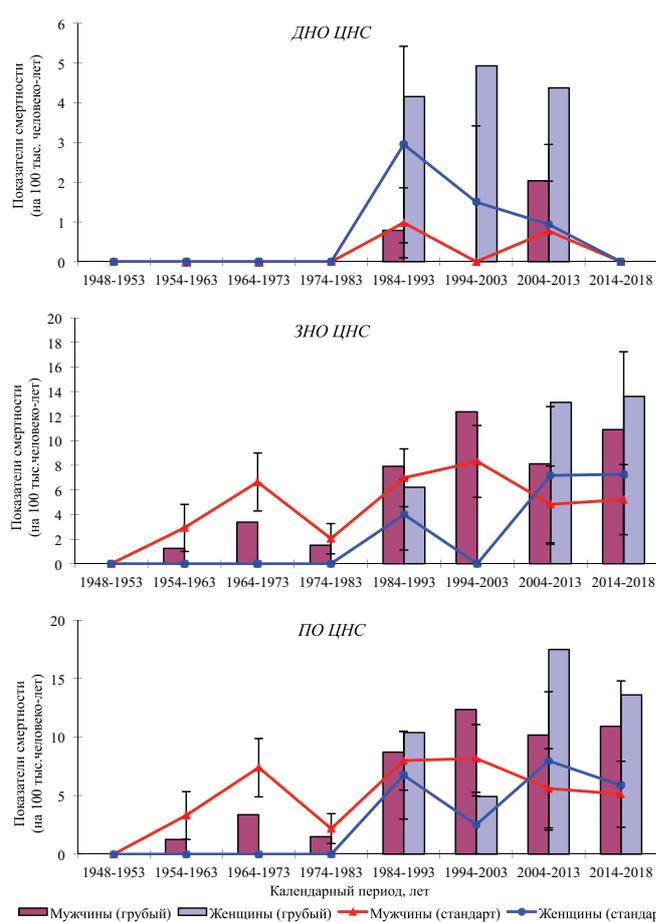


Рис. 2. Распределение ИП и СП смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте за весь период наблюдения
 Fig. 2. Distribution of "crude" and standardized mortality rates of CNS PT in the study cohort for the whole follow-up period

нанятыми в тот же период (табл. 3). Также установлено, что СП смертности от ЗНО и всех опухолей вместе был статистически значимо выше у мужчин, нанятых после 1960 г., чем у мужчин, нанятых до 1960 г.

Таблица 3

Стандартизованные показатели (\pm стандартное отклонение) заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте работников в зависимости от периода найма (на 100 тыс. человеко-лет)
 Standardized rates (\pm standard errors) of CNS PT incidence and mortality in the study cohort by employment period (per 100000 person-years)

Период найма	Мужчины		Женщины	
	Случай	Показатель	Случай	Показатель
<i>Заболеваемость ДНО ЦНС</i>				
до 1960 г.	12	5,37 \pm 1,53	15	10,20 \pm 3,05
после 1960 г.	6	4,33 \pm 1,51	7	8,10 \pm 3,45
<i>Заболеваемость ЗНО ЦНС</i>				
до 1960 г.	22	9,84 \pm 2,07	3	2,5 \pm 1,51 ^a
после 1960 г.	22	12,84 \pm 2,60	6	7,34 \pm 3,28
<i>Заболеваемость ПО ЦНС</i>				
до 1960 г.	34	15,23 \pm 2,58	18	13,72 \pm 3,54
после 1960 г.	28	17,82 \pm 3,07	13	15,56 \pm 4,78
<i>Смертность от ДНО ЦНС</i>				
до 1960 г.	1	0,26 \pm 0,26	4	1,47 \pm 0,91
после 1960 г.	1	0,77 \pm 0,57	1	0,96 \pm 1,13
<i>Смертность от ЗНО ЦНС</i>				
до 1960 г.	18	4,52 \pm 1,06	2	0,99 \pm 0,75 ^a
после 1960 г.	22	10,97 \pm 2,15 ^b	5	5,61 \pm 2,74
<i>Смертность от ПО ЦНС</i>				
до 1960 г.	19	4,79 \pm 1,09	6	2,84 \pm 1,26
после 1960 г.	23	12,01 \pm 2,26 ^b	6	6,59 \pm 2,97

Примечание: Знаком ^a отмечены статически значимые различия по полу; знаком ^b – статистически значимые различия между периодами найма

В табл. 4 представлены СП заболеваемости и смертности от опухолей ЦНС в изучаемой когорте работников в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-излучения, поглощенной в мозге. Установлены статистически значимые различия в СП заболеваемости и смертности от

ЗНО и всех ПО ЦНС в диапазоне суммарной поглощенной в мозге дозе 0,1–0,5 Гр между мужчинами и женщинами.

В табл. 5 представлены СП заболеваемости и смертности от опухолей ЦНС в изучаемой когорте работников в зависимости от содержания плутония в организме.

Таблица 4

Стандартизованные показатели (\pm стандартное отклонение) заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте работников в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-излучения, поглощенной в мозге (на 100 тыс. человеко-лет)
Standardized rates (\pm standard errors) of CNS PT incidence and mortality in the study cohort by total brain absorbed gamma-rays dose (per 100000 person-years)

Диапазон дозы, Гр	Мужчины		Женщины	
	Случай	Показатель	Случай	Показатель
<i>Заболеваемость ДНО ЦНС</i>				
< 0,10	5	4,68 \pm 1,74	10	9,73 \pm 3,46
0,10 – 0,50	9	7,05 \pm 2,24	3	4,26 \pm 2,97
> 0,50	4	3,24 \pm 1,71	9	15,5 \pm 6,12
<i>Заболеваемость ЗНО ЦНС</i>				
< 0,10	12	9,28 \pm 2,45	5	5,32 \pm 2,56
0,10 – 0,50	21	15,08 \pm 3,27	3	5,19 \pm 3,27 ^a
> 0,50	11	9,1 \pm 2,86	1	2,15 \pm 2,28
<i>Заболеваемость ПО ЦНС</i>				
< 0,10	17	14,23 \pm 3,03	15	15,37 \pm 4,36
0,10 – 0,50	30	22,37 \pm 3,99	6	9,52 \pm 4,44 ^a
> 0,50	15	12,3 \pm 3,33	10	19,51 \pm 6,87
<i>Смертность от ДНО ЦНС</i>				
< 0,10	1	0,73 \pm 0,55	3	1,89 \pm 1,31
0,10 – 0,50	1	0,54 \pm 0,50	1	0,86 \pm 1,10
> 0,50	0	—	1	0,98 \pm 1,24
<i>Смертность от ЗНО ЦНС</i>				
< 0,10	11	5,43 \pm 1,49	5	3,88 \pm 1,87
0,10 – 0,50	20	9,54 \pm 2,12	2	2,35 \pm 1,82 ^a
> 0,50	9	4,94 \pm 1,72	—	—
<i>Смертность от ПО ЦНС</i>				
< 0,10	12	6,19 \pm 1,59	8	6,03 \pm 2,33
0,10 – 0,50	21	10,17 \pm 2,19	3	3,36 \pm 2,18 ^a
> 0,50	9	4,91 \pm 1,71	1	1,29 \pm 1,42

Примечание: Знаком ^a отмечены статически значимые различия по полу

Таблица 5

Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от ПО ЦНС в изучаемой когорте в зависимости от содержания плутония в организме (на 100 тыс. человеко-лет)
Standardized rates (\pm standard errors) of CNS PT incidence and mortality in the study cohort by plutonium body burden (per 100000 person-years)

Диапазон содержания, кБк	Мужчины		Женщины	
	Случай	Показатель	Случай	Показатель
<i>Заболеваемость ДНО ЦНС</i>				
< 0,1	2	3,19 \pm 2,1	9	15,35 \pm 6,14
0,1 – 0,5	7	8,19 \pm 3,17	8	13,89 \pm 6,09
> 0,5	1	1,4 \pm 1,4	4	9,1 \pm 5,33
<i>Заболеваемость ЗНО ЦНС</i>				
< 0,1	9	13,06 \pm 4,25	6	11,91 \pm 5,39
0,1 – 0,5	7	8,05 \pm 3,14	2	4,33 \pm 3,39
> 0,5	8	10,75 \pm 3,87	—	—
<i>Заболеваемость ДНО и ЗНО ЦНС</i>				
< 0,1	11	16,61 \pm 4,8	15	27,95 \pm 8,29
0,1 – 0,5	14	16,25 \pm 4,47	10	19,65 \pm 7,25
> 0,5	9	12,32 \pm 4,14	4	10,15 \pm 5,63
<i>Смертность от ДНО ЦНС</i>				
< 0,1	1	1,69 \pm 1,51	1	1,42 \pm 1,84
0,1 – 0,5	1	1,10 \pm 1,14	4	5,56 \pm 3,76
> 0,5	—	—	—	—
<i>Смертность от ЗНО ЦНС</i>				
< 0,1	12	17,59 \pm 4,87	5	9,67 \pm 4,8
0,1 – 0,5	7	7,89 \pm 3,05	1	2,05 \pm 2,28
> 0,5	4	5,23 \pm 2,63 ^b	—	—
<i>Смертность от ДНО и ЗНО ЦНС</i>				
< 0,1	13	19,38 \pm 5,11	6	11,09 \pm 5,14
0,1 – 0,5	8	8,98 \pm 3,26	5	9,64 \pm 4,95
> 0,5	4	5,26 \pm 2,64 ^b	—	—

Примечание: Знаком ^b отмечены значимые различия по сравнению с группой <0,1кБк.

Установлены статистически значимые различия в СП смертности от ЗНО и всех опухолей при содержании плутония > 0,50 кБк у мужчин при сравнении с группой < 0,10 кБк.

Проведен крупный мета-анализ по изучению влияния профессионального облучения в низких дозах на риск смертности от солидных опухолей [20]. Выявлена небольшая гетерогенность между исследованиями риска смертности от опухолей ЦНС ($P=0,31$, $I^2=11,9\%$). Мета-оценка стандартизованного отношения смертности (СОС) от опухолей ЦНС составила 1,05 (95 % ДИ 0,96–1,14) для модели с фиксированными эффектами и 1,09 (95 % ДИ 0,98–1,21) для модели со случайными эффектами. В то же время анализ чувствительности показал, что при исключении результатов анализа Национального регистра ядерных работников Соединенного Королевства, мета-оценка СОС составила 1,16 (95 % ДИ 1,02–1,31) с использованием модели фиксированных эффектов ($p=0,02$, $I^2=0,00\%$). Авторы предположили, что облучение в низких дозах может увеличивать риск смертности от ЗНО ЦНС, но требуются дополнительные исследования.

Анализ когорты работников Производственного объединения «Маяк» показал, что СП заболеваемости и смертности от ЗНО ЦНС статистически значимо выше у мужчин, нанятых до 1960 г., то есть периода наиболее неблагоприятных условий труда, по сравнению с женщинами, наня-

тыми в тот же период, но в то же время ниже при сравнении с мужчинами, нанятыми в более поздние годы, когда радиационная обстановка постепенно приближалась к современным условиям труда. Это может свидетельствовать о том, что высокие дозы облучения вероятно приводили преимущественно к развитию других радиационно-индуцированных патологий у работников и лучше выявлению опухолей ЦНС в поздние годы. Об этом также свидетельствуют данные, полученные при анализе СП опухолей мозга при различных уровнях внешнего и внутреннего облучения.

Заключение

Несмотря на то, что ионизирующее излучение является одним из немногих признанных факторов риска, информация по количественной оценке радиогенного риска развития различных видов опухолей головного мозга и ЦНС крайне скудна. Исследование потенциальных факторов риска опухолей мозга и ЦНС требует большого числа участников и длительного периода наблюдения. Полученные результаты следует рассматривать как предварительные, требующие дополнительных исследований. Долгосрочной целью настоящего исследования является оценка радиогенного риска развития ПО ЦНС в когорте работников первого в России предприятия атомной промышленности Производственного объединения «Маяк», подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Pouchieu C, Gruber A, Bertheaud E, Ménégon P, Monteil P, Huchet A, et al. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000–2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer*. 2018;18:653. DOI: 10.1186/s12885-018-4545-9.
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред.: Каприна АД, Старинского ВВ, Шахзадовой АО. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5 [Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Eds.: Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadovoy AO. M.: P. Hertsen MORI – FSBI “NMRRC” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Ill. 252 c. ISBN 978-5-85502-260-5]
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*. 2020;22(S1):1–96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.
- Ohgaki H. Epidemiology of Brain Tumors. In: *Methods of Molecular Biology, Cancer Epidemiology*. Ed.: Verma M. Totowa, NJ, USA: Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, 2009, vol. 472, P. 323–342. DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0.
- Khodamoradi F, Ghoncheh M, Pakzad R, Gandomani HS, Salehiniya H. The incidence and mortality of brain and central nervous system cancer and their relationship with human development index in the world. *WCRJ*. 2017;4(4):e985. DOI: 10.32113/wcrj_201712_985
- Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer*. 2008;113(7 suppl):1953–1968. DOI: 10.1002/cncr.23741.
- Schlehofer B, Hettlinger I, Ryan P, Blettner M, Preston-Martin S, Little J, et al. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an international case control study of adult brain tumours. *Int. J. Cancer*. 2005;113:116–125. DOI: 10.1002/ijc.20504.
- Alexiou GA, Kallinteri A, Nita E, Zagorianakou P, Levidiotou S, Voulgaris S. Serum IgE levels in patients with intracranial tumors. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015;2(1):15–17. DOI: 10.4103/2347-8659.149398.
- Wiedmann MKH, Brunborg C, Di Ieva A, Lindemann K, Johannesen TB, Vatten L, et al. Overweight, obesity and height as risk factors for meningioma, glioma, pituitary adenoma and nerve sheath tumor: a large population-based prospective cohort study. *Acta Oncologica*. 2017;56(10):1302–1309. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1330554.
- Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-Oncology*. 2019;21(11):1357–1375. DOI: 10.1093/neuonc/noz123.
- Radiation Protection Dosimetry. Special issue. 2017;176(1–2).
- Третьяков ФД. Характеристика радиационной обстановки на плутониевом производстве ПО «Маяк» в разные периоды его деятельности. В: *Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия*. Науч. ред.: Романов СА, Киселев МФ. Озерск: б. и., 2009; Ч. 1:4–50. [Tretyakov FD. Characteristics of the radiation environment at the Maya PA plutonium production plant during different periods of its activity. Eds.: Romanov SA, Kiselev MF. Ozyorsk: without p.h., 2009; P1:4–50.]
- Третьяков Ф.Д., Романов С.А. Характеристика радиационной обстановки на первом радиохимическом заводе ПО «Маяк». В: *Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия*. Науч. ред.: Киселев МФ, Романов СА. Челябинск: Челябинский дом печати, 2010; Ч. 2:8–34. [Tretyakov FD, Romanov SA. Characteristics of the radiation environment at the first Maya PA radiochemical plant. Eds.: Romanov SA, Kiselev MF. Ozyorsk: without p.h., 2009; P1:4–50.]
- Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Okatenko PV. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res*. 1999; 152(4):352–363. PMID: 10477912
- Азизова ТВ, Тепляков ИИ, Григорьева ЕС, Власенко ЕВ, Сумина МВ, Дружинина МБ, и др. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей. *Мед. радиология и радиационная безопасность*. 2009; 54(5): 26–35. [Azizova TV, Teplyakov II, Grigorieva EU, Vlasenko EV, Sumina MV, Druzhinina MB, et al. Medical dosimetric database «Clinic» of employees OF PA «Mayak» and their families. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2009;54(5):26–35. (In Russ.)]
- Мерков АМ, Поляков ЛЕ. Санитарная статистика Пособие для врачей. М.: Атомиздат; 1975. 245 с. [Merkov AM, Polyakov LE. Sanitary statistics M.1975.245pp.(In Russ.)]
- Joinpoint Trend Analysis Software. [https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/ дата обращения 23.03.2022].
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [https://mkb-10.com/ дата обращения 01.02.2021]
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-Oncology*. 2021; 23(S3):iii1–iii105. DOI: 10.1093/neuonc/noab200.
- Qu S, Gao J, Tang B, Yu B, Shen YP, Tu Y. Low-dose ionizing radiation increases the mortality risk of solid cancers in nuclear industry workers: a meta-analysis. *Molecular and clinical oncology*. 2018; 8:703–711. DOI: 10.3892/mco.2018.1590

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 15.03.2022. **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: 15.03.2022. **Accepted for publication:** 11.05.2022

DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-49-56

А.В. Капишников¹, Е.Н. Суровцев^{1,2}, Ю.Д.Удалов³

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПЕРВИЧНЫХ ВНЕМОЗГОВЫХ ОПУХОЛЕЙ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАДИОМИКИ

¹ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.² Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина, Тольятти, Россия.³ Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии ФМБА России, Дмитровград, Россия.

Контактное лицо: Капишников Александр Викторович, e-mail: a.kapishnikov@gmail.com

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

МРТ семиотика в дифференциальной диагностике первичных внеозговых опухолей (ПВО)

Локализация опухоли и её связь с анатомическими структурами

Неоднородность (гетерогенность) опухоли

Границы опухоли и перитуморальный отек

Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД)

Дуральный «хвост»

Информационные технологии анализа МРТ изображений и радиомика

Радиомика в дифференциальной диагностике ПВО

Заключение

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, первичные внеозговые опухоли, менингиомы, радиомика, информационные технологии**Для цитирования:** Капишников А.В., Суровцев Е.Н., Удалов Ю.Д. Магнитно-резонансная томография первичных внеозговых опухолей: проблемы диагностики и перспективы радиомики // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 49–56. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-49-56

DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-49-56

Magnetic Resonance Imaging of Primary Extra-Axial Intracranial Tumors: Diagnostic Problems and Prospects of Radiomics

A.V. Kapishnikov¹, E.N. Surovcev^{1,2}, Yu.D.Udalov³¹ Samara State Medical University, Samara, Russia.² Treatment and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems named after Sergey Berezin, Tolyatti, Russia.³ Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia.

Contact person: Kapishnikov Aleksandr Viktorovich: a.kapishnikov@gmail.com

CONTENTS

Introduction

MRI semiotics in the differential diagnosis of primary extra-axial intracranial tumors (PEIT)

Localization of the tumor and its relationship with the anatomical structures

Heterogeneity (heterogeneity) of the tumor

Tumor margins and peritumoral edema

Apparent diffusion coefficient (ADC)

Dural tail sign

Information technology for MRI analysis and radiomics

Radiomics in differential diagnosis of PEIT

Conclusion

Keywords: magnetic resonance imaging, primary extra-axial intracranial tumors, meningiomas, radiomics, information technology.**For citation:** Kapishnikov AV, Surovcev EN, Udalov YuD. Magnetic Resonance Imaging of Primary Extra-Axial Intracranial Tumors: Diagnostic Problems and Prospects of Radiomics. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):49-56. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-49-56

Введение

Первичные внеозговые опухоли (ПВО) – гетерогенная группа новообразований, представленная опухолями нервов и мозговых оболочек. Суммарная их доля составляет более 40% от всех внутричерепных объемных образований [1]. Менингиомы являются наиболее распространенными ПВО (более 80%), невриномами составляют около 10% [2, 3]. Мезенхимальные опухоли – редкий тип интракраниальных опухолей, а наиболее распространенная среди них солитарная фиброзная опухоль занимает менее 1% от первичных опухолей ЦНС [1, 4].

Большинство (80–90%) ПВО представлены доброкачественными новообразованиями (Grade 1 ВОЗ) [5]. Злокачественными (Grade 2–3 ВОЗ) являются 12% менингиом [6].

Около половины Grade 3 менингиом (M3) диагностируются *de novo*, а оставшаяся доля этого типа опухолей формируется у пациентов в результате малигнизации ранее выявленных менингиом Grade 1 (M1) и Grade 2 (M2) [6]. Малигнизированные мезенхимальные образования составляют 0,5–2,7% от всех внутричерепных образований [1, 7]. Злокачественные опухоли нервов встречаются крайне редко и практически не обнаруживаются в полости черепа [8].

Большинство как доброкачественных, так и злокачественных ПВО бессимптомны [9]. Клиническую манифестацию имеют лишь 10% менингиом, а большая их часть обнаруживается случайно при проведении томографической нейровизуализации [7, 10]. Общая выживаемость в течение десяти лет для менингиом Grade 1 составляет 80–90%, 50–79% для Grade 2 и 14–34% для Grade 3 [7, 11].

МРТ с визуальной оценкой характеристик опухоли является методом выбора для диагностики первичных внеозговых опухолей [2–4]. В то же время, применение только визуального анализа изображений не всегда позволяет достоверно дифференцировать вид и степень злокачественности ПВО, особенно при атипичных МРТ признаках [6, 12]. Необходимо учитывать и тот факт, что доминирование среди ПВО менингиом может привести к отвлечению внимания рентгенолога от альтернативных опухолей со схожими рентгенологическими проявлениями (невриномы и солитарные фиброзные опухоли) [13].

Актуальность разработки надежных визуализационных биомаркеров для дифференциальной диагностики ПВО, в том числе на основе современной концепции радиомики, определяется существенными различиями в прогнозе и подходах к лечению этих новообразований, которые требуют в ряде случаев своевременного хирургического вмешательства и адьювантной лучевой терапии [2, 14, 15].

МРТ семиотика в дифференциальной диагностике первичных внеозговых опухолей

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с визуальной оценкой опухоли на последовательностях, T₂-ВИ, T₁-ВИ FLAIR, DWI, и постконтрастных T₁-ВИ изображениях (T₁-CE), является оптимальным методом диагностики ПВО [2, 16, 17]. Общим рентгенологическим проявлением всех ПВО является их преимущественно экстрацеребральное расположение. Для дифференциальной диагностики ПВО с помощью МРТ используется ряд признаков.

Локализация опухоли и её связь с анатомическими структурами

В большинстве случаев дифференциальная диагностика между менингиомами и невриномами не представляет сложности и основана на определении локализации опухоли, а также наличия ее связи с мозговыми оболочками или черепными нервами соответственно.

Менингиомы связаны с оболочками головного мозга и локализуются преимущественно супратенториально и только 8–10% расположены инфратенториально. Необходимо учитывать, что до 5% менингиом могут располагаться в желудочках мозга, на оболочке зрительного нерва, в эпифизарной области, и крайне редко встречаются внутривентрикулярные (не связанные с мозговыми оболочками) менингиомы [7].

До 80–90% невриномами связаны с преддверно-улитковыми нервами и, соответственно, локализируются в мозжечковых углах (ММУ), и только менее 12% невриномами связаны с вестибулярными черепными нервами [7]. Пятая пара вовлекается в патологический процесс в 0,2–0,4% [18], далее в порядке убывания захватываются IX, X, VII, XI и XII пары черепных нервов [7].

Невриномами составляют до 75–90% от всех опухолей ММУ, вторыми по частоте опухолями ММУ (до 10%) являются менингиомы [7, 13]. При локализации опухоли в ММУ не всегда возможно четко установить взаимосвязь новообразования с мозговыми оболочками или вестибулярными нервами, как это показано на рис. 1. Локализация солитарных фиброзных опухолей аналогична типичному расположению менингиом [7, 19].

Таким образом, признак локализации не позволяет разграничить менингиомы различной степени злокачественности между собой, а также дифференцировать их с солитарными фиброзными опухолями, а в ряде случаев, и с невриномами [3, 7, 19].

Неоднородность (гетерогенность) опухоли

Увеличение степени злокачественности менингиом приводит к нарастанию неоднородности опухоли как на нативных, так и на постконтрастных изображениях.

Для злокачественных менингиом, в отличие от высококодифференцированных, характерно наличие зон некроза [7, 20] и неоднородное (иногда только капсулярное) контрастирование [21, 22]. Доброкачественные менингиомы, напротив, имеют однородную структуру на бесконтрастных МР-томограммах и гомогенно повышают сигнальные характеристики при контрастировании [7].

Однако в 8–23% случаев доброкачественные менингиомы могут иметь гетерогенную структуру [7, 20]. Неоднородность МР-сигнала чаще всего обусловлена наличием кист (в 10–15% случаев) и кровоизлияний. Кисты и кровоизлияния могут наблюдаться и при невриномах [7], что очевидным образом затрудняет их дифференциальную диагностику, особенно при локализации вне ММУ.

Границы опухоли и перитуморальный отек

Нечеткость границы между опухолью и веществом головного мозга с участками отсутствия ликворной щели является признаком инвазии новообразования в мозговую ткань [1, 7, 22] и злокачественности менингиомы [7, 20, 21]. В то же время, непрерывность ликворной щели может не прослеживаться у 20% пациентов с доброкачественными менингиомами [7].

Другим признаком инвазии в вещество головного мозга является наличие перитуморального отека, который считается нетипичным для высококодифференцированных менингиом [7, 22, 23]. Однако его развитие возможно и при доброкачественных менингиомах (рис. 2) и, вероятно, зависит от размера опухоли [24]. Развитие отека характерно также для солитарных фиброзных опухолей [7].

Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД)

Литературные данные относительно роли диффузионно-взвешенных изображений с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для диффе-

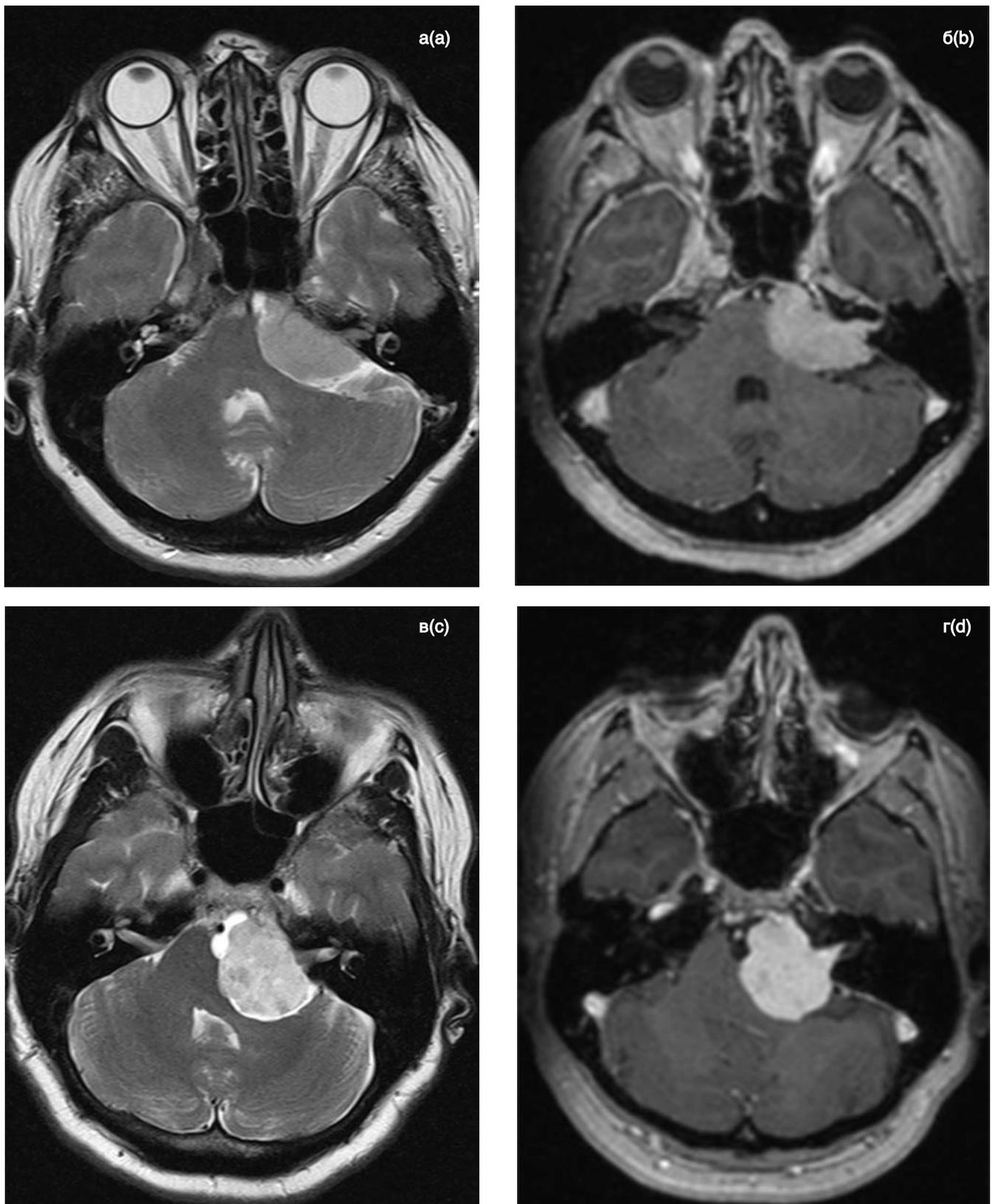


Рис. 1. МРТ головного мозга в аксиальных проекциях двух пациентов с гистологически верифицированными менингиомой Grade 1 (а, б) и вестибулярной шванномой (в, г), расположенными в мостомозжечковых углах.
 T₂-ВИ – слева (а, в); T₁-ВИ с контрастным усилением – справа (б, г).
 Визуальная дифференцировка представленных новообразований между менингиомой и невриномой затруднительна, так как обе опухоли расположены эксцентрично по отношению к слуховым нервам, связаны с нервами и широко прилежат к мозговым оболочкам
 Fig. 1. Brain MRI of two patients with histologically verified: Grade 1 meningioma (a, b) and vestibular schwannoma (c, d) located in the cerebellopontine angles
 T₂-WI – on the left (a, c); T₁-WI with contrast enhancement – on the right (b, d).
 Visual differentiation of the presented tumors between meningioma and neuroma is difficult, since both tumors are located eccentrically with respect to the vestibular nerves, connected with nerves and widely adjacent to the meninges

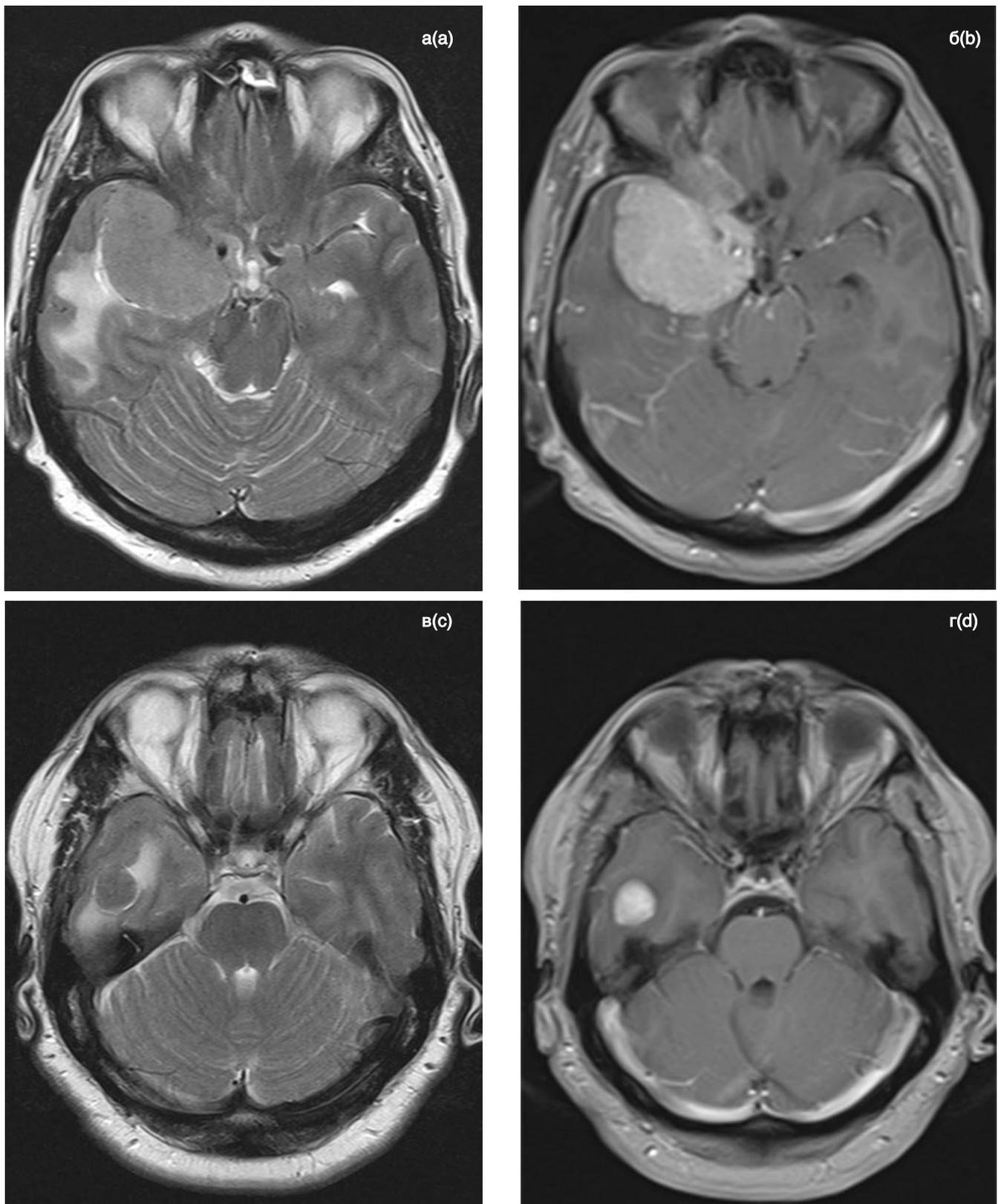


Рис. 2. МРТ головного мозга двух пациентов с гистологически верифицированными менингиомами Grade 1, расположенными на основании средних черепных ямок. Первый пациент – а, б; второй пациент – в, г. T₂-ВИ – слева (а, в); T₁-ВИ с контрастным усилением – справа (б, г).

В обоих случаях определяется периферический отёк, нехарактерный для данного типа опухоли. Обращает на себя внимание то, что, несмотря на существенно больший размер образования у первого пациента (а, б), по сравнению со вторым (в, г), объёмы зон периферического отёка в этих наблюдениях сопоставимы

Fig. 2. Brain MRI of two patients with histologically verified Grade 1 meningiomas located at the base of the middle cranial fossa. The first patient – a, b; the second patient – c, d. T₂-WI - on the left (a, c); T₁-WI with contrast enhancement – on the right (b, d). In both cases, peripheral edema, uncharacteristic for this type of tumor, is determined. It is noteworthy that, despite the significantly larger size of the formation in the first patient (a, b), compared to the second (c, d), the volumes of the zones of peripheral edema in both cases are comparable

ренициальной диагностики менингиом противоречивы. Отмечается более низкий уровень ИКД при атипичных (M2) и злокачественных (M3) менингиомах относительно типичных (M1) [7]. В то же время, имеются работы, где показано, что значения ИКД не является надежным критерием для определения малигнизации менингиом [21, 24].

Солитарные фиброзные опухоли имеют более высокое значение ИКД по сравнению менингиомами [25, 26]. Пороговое значения нормализованного ИКД более 1,3 показало высокую специфичность (96%), но низкую чувствительность (35%) при диагностике солитарных фиброзных опухолей [27].

Дуральный «хвост»

Наличие такого, казалось бы, специфического визуального симптома менингиом как дуральный «хвост», представляющий собой линейное контрастное усиление в прилежащей к опухоли твердой мозговой оболочке, также нельзя признать надежным ориентиром в дифференциальной диагностике. Данный признак встречается у 35–80% менингиом [28], однако может наблюдаться и при невриномах, а также в 50% случаев солитарных фиброзных опухолей [7].

Таким образом, анализ особенностей МРТ-семиотики первичных внемозговых опухолей показывает, что в ряде случаев провести надёжную дифференциальную диагностику злокачественности менингиом, а также менингиом с невриномами и солитарными фиброзными опухолями только на основе визуальных признаков затруднительно. Нередко даже одновременное присутствие нескольких, казалось бы, наглядных критериев на

МР-томограмме не позволяет достоверно установить вид новообразования, что демонстрирует клиническое наблюдение, представленное на рис. 3.

Информационные технологии анализа МРТ-изображений и радиомика

Радиомика (radiomics или radiomic) – новое направление анализа медицинских изображений, которое сформировалось в последние годы. Задачей радиомики является трансформация диагностических изображений в биомаркеры и выявление фенотипов визуализации путем комплексного изучения методами гистограммного, текстурного, и морфометрического анализа в сочетании с многомерными клиническими данными [29].

Извлечение количественных и качественных данных из мультимодальных медицинских изображений с использованием достижений в области интеллектуального анализа данных и машинного обучения позволяет выявлять взаимосвязь между цифровыми свойствами медицинских изображений и клиническими данными для использования в системах поддержки принятия диагностических решений [30, 31].

Радиомический анализ включает в себя несколько последовательных этапов: сбор и предварительная обработка изображений, сегментация зоны интереса (ROI), извлечение признаков и построение математической модели, отображающей взаимосвязь признаков изображения с клиническими данными. Эти этапы могут быть выполнены последовательно с ручным отбором данных для конечной модели. В случае применения методологии искусственного интеллекта на основе глубокого обучения,

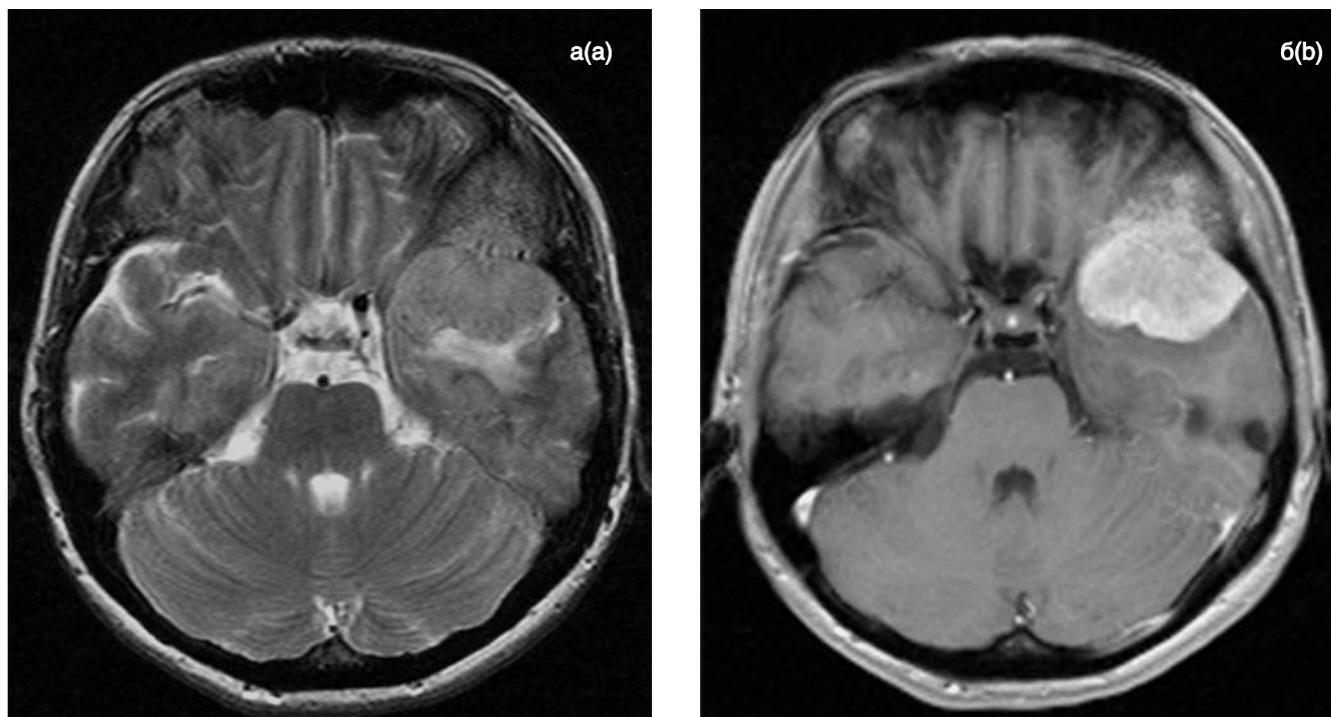


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента с гистологически верифицированной менингиомой Grade 1. T₂-ВИ – а; T₁-ВИ с контрастным усилением – б.

При визуальной оценке можно ошибочно заподозрить злокачественный характер опухоли, так как имеются признаки её инвазии в прилежащую кость, неоднородность структуры новообразования на постконтрастных T₁-ВИ и наличие зоны периферического отёка вещества головного мозга. Единственным проявлением доброкачественности процесса является гиперостоз подлежащей кости

Fig. 3. Brain MRI of a patient with histologically verified Grade 1 meningioma.

T₂-WI - a; T₁-WI with contrast enhancement – b.

Based on visual assessment, it is possible to mistakenly suspect the malignant nature of the tumor, since there are signs of its invasion into the adjacent bone, heterogeneity of the structure of the neoplasm on post-contrast T₁-WI, and the presence of a zone of peripheral edema of the brain substance. The only sign of a benign process is hyperostosis of the underlying bone

моделирование происходит без предварительного разделения этапов. Информативность радиомных признаков должна пройти оценку на валидированной выборке и только тогда может быть использована для диагностики и прогнозирования.

Анализ радиомических параметров опухоли должен включать всю ткань опухоли без вовлечения окружающих структур и возможной зоны отека. Следовательно, первым и во многом определяющим этапом анализа диагностического изображения является качественная сегментация (оконтуривание). Сегментация может быть осуществлена как вручную, так и полуавтоматическими или автоматическими методами. При сегментации, выполненной вручную, вариативность интерпретации границы образования разными специалистами может быть весьма значительной [32], при этом конечные параметры анализа зависят от того, насколько качественно проведено выделение опухоли [33]. Полуавтоматическая сегментация может обеспечить значительное снижение вариативности по сравнению с ручным методом [34].

После сегментации ROI из выбранной области извлекают количественные и качественные данные. К ним относятся: признаки формы, гистограммные, текстурные параметры и признаки высокого порядка, описывающие статистические особенности изображения, полученные с использованием преобразований Фурье и вейвлет-анализа [29, 36, 37, 38]. Построение прогностической модели чаще всего выполняется на основе глубокого обучения с применением нейронных сетей. Кроме того, распространенными информационными технологиями в радиомике являются логистическая регрессия, различные виды решающих деревьев [31].

Поскольку для достижения достоверности полученных статистических моделей необходим большой объем данных, то исследования в области радиомики нередко являются многоцентровыми. Однако при этом МРТ-изображения могут отличаться параметрами сканирования, влияние которых на конечные результаты необходимо учитывать [39]. Влияние протоколов визуализации на извлекаемые радиомические признаки было проанализировано в ряде исследований [40–43]. Эти работы показали, что фильтрация изображений способна нивелировать технологические особенности, а различия в параметрах сбора данных и умеренные расхождения в толщине среза при МРТ не влияют на результаты текстурного анализа.

Радиомика в дифференциальной диагностике ПВО

Эффективность радиомных характеристик МРТ-изображений для дифференциальной диагностики ПВО изучена в относительно небольшом объеме исследований. Большинство из них касалось определения степени злокачественности менингиом [44–50]. В других работах обсуждалась возможность дифференциальной диагностики менингиом с солитарными фиброзными опухолями [51–53], а одно исследование было посвящено дифференцировке менингиом от невриноме [54]. Однако только три из перечисленных выше работ включали проверку полученных дифференциально-диагностических моделей на валидационной выборке [44, 49, 50].

Текстурный анализ постконтрастных T₁-ВИ МРТ-изображений использован в двух исследованиях, касающихся дифференцировки степени злокачественности менингиом. В одном из них, включавшем 98 пациентов, разделенных на обучающую (70) и валидированную (28) группы, было показано, что модель логистической регрессии обеспечивала чувствительность определения малигнизации менин-

гиом равную 91,7% и специфичность – до 100% при AUC 0,948 [50]. В исследовании Chen C. et al. [48] оптимальный диагностический результат машинного обучения получен на основе линейного дискриминантного анализа (LDA). Точность лучшей из моделей LDA составила 75,6%, против 59% у лучшей из моделей метода опорных векторов.

Целесообразность учета формы опухоли, наряду с текстурными признаками, продемонстрирована в исследовании Laukamp K.R. et al [45]. Авторы установили, что для модели, построенной с помощью логистической регрессии на основе четырех текстурных и морфометрических признаков, AUC составила 0,91, в то время как этот параметр для модели на основе только одиночных параметров не превышал 0,8. Схожие выводы получены Yan P.F. et al [47] при исследовании текстурных параметров постконтрастных T₁-изображений 131 пациента, которые были дополнены оценкой формы опухоли. В этой работе показано, что ряд признаков текстуры и формы достоверно отличались у менингиом высокой и низкой степени злокачественности: чувствительность, специфичность для модели на основе опорных векторов (SVM) составили 86% и 87% соответственно (AUC 0,87).

В исследовании Lu Y. et al [46], включавшего 152 пациента, для дифференциальной диагностики менингиом различной степени злокачественности использованы клинические данные, визуальные особенности опухоли и текстурные характеристики карт истинного коэффициента диффузии. Было показано, что значение ИКД и визуальная оценка не позволяли дифференцировать менингиомы по уровню злокачественности (точность составила 62,96% и 62,04% соответственно). Включение признаков текстуры ИКД карт опухоли в статистическую модель позволило повысить ее точность до 79,5%.

Park Y.W. et al [44] показали, что морфометрические, гистограммные и текстурные параметры постконтрастных T₁-СЕ, DWI и DTI значительно различались у менингиом M1, M2 и M3. Среди морфометрических характеристик злокачественные менингиомы от доброкачественных отличали большой объем опухоли и максимальный диаметр, а также высокое соотношение объема к площади поверхности. Лучшая модель SVM для валидационной группы была получена на основе совокупности морфометрических, гистограммных и текстурных признаков (AUC 0,86; чувствительность 75,0% и специфичность 93,5%). Ke C. et al. [49] сравнили между собой модели для дифференциации доброкачественных и злокачественных менингиом, построенные на основе текстурных признаков при раздельном анализе T₁-ВИ, T₂-ВИ и T₁-СЕ, с моделью, включающей параметры текстуры изображений всех трех типов. Последняя показала максимальные чувствительность, специфичность и AUC для валидированной группы 84%, 78% и 0,83 соответственно.

Дифференциальной диагностике ангиоматозных M1 со злокачественными солитарными фиброзными опухолями на основе метода SVM посвящено исследование Li X. et al [51]. Авторами было показано, что лучшая модель формируется с использованием текстурных характеристик постконтрастных T₁-ВИ (AUC 0,90), что значительно выше, чем у классификаторов на основе FLAIR или DWI изображений (максимальная AUC 0,77). Следует отметить, что в данном исследовании значение AUC при дифференцировке этих опухолей на основе визуальной оценки тремя нейрорадиологами не превысило 0,73.

Kanazawa T. et al [52] исследовали возможность дифференциальной диагностики ангиоматозных менингиом M1 и солитарных фиброзных опухолей на основе гистограммных и текстурных параметров T₁-ВИ, T₂-ВИ, DWI и постконтрастных T₁-ВИ. Авторы показали, что пара-

метры текстуры при всех типах взвешенности достоверно отличались у солитарных фиброзных опухолей от менингиом при максимальной чувствительности и специфичности у ИКД-изображений, превосходя по информативности асимметрию гистограммы и среднее значение измеряемого коэффициента диффузии. Сходные результаты при текстурном анализе ИКД-карт получены He W. et al. [53], которые установили, что величина AUC для дифференцировки ангиоматозных менингиом от солитарных фиброзных опухолей по признакам текстуры достигала 0,86 при чувствительности 81,3% и специфичности 83,3%. Высокая информативность гистограммного анализа карт ИКД для дифференцировки менингиом и шванном показана в работе Nagano H. et al. [54].

Отмечается, что использование прогностических возможностей радиомики может способствовать преодолению недостатков выжидательной стратегии у пациентов с менингиомами, при которой можно упустить оптимальный период для оперативного вмешательства у лиц с агрессивными опухолями и высоким риском рецидива после хирургической резекции или лучевой терапии [55].

Заключение

Возможности дифференциальной диагностики ПВО путем визуальной оценки МРТ-изображений детально изучены, однако надежное разграничение этих новообразований на основе МРТ-семиотики нередко затруднено. Это связано с недостаточной информативностью ряда признаков, а также с наличием одинаковых или сходных томографических особенностей при различных видах опухолей.

Интерес к изучению проблемы распознавания ПВО на основе принципов радиомики постоянно растет, что обусловлено стремлением улучшить диагностический потенциал МРТ, используя нарастание доступных для исследователей вычислительных мощностей, совершенствование математического аппарата машинного обучения и методов

распознавания образов, среди которых наиболее перспективным представляется текстурный анализ опухолей.

В то же время, для полного раскрытия потенциала радиомики при ПВО и её широкого внедрения в клиническую практику требуется, по нашему мнению, дальнейшая разработка следующих направлений:

1. Расширение сферы применения радиомики при ПВО. Существующие диагностические модели работоспособны, как правило, в рамках одного вида опухоли и не могут применяться для дифференцирования с другими формами новообразований. Несомненный интерес представляет изучение прогностических возможностей радиомических маркеров как предикторов выбора и оценки эффективности методов лечения.
2. Стандартизация обработки МР-томограмм. Предпочтительно применение методов автоматической или полуавтоматической сегментации, тогда как большинство проведенных исследований основано на ручном выделении опухоли, снижающем воспроизводимость результатов анализа МРТ.
3. Использование всего спектра типов взвешенности МРТ-изображений для получения радиомных признаков, более полно раскрывающих свойства ткани ПВО. Во многих проведенных исследованиях используется только один или два таких типа.
4. Валидационная проверка разработанных радиомических моделей. В основной массе (82%) известных работ отсутствует верификация результатов моделирования на независимой (валидированной) выборке пациентов с ПВО, что снижает клиническое значение полученных результатов.

Несмотря на небольшой объем и ряд ограничений начального этапа реализации концепции радиомики при ПВО, она имеет несомненные научные и практические перспективы, начиная от стратификации риска злокачественности до точной диагностики, прогноза и персонализированного подхода к лечению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger DL, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
2. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DCL, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol.* 2021 Jun 28;noab150. doi: 10.1093/neuonc/noab150.
3. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol.* 2020;22(1):31-45. doi:10.1093/neuonc/noz153.
4. Shin DW, Kim JH, Chong S, Song SW, Kim YH, Cho YHL, et al. Intracranial solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma: tumor reclassification and assessment of treatment outcome via the 2016 WHO classification. *J Neurooncol.* 2021 Sep;154(2):171-178. doi: 10.1007/s11060-021-03733-7.
5. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100. doi: 10.1093/neuonc/noz150.
6. Fountain DM, Young AMH, Santarius T. Malignant meningiomas. *Handb Clin Neurol.* 2020;170:245-250. doi:10.1016/B978-0-12-822198-3.00044-6.
7. Осборн А. Г., Зальцман К. Л., Завери М. Д. Лучевая диагностика. Головной мозг. М.: Издательство Панфилова, 2018. 1216 с. [Osborn A.G., Zalcman K.L., Zaveri M.D. *Radiology. Brain.* Moscow, Panfilova Publishing House, 2018. 420p. (in Russ.)]
8. Yeole U, Rao KVLN, Beniwal M, Sivakoti S, Santosh V, Somanna S. Cranial and Spinal Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: A Pathological Enigma. *J Neurosci Rural Pract.* 2021 Sep 28;12(4):770-779. doi: 10.1055/s-0041-1735325.
9. Islam AI, Mohan M, Moon RDC, Rathi N, Kolamunnage-Dona R, Crofton A, et al. Treatment Outcomes of Incidental Intracranial Meningiomas: Results from the IMPACT Cohort. *World Neurosurg.* 2020;138:e725-e735. doi:10.1016/j.wneu.2020.03.060.
10. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2016;34(4):981-998. doi:10.1016/j.ncl.2016.06.014.
11. Sun SQ, Cai C, Murphy RK, DeWees T, Dacey RG, Grubb RL, et al. Management of atypical cranial meningiomas, part 2: predictors of progression and the role of adjuvant radiation after subtotal resection [published correction appears in *Neurosurgery.* 2014 Dec;75(6):733]. *Neurosurgery.* 2014;75(4):356-363. doi:10.1227/NEU.0000000000000462.
12. Laviv Y, Thomas A, Kasper EM. Hypervascular Lesions of the Cerebello-pontine Angle: The Relevance of Angiography as a Diagnostic and Therapeutic Tool and the Role of Stereotactic Radiosurgery in Management. *A Comprehensive Review.* *World Neurosurg.* 2017;100:100-117.
13. Roos DE, Patel SG, Potter AE, Zacest AC. When is an acoustic neuroma not an acoustic neuroma? Pitfalls for radiosurgeons. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015;59(4):474-479. doi:10.1111/1754-9485.12328.
14. Alatrastre-Martínez S, Moreno-Jiménez S, Gutiérrez-Aceves GA, Suárez-Campos JJ, García-Garduño OA, Rosas-Cabral A, et al. Linear Accelerator-Based Radiosurgery of Grade I Intracranial Meningiomas. *World Neurosurg X.* 2019;3:100027. Published 2019 Mar 7. doi:10.1016/j.wnsx.2019.100027.
15. Gühr GA, Horvath-Rizea D, Kohlhof-Meinecke P, Ganslandt O, Henkes H, Richter C, et al. Histogram Profiling of Postcontrast T1-Weighted MRI Gives Valuable Insights into Tumor Biology and Enables Prediction of Growth Kinetics and Prognosis in Meningiomas. *Transl Oncol.* 2018;11(4):957-961. doi:10.1016/j.tranon.2018.05.009.
16. Shabani S, Kaushal M, Kaufman B, Knipstein J, Lawlor MW, Lew S, et al. Intracranial Extraskeletal Mesenchymal Chondrosarcoma: Case Report and Review of the Literature of Reported Cases in Adults and Children. *World Neurosurg.* 2019;129:302-310. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.221.
17. Dunn IF, Bi WL, Mukundan S, Delman BN, Parish J, Atkins T, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery.* 2018;82(2):E32-E34. doi:10.1093/neuros/nyx510.
18. Stone JA, Cooper H, Castillo M, Mukherji SK. Malignant schwannoma of the trigeminal nerve. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(3):505-507.
19. Ohba S, Murayama K, Nishiyama Y, Adachi K, Yamada S, Abe M, et al. Clinical and Radiographic Features for Differentiating Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma From Meningioma. *World Neurosurg.* 2019;130:e383-e392. doi:10.1016/j.wneu.2019.06.094.

20. Lin BJ, Chou KN, Kao HW, Lin C, Tsai WC, Feng SW, et al. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma. *J Neurosurg.* 2014;121(5):1201-1208. doi:10.3171/2014.7.JNS132359.
21. Ranabhat K, Bishokarma S, Agrawal P, Shrestha P, Panth R, Ghimire RK. Role of MR Morphology and Diffusion-Weighted Imaging in the Evaluation of Meningiomas: Radio-Pathologic Correlation. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2019;57(215):37-44.
22. Adeli A, Hess K, Mawrin C, Streckert EMS, Stummer W, Paulus W, et al. Prediction of brain invasion in patients with meningiomas using preoperative magnetic resonance imaging. *Oncotarget.* 2018;9(89):35974-35982. Published 2018 Nov 13. doi:10.18632/oncotarget.26313.
23. Bečulić H, Skomorac R, Jusić A, Alić F, Mašović A, Burazerović E, et al. Correlation of peritumoral brain edema with morphological characteristics and Ki67 proliferative index in resected intracranial meningiomas. *Acta Clin Croat.* 2019;58(1):42-49. doi:10.20471/acc.2019.58.01.06.
24. Berhouma M, Jacquesson T, Jouanneau E, Cotton F. Pathogenesis of peritumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurg Rev.* 2019;42(1):59-71. doi:10.1007/s10143-017-0897-x.
25. Lu Z, You Z, Xie D, Wang Z. Apparent diffusion coefficient values in differential diagnosis and prognostic prediction of solitary of fibrous tumor/hemangiopericytoma (WHOII) and atypical meningioma. *Technol Health Care.* 2019;27(2):137-147. doi:10.3233/THC-181447.
26. Shankar JJS, Hodgson L, Sinha N. Diffusion weighted imaging may help differentiate intracranial hemangiopericytoma from meningioma. *J Neuroradiol.* 2019;46(4):263-267. doi:10.1016/j.neurad.2018.11.002.
27. El-Ali AM, Agarwal V, Thomas A, Hamilton RL, Filippi CG. Clinical metric for differentiating intracranial hemangiopericytomas from meningiomas using diffusion weighted MRI. *Clin Imaging.* 2019;54:1-5. doi:10.1016/j.clinimag.2018.10.018.
28. Takeguchi T, Miki H, Shimizu T, Kikuchi K, Mochizuki T, Ohue S, et al. The dural tail of intracranial meningiomas on fluid-attenuated inversion-recovery images. *Neuroradiology.* 2004;46(2):130-135. doi:10.1007/s00234-003-1152-4.
29. Aerts HJ. The Potential of Radiomic-Based Phenotyping in Precision Medicine: A Review. *JAMA Oncol.* 2016 Dec 1;2(12):1636-1642. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2631. PMID: 27541161.
30. Larue RT, Defraene G, De Ruyscher D, Lambin P, van Elmpst W. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. *Br J Radiol.* 2017;90(1070):20160665. doi:10.1259/bjr.20160665.
31. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics.* 2019;9(5):1303-1322. Published 2019 Feb 12. doi:10.7150/thno.30309.
32. Armato SG 3rd, McLennan G, Bidaut L, McNitt-Gray MF, Meyer CR, Reeves AP, et al. The Lung Image Database Consortium (LIDC) and Image Database Resource Initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on CT scans. *Med Phys.* 2011;38(2):915-931. doi:10.1118/1.3528204.
33. van Velden FH, Kramer GM, Frings V, Nissen IA, Mulder ER, de Langen AJ, et al. Repeatability of Radiomic Features in Non-Small-Cell Lung Cancer [(18F)FDG-PET/CT Studies: Impact of Reconstruction and Delineation. *Mol Imaging Biol.* 2016;18(5):788-795. doi:10.1007/s11307-016-0940-2.
34. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS One.* 2014;9(7):e102107. Published 2014 Jul 15. doi:10.1371/journal.pone.0102107.
35. Liu Y, Kim J, Qu F, Liu S, Wang H, Balagurunathan Y, et al. CT Features Associated with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Radiology.* 2016;280(1):271-280. doi:10.1148/radiol.2016151455.
36. Scalco E, Rizzo G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. *Br J Radiol.* 2017;90(1070):20160642. doi:10.1259/bjr.20160642.
37. Soni N, Priya S, Bathla G. Texture Analysis in Cerebral Gliomas: A Review of the Literature. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 Jun;40(6):928-934. doi:10.3174/ajnr.A6075.
38. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):749-762. doi:10.1038/nrclinonc.2017.141.
39. He L, Huang Y, Ma Z, Liang C, Liang C, Liu Z. Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule. *Sci Rep.* 2016;6:34921. Published 2016 Oct 10. doi:10.1038/srep34921.
40. Savio SJ, Harrison LC, Luukkaala T, Heinonen T, Dastidar P, Soimakallio S, et al. Effect of slice thickness on brain magnetic resonance image texture analysis. *Biomed Eng Online.* 2010;9:60. Published 2010 Oct 18. doi:10.1186/1475-925X-9-60.
41. Yang F, Dogan N, Stoyanova R, Ford JC. Evaluation of radiomic texture feature error due to MRI acquisition and reconstruction: A simulation study utilizing ground truth. *Phys Med.* 2018;50:26-36. doi:10.1016/j.ejmp.2018.05.017.
42. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010;29(6):1310-1320. doi:10.1109/TMI.2010.2046908.
43. Waugh SA, Purdie CA, Jordan LB, et al. Magnetic resonance imaging texture analysis classification of primary breast cancer. *Eur Radiol.* 2016;26(2):322-330. doi:10.1007/s00330-015-3845-6.
44. Park YW, Oh J, You SC, Han K, Ahn SS, Choi YS, et al. Radiomics and machine learning may accurately predict the grade and histological subtype in meningiomas using conventional and diffusion tensor imaging. *Eur Radiol.* 2019;29(8):4068-4076. doi:10.1007/s00330-018-5830-3.
45. Laukamp KR, Shakirin G, Baeßler B, Thiele F, Zopf D, Große Hokamp N, et al. Accuracy of Radiomics-Based Feature Analysis on Multiparametric Magnetic Resonance Images for Noninvasive Meningioma Grading. *World Neurosurg.* 2019;132:e366-e390. doi:10.1016/j.wneu.2019.08.148.
46. Lu Y, Liu L, Luan S, Xiong J, Geng D, Yin B. The diagnostic value of texture analysis in predicting WHO grades of meningiomas based on ADC maps: an attempt using decision tree and decision forest. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1318-1328. doi:10.1007/s00330-018-5632-7.
47. Yan PF, Yan L, Hu TT, Xiao DD, Zhang Z, Zhao HY, et al. The Potential Value of Preoperative MRI Texture and Shape Analysis in Grading Meningiomas: A Preliminary Investigation. *Transl Oncol.* 2017;10(4):570-577. doi:10.1016/j.tranon.2017.04.006.
48. Chen C, Guo X, Wang J, Guo W, Ma X, Xu J. The Diagnostic Value of Radiomics-Based Machine Learning in Predicting the Grade of Meningiomas Using Conventional Magnetic Resonance Imaging: A Preliminary Study. *Front Oncol.* 2019;9:1338. Published 2019 Dec 6. doi:10.3389/fonc.2019.01338.
49. Ke C, Chen H, Lv X, Li H, Zhang Y, Chen M, et al. Differentiation Between Benign and Nonbenign Meningiomas by Using Texture Analysis From Multiparametric MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2020;51(6):1810-1820. doi:10.1002/jmri.26976.
50. Chu H, Lin X, He J, Pang P, Fan B, Lei P, et al. Value of MRI Radiomics Based on Enhanced T1WI Images in Prediction of Meningiomas Grade. *Acad Radiol.* 2021;28(5):687-693. doi:10.1016/j.acra.2020.03.034.
51. Li X, Lu Y, Xiong J, Wang D, She D, Kuai X, et al. Presurgical differentiation between malignant hemangiopericytoma and angiomatous meningioma by a radiomics approach based on texture analysis. *J Neuroradiol.* 2019;46(5):281-287. doi:10.1016/j.neurad.2019.05.013.
52. Kanazawa T, Minami Y, Jinzaki M, Toda M, Yoshida K, Sasaki H. Preoperative Prediction of Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma and Angiomatous Meningioma Using Magnetic Resonance Imaging Texture Analysis. *World Neurosurg.* 2018;120:e1208-e1216. doi:10.1016/j.wneu.2018.09.044.
53. He W, Xiao X, Li X, Guo Y, Guo L, Liu X, et al. Whole-tumor histogram analysis of apparent diffusion coefficient in differentiating intracranial solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma from angiomatous meningioma. *Eur J Radiol.* 2019;112:186-191. doi:10.1016/j.ejrad.2019.01.023.
54. Nagano H, Sakai K, Tazoe J, Yasuie M, Akazawa K, Yamada K. Whole-tumor histogram analysis of DWI and QSI for differentiating between meningioma and schwannoma: a pilot study. *Jpn J Radiol.* 2019;37(10):694-700. doi:10.1007/s11604-019-00862-y.
55. Gu H, Zhang X, di Russo P, Zhao X, Xu T. The Current State of Radiomics for Meningiomas: Promises and Challenges. *Front Oncol.* 2020;10:567736. Published 2020 Oct 27. doi:10.3389/fonc.2020.567736.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2022. Принята к публикации: 25.05.2022.

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: 20.04.2022. Accepted for publication: 25.05.2022

М.А.Мохирев, О.С.Каганова, В.Н.Олесова, В.И.Ермолин, Е.Е.Олесов, А.А.Ильин

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ТОПОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА ПОСЛЕ ОРТОГНАТИЧЕСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ С ЯВЛЕНИЯМИ КОНДИЛОРЕЗОРБЦИИ

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

Контактное лицо: Олесова Валентина Николаевна, olesova@implantat.ru

РЕФЕРАТ

Цель – с использованием методов лучевой диагностики проследить в динамике структурно-топографическое состояние височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) до и после ортогнатического лечения пациентов с кондиллярной резорбцией.

Материал и методы. Проведен КТ-анализ состояния ВНЧС до и после ортодонтно-хирургического устранения зубочелюстной аномалии (скелетной формы) с явлениями кондиллярной резорбции. Использовалась методика Фадеева Р.А. с соавт. для оценки параметров ВНЧС: высота головки нижней челюсти; передний и задний суставной угол; ширина суставной щели в верхнем, переднем, заднем, мезиальном и латеральном отделах; максимальная ширина головки нижней челюсти; плотность кортикальной и губчатой кости головки нижней челюсти; высота суставной ямки; длина переднего ската суставной ямки; угол переднего ската суставной ямки; длина заднего ската суставной ямки; угол заднего ската суставной ямки.

Результаты. Сравнение КТ-параметров ВНЧС до и после ортогнатического лечения выявляет положительную динамику в ремоделировании суставного отростка нижней челюсти после операции, о чём свидетельствует заметное увеличение ширины головки нижней челюсти при незначительном уменьшении её высоты. Регистрируется отсутствие компрессии в биламинарной зоне ВНЧС в связи с увеличением ширины суставной щели в заднем отделе, хотя ширина суставной щели в верхнем и переднем отделах всё ещё не соответствует нормальным значениям. Сохранение более низкой в сравнении с нормой плотности кортикального и губчатого слоёв суставной головки, по-видимому, связано с продолжающейся адаптацией к новому положению суставных отростков и изменившимся функциональным нагрузкам.

Заключение. Комплексный ортодонтно-хирургический подход при устранении зубочелюстных аномалий эффективен и может быть рекомендован при лечении пациентов со скелетными аномалиями и кондилорезорбцией, так как обеспечивает не только значительное улучшение эстетических параметров лица, но также оказывает положительное влияние на структурно-топографические параметры височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, зубочелюстная аномалия, ортогнатическая хирургия, компьютерная томография, наблюдение в динамике

Для цитирования: Мохирев М.А., Каганова О.С., Олесова В.Н., Ермолин В.И., Олесов Е.Е., Ильин А.А. Рентгенологическая оценка структурно-топографических параметров височно-нижнечелюстного сустава после ортогнатического хирургического лечения зубочелюстных аномалий с явлениями кондилорезорбции // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 57–61. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-57-61

X-ray Estimation of Structural-topographic Parameters of the Tempo-low Joint After Orthognic Surgical Treatment of Dental Jaws with Condition

M.A. Mokhirev, O.S. Kaganova, V.N. Olesova, V.I. Ermolin, E.E. Olesov, A.A. Ilyin

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

Contact person: Olesova Valentina Nikolaevna, olesova@implantat.ru

ABSTRACT

Purpose: Using the methods of radiation diagnostics, to trace in dynamics the structural and topographic state of the temporomandibular joint (TMJ) before and after orthognathic treatment of patients with air conditioning

Material and Methods: A CT analysis of the TMJ condition was carried out before and after orthodontic surgical removal of the dentofacial anomaly (skeletal form) with the effects of Candyline resorption. We used the method of Fadeev R.A. et al. to assess the TMJ parameters: height of the head of the lower jaw; anterior and posterior articular angle; the width of the joint space in the upper, anterior, posterior, mesial and lateral sections; maximum width of the head of the lower jaw; density of cortical and cancellous bones of the head of the lower jaw; height of the articular fossa; the length of the anterior slope of the articular fossa; angle of the anterior slope of the articular fossa; the length of the posterior slope of the articular fossa; angle of the posterior slope of the articular fossa.

Results: Comparison of CT parameters of TMJ before and after orthognathic treatment reveals a positive trend in remodeling of the articular process of the lower jaw after surgery, as evidenced by a noticeable increase in the width of the head of the lower jaw with a slight decrease in its height. The absence of compression in the bilaminar zone of the TMJ is recorded due to an increase in the width of the joint space in the posterior section, although the width of the joint space in the upper and anterior sections still does not correspond to normal values. The preservation of a lower density of the cortical and spongy layers of the articular head in comparison with the norm is apparently associated with continued adaptation to the new position of the articular processes and changed functional loads.

Conclusion: A comprehensive orthodontic and surgical approach to the elimination of dentoalveolar anomalies is effective and can be recommended in the treatment of patients with skeletal anomalies and condyloresorption, as it provides not only a significant improvement in facial aesthetic parameters, but also has a positive effect on the structural and topographic parameters of the temporomandibular joint.

Keywords: maxillofacial anomaly, temporomandibular joint, orthognathic surgery, computed tomography, condition dynamics

For citation: Mokhirev MA, Kaganova OS, Olesova VN, Ermolin VI, Olesov EE, Ilyin AA. X-ray Estimation of Structural-topographic Parameters of the Tempo-low Joint After Orthognic Surgical Treatment of Dental Jaws with Condition. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):57-61. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-57-61

Введение

Среди пациентов с зубочелюстными аномалиями, в частности, с нарушениями прикуса, высока распространенность заболеваний височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) – от 34 до 87% [1]. Ортодонтическое лечение может способствовать нормализации топографии ВНЧС, наряду с нормализацией взаимоотношения зубных рядов.

Среди современных методов коррекции зубочелюстных аномалий вызывает интерес комбинированное ортодонтно-хирургическое лечение, при котором врач-ортодонт производит коррекцию положения зубов, а челюстно-лицевой хирург нормализует положение челюстей в лицевом скелете. Комбинированное ортодонтно-хирургическое лечение относительно недавно вошло в практическую деятельность челюстно-лицевых хирургов и ортодонтов, имеет небольшой опыт клинических наблюдений. Ортогнатическая хирургия используется у пациентов со скелетными аномалиями прикуса, обеспечивает улучшение лицевой эстетики и функции. В то же время относительно состояния ВНЧС мнения специалистов неоднозначны, особенно, если в суставе уже имеются патологические явления в виде кондиллярной резорбции [2]. Базируясь на небольшом количестве клинических примеров, ряд авторов указывают на улучшение со стороны ВНЧС, другие, напротив, отмечают негативный эффект от ортогнатического вмешательства [3–5].

Цель исследования – с использованием методов лучевой диагностики проследить в динамике структурно-топографическое состояние ВНЧС до и после ортогнатического лечения пациентов с кондиллярной резорбцией.

Материал и методы.

Под нашим наблюдением находились пять пациентов со скелетными аномалиями прикуса и наличием рентгенологических признаков кондиллярной резорбции до и через год после проведения ортогнатической операции.

Первичное обследование и при контроле через год после ортогнатического хирургического вмешательства включало в себя анкетирование, фотопrotocol, снятие слепков с изготовлением диагностических моделей, рентгеновскую компьютерную томо-

графию (КТ) с последующим цефалометрическим анализом. КТ в геометрии конусного пучка излучения (КЛКТ) проводилась на аппарате KaVo 3D eXam (Германия) с размером исследуемых объемных областей 23×17 см, величина воксела – 0,3 мм. Обработка данных осуществлялась в программе Dolphin Imaging.

Для структурно-топографической КТ-оценки состояния ВНЧС использовалась методика Р.А. Фадеева, Н.Ю. Зотовой и А.В. Кузаковой [6]. Оценивались: высота головки нижней челюсти; передний и задний суставной угол; ширина суставной щели в верхнем, переднем, заднем, мезиальном и латеральном отделах; максимальная ширина головки нижней челюсти; плотность кортикальной и губчатой кости головки нижней челюсти; высота суставной ямки; длина переднего ската суставной ямки; угол переднего ската суставной ямки; длина заднего ската суставной ямки; угол заднего ската суставной ямки.

Результаты и обсуждение.

Первичная диагностическая картина и результаты ортогнатического лечения пациентов, находящихся на наблюдении в связи со скелетными аномалиями прикуса и наличием рентгенологических признаков кондиллярной резорбции, была схожей. Приводим типичный клинический случай пациентки А., 24 лет, которая обратилась в Клинический центр стоматологии ФМБА России с жалобами на эстетическую неудовлетворённость положением зубов.

Ранее пациентке проводилось ортодонтическое лечение на съемном аппарате для выдвижения нижней челюсти. При заполнении анкеты для оценки состояния ВНЧС выявлены жалобы: щелчки при открывании и закрывании рта, изменение характера смыкания зубов в течение жизни, головные боли в течение дня средней интенсивности с периодичностью не менее одного раза в неделю, уменьшение объема открывания рта, снижение функции жевания до 6 по десятибалльной шкале.

При анализе лицевых параметров отмечалось ретроположение нижней челюсти (рис. 1), зубные параметры также свидетельствовали о нарушении скелетных соотношений (рис. 2).

При КЛКТ ВНЧС визуализировалось выраженное двустороннее смещение суставных отростков нижней челюсти, что не позволило численно оценить ширину суставной щели и размер ската суставной ямки (рис. 3).



Рис. 1. Внешний вид пациентки А. до лечения
Fig. 1. Appearance of patient A. before treatment



Рис. 2. Внутриворотные фотографии пациентки А. до лечения
Fig. 2. Intraoral photographs of patient A. before treatment

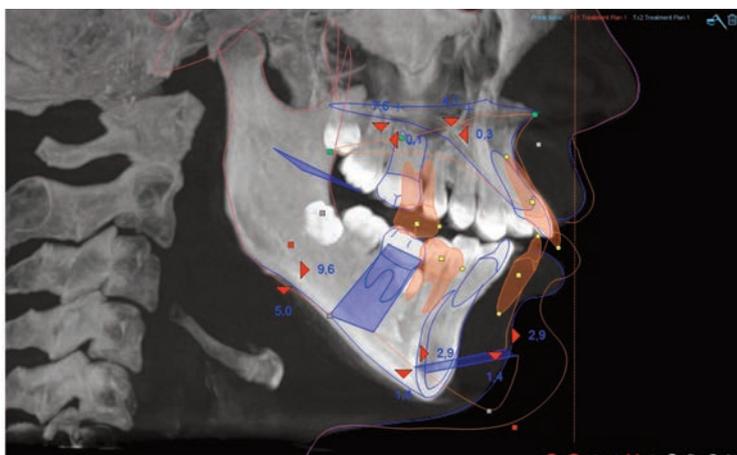


Рис. 3. Срез КЛКТ в сагиттальной и трансверсальной плоскости до лечения пациентки А.
Fig. 3. CBCT slice in the sagittal and transversal plane before treatment of patient A.

Таблица 1

Результаты анализа КЛКТ височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) пациентки А. до лечения
Results of CBCT analysis of the temporomandibular joint (TMJ) of patient A. before treatment

Параметры	Норма	ВНЧС	
		правый	левый
Высота головки нижней челюсти, мм	R 6,91±1,3 L 6,89±1,1	5,1	3,1
Передний суставной угол, °	R 139,76±12,53 L 138,54±13,62	140,6	134,9
Задний суставной угол, °	R 128,13±8,18 L 127,86±7,29	131,8	119,2
Максимальная ширина головки нижней челюсти, мм	R 17,56±2,71 L 18,05±2,53	17,8	16,1
Плотность кортикальной кости, ед.	R 1850,25±185,85 L 1848,85±256,21	750	470
Плотность губчатой кости, ед.	R 1675,4±138,61 L 1648,76±261,00	301	290

Результаты анализа выявили уменьшение высоты суставной головки нижней челюсти, плотности её кортикальной и губчатой кости (табл. 1).

Перед началом лечения проводилось виртуальное планирование для определения требуемого объема ортодонтической и хирургической коррекции взаимоотношений верхней и нижней челюстей и соответствующих зубных рядов (рис. 4). Ортодонтическая составляющая комплексного лечебного процесса с использованием несъемной техники – брекет-системы – позволила нормализовать положение зубов, включая наклон резцов верхней и нижней челюсти.

Благодаря ортогнатической операции были нормализованы взаимоотношения верхней и нижней челюсти, а также лицевые пропорции (рис. 5). Ортогнатическая операция на нижней челюсти включала в себя двустороннюю сагиттальную остеотомию с последующим перемещением нижней челюсти на 12 мм вперед, а также genioplastiku подбородочного отдела челюсти. Операция на верхней челюсти включала остеотомию на уровне Le Fort I с выдвижением челюсти вперед на расстояние 3 мм. Для создания функциональных межкклюзионных контактов в постоперационном периоде проведена коррекция жевательной поверхности моляров верхней и нижней челюсти (рис. 6).

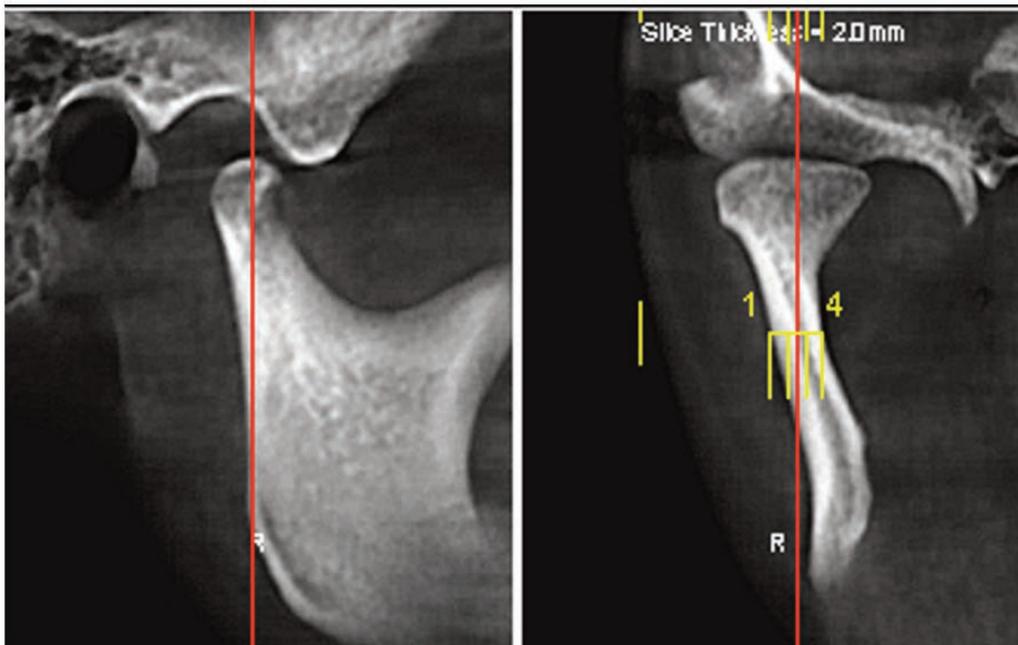


Рис. 4. Виртуальное планирование лечения ортогнатического лечения пациентки А.
Fig. 4. Virtual treatment planning for orthognathic treatment of patient A.



Рис. 5. Внешний вид пациентки А. после лечения
Fig. 5. Appearance of patient A. after treatment



Рис. 6. Внутриворотные фотографии пациентки А. после лечения
Fig. 6. Intraoral photographs of patient A. after treatment

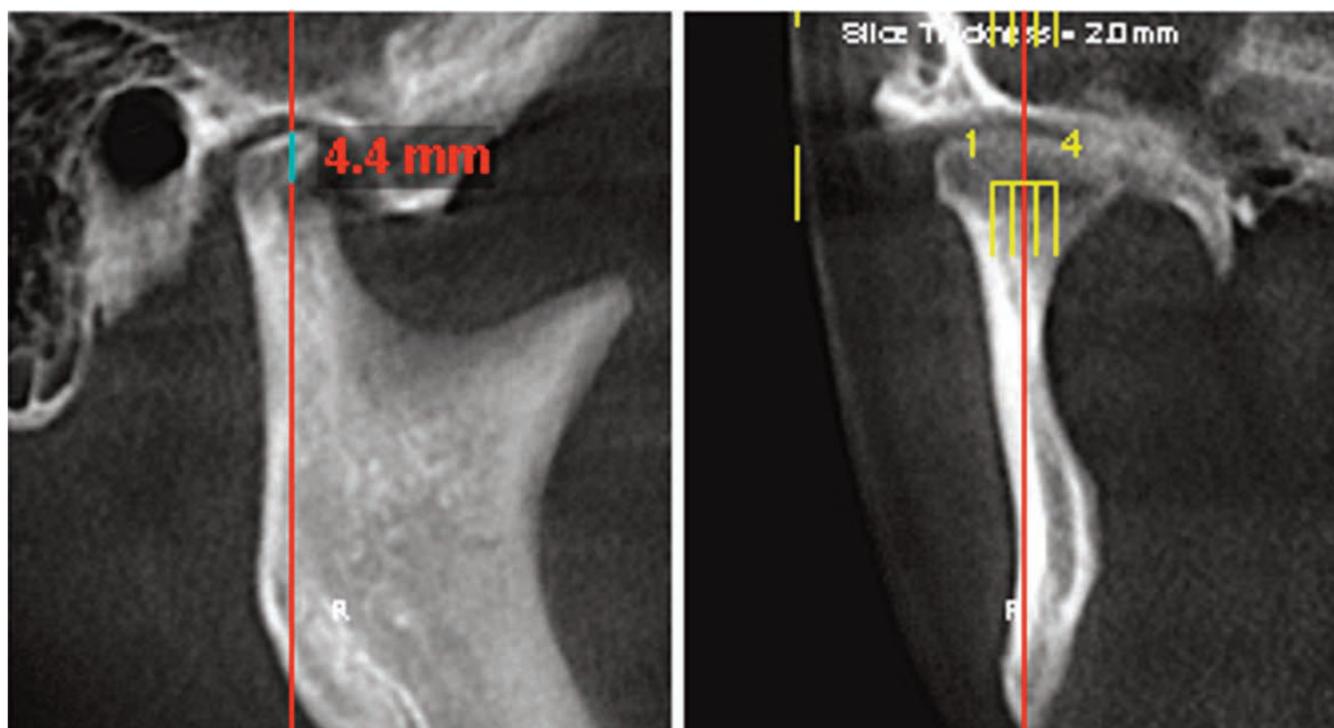


Рис. 7. Срез КЛКТ в сагиттальной и трансверсальной плоскости после лечения пациентки А-
 Fig. 7. CBCT slice in the sagittal and transversal plane after treatment of patient A

Через год после завершения лечения по данным повторной КЛКТ ВНЧС отмечается увеличение суставной щели в заднем и мезиальном отделах сустава, уменьшение высоты суставной головки нижней челюсти (больше слева), умень-

шение суставного угла справа, равномерное уменьшение суставной щели в верхнем и переднем отделах ВНЧС с обеих сторон, уменьшение угла переднего и заднего ската суставной ямки слева (табл. 2, рис. 7).

Таблица 2

Результаты анализа КЛКТ височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) пациентки А. после лечения
 Results of CBCT analysis of the temporomandibular joint (TMJ) of patient A. after treatment

Параметры	Норма	ВНЧС	
		правый	левый
Высота головки нижней челюсти, мм	R 7,64±1,07 L 7,02 ±1,08	4,4	2,3
Передний суставной угол, °	R 142,06±12,51 L 141,86±12,65	139,2	152,0
Задний суставной угол, °	R 131,57±9,04 L 129,97±15,82	135,1	123,7
Ширина суставной щели в верхнем отделе, мм	R 3,03±0,78 L 3,10±0,68	1,3	1,5
Ширина суставной щели в переднем отделе, мм	R 2,31±0,63 L 2,13±0,62	1,6	1,4
Ширина суставной щели в заднем отделе, мм	R 2,23±0,71 L 2,22±0,65	3,9	2,4
Ширина суставной щели в мезиальном отделе, мм	R 2,83±0,75 L 2,69±0,80	4,2	3,7
Ширина суставной щели в латеральном отделе, мм	R 2,31±0,65 L 2,25±0,62	3,2	3,7
Максимальная ширина головки нижней челюсти, мм	R 19,50±2,36 L 20,14±2,69	23,4	22,9
Плотность кортикальной кости, ед.	R 1487,71±373,51 L 1334,94±398,83	405	105
Плотность губчатой кости, ед.	R 1334,94±349,24 L 1169,84±375,09	250	200
Высота суставной ямки, мм	R 9,35±1,69 L 9,31±1,66	9,4	8,3
Длина переднего ската суставной ямки, мм	R 14,03±2,00 L 13,57±2,06	15,1	14,4
Угол переднего ската суставной ямки, мм	R 42,04±5,98 L 42,57±6,64	40,2	35,6
Длина заднего ската суставной ямки, мм	R 12,40±2,06 L 12,60±2,69	14,3	13,3
Угол заднего ската суставной ямки, мм	R 47,69±5,64 L 48,31±6,87	44,6	38,8

Сравнение КТ-параметров ВНЧС до и после ортогнатического лечения выявляет положительную динамику в ремоделировании суставного отростка нижней челюсти после операции, о чём свидетельствует заметное увеличение ширины головки нижней челюсти при незначительном уменьшении её высоты. Регистрируется отсутствие компрессии в биламинарной зоне ВНЧС в связи с увеличением ширины суставной щели в заднем отделе, хотя ширина суставной щели в верхнем и переднем отделах всё ещё не соответствует нормальным значениям. Сохранение более низкой в сравнении с нормой плотности кортикального и губчатого слоёв суставной головки, по-видимому, связано

с продолжающейся адаптацией к новому положению суставных отростков и изменившимся функциональным нагрузкам.

Заключение

Комплексный ортодонтно-хирургический подход при устранении зубочелюстных аномалий эффективен и может быть рекомендован при лечении пациентов со скелетными аномалиями и кондилорезорбцией, так как обеспечивает не только значительное улучшение эстетических параметров лица, но также оказывает положительное влияние на структурно-топографические параметры височно-нижнечелюстного сустава.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шипика Д.В. Совершенствование диагностики и лечения заболеваний ВНЧС у пациентов с аномалиями прикуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 26 с.
2. Hwi-Dong J., Sang Yoon K., Hyung-Sik P., Young-Soo J. Orthognathic Surgery and Temporomandibular Joint Symptoms // Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery. 2015. V.37. P. 14.
3. Dujoncquoy J.P., Ferri J., Raoul G., Kleinheinz J. Temporomandibularjoint Dysfunction and Orthognathic Surgery: a Retrospective Study // HeadFace Med. 2010. V. 27. P. 6.
4. Kreutziger K.L., Mahan P.E. Temporomandibular Degenerative Joint Diseases // Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology. 1975. V.40, No. 2. P. 165–168.
5. Anuna Laila Mathew, Amar A. Sholapurkar, and Keerthilatha M. Pai Condylar Changes and Its Association with Age, TMD, and Dentition Status: A Cross-Sectional Study // Int. J. Dent. 2011. P. 1-7.
6. Фадеев Р.А., Зотова Н.Ю., Кузакова А.В., Метод обследования височно-нижнечелюстных суставов с использованием денальной компьютерной томографии // Институт Стоматологии. 2011. № 4. С. 34-36.

REFERENCES

1. Shipika D.V. Sovershenstvovaniye Diagnostiki i Lecheniya Zabol-evaniy VNCHS u Patsiyentov s Anomaliyami Prikusa = Improving the Diagnosis and Treatment of TMJ Diseases in Patients with Malocclusion. Extended abstract of candidate's thesis in Medicine. Moscow Publ., 2012. 26 p. (In Russ.).
2. Hwi-Dong J., Sang Yoon K., Hyung-Sik P., Young-Soo J. Orthognathic Surgery and Temporomandibular Joint Symptoms. Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery. 2015;37:14.
3. Dujoncquoy J.P., Ferri J., Raoul G., Kleinheinz J. Temporomandibularjoint Dysfunction and Orthognathic Surgery: a Retrospective Study. HeadFace Med. 2010;27:6.
4. Kreutziger K.L., Mahan P.E. Temporomandibular Degenerative Joint Diseases. Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology. 1975;40;2:165–168.
5. Anuna Laila Mathew, Amar A. Sholapurkar, and Keerthilatha M. Pai Condylar Changes and Its Association with Age, TMD, and Dentition Status: A Cross-Sectional Study. Int. J. Dent. 2011:1-7.
6. Fadeev R.A., Zotova N.Yu., Kuzakova A.V. Method for Examining the Temporomandibular Joints Using Dental Computed Tomography. Institut Stomatologii = The Dental Institute. 2011;4:34-36 (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2022. Принята к публикации: 25.05.2022.

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: 20.04.2022. Accepted for publication: 25.05.2022

В.Ю. Нугис, Т.А. Астрелина, В.А. Никитина, М.Г.Козлова, И.В. Кобзева, Е.Е. Ломоносова, Ю.Б. Сучкова, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, Т.Ф. Маливанова, В.А. Брумберг, Т.В. Карасева, Е.С. Любаева, Д.Ю. Бобров, Н.Г. Степанянц, М.Ю. Сухова, А.С. Самойлов

ТРЁХЦВЕТНЫЙ FISH-МЕТОД: ТРАНСЛОКАЦИИ В КУЛЬТУРАХ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДО И ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Нугис Владимир Юрьевич, E-mail: nugisvju@list.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение выхода хромосомных aberrаций с помощью трёхцветного FISH-метода в культурах лимфоцитов периферической крови пациентов с раком молочных желёз до и после локального облучения.

Материал и методы: Использовалась венозная кровь 24 пациенток в возрасте от 33 до 79 лет, страдавших от рака левой или правой молочной железы, которым была проведена секторальная или радикальная резекция поражённого органа с последующей локальной адъювантной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) на область рубца. Также ей могла предшествовать адъювантная полихимиотерапия (ПХТ). Для локального облучения использовался линейный ускоритель системы Trilogy на основе платформы Clinac X. СОД была установлена на уровне 50 Гр за 25 фракций (ежедневно по 2 Гр). Забор крови старались производить до ПХТ и/или ДЛТ и через 1 и/или 3 месяца после облучения. Для трёхцветного FISH-окрашивания применялся набор ДНК-зондов к 1, 4 и 12 парам хромосом.

Результаты: Уровни транслокаций, дицентриков и ацентриков (на 100 клеток) в культурах лимфоцитов периферической крови пациенток до ДЛТ статистически существенно не различались при проведении ПХТ и без неё, равняясь в среднем $0,63 \pm 0,10$; $0,10 \pm 0,04$ и $0,17 \pm 0,06$ соответственно. После радиационной терапии частоты этих перестроек хромосом значимо параллельно возрастали в среднем до $4,62 \pm 0,46$; $1,48 \pm 0,19$ и $0,95 \pm 0,14$ при этом различия между 1 и 3 мес взятия материала после облучения отсутствовали. Одна из больных в отличие от остальных была цитогенетически обследована спустя 11 лет после аналогичного локального воздействия, и частоты транслокаций и дицентриков у неё в культуре лимфоцитов равнялись $4,56$ и $0,19$ (на 100 клеток) соответственно, тогда как у остальных пациенток они варьировали от 1,63 до 10,00 для транслокаций и от 0,27 (0 у одной пациентки) до 4,06 для дицентриков.

Заключение: При использовании трёхцветной FISH-методики после ДЛТ по поводу рака молочной железы наблюдалось значимое возрастание частот транслокаций, дицентриков и ацентриков в культурах лимфоцитов периферической крови. При этом транслокаций было больше, чем дицентриков и, судя по всему, они длительное время сохраняются на первоначальном уровне. После ДЛТ по поводу рака молочной железы частота транслокаций на 1 клетку с транслокациями в культурах лимфоцитов периферической крови в большей части случаев превышает 1. Корреляция между физическими средними дозами на всё тело и цитогенетическими оценками у отдельных больных была статистически несущественной.

Ключевые слова: культура лимфоцитов периферической крови, трёхцветный FISH-метод, транслокации, рак молочной железы, локальное гамма-облучение

Для цитирования: Нугис В.Ю., Астрелина Т.А., Никитина В.А., Козлова М.Г., Кобзева И.В., Ломоносова Е.Е., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Маливанова Т.Ф., Брумберг В.А., Карасева Т.В., Любаева Е.С., Бобров Д.Ю., Степанянц Н.Г., Сухова М.Ю., Самойлов А.С. Трёхцветный FISH-метод: транслокации в культурах лимфоцитов периферической крови до и после локального гамма-облучения по поводу рака молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 62–68. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-62-68

Three-Color FISH Method: Translocations in Peripheral Blood Lymphocytes Cultures before and after Local Gamma Radiation for Breast Cancer

V.Yu. Nugis, T.A. Astrelina, V.A. Nikitina, M.G. Kozlova, I.V. Kobzeva, E.E. Lomonosova, Yu.B. Suchkova, D.Yu. Usupzhanova, V.A. Brunchukov, A.A. Rastorgueva, T.F. Malivanova, V.A. Brumberg, T.V. Karaseva, E.S. Lyubaeva, D.Yu. Bobrov, N.G. Stepanyants, M.Yu. Sukhova, A.S. Samoilov

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

Контактное лицо: Nugis V.Yu., E-mail: nugisvju@list.ru

ABSTRACT

Purpose: Study of chromosomal aberration yields with a three-color FISH method in the peripheral blood lymphocyte cultures of patients with breast cancer before and after local irradiation.

Material and methods: Venous blood was obtained from 24 patients aged from 33 to 79 years which suffering from cancer of the left or right breast after the implementation of a sectoral or radical resection of an affected organ with subsequent local adjuvant distant radiation therapy (DRT) to the scar area. Also it could be preceded by adjuvant polychimotherapy (PCT). A linear accelerator of the Trilogy system based on the Clinac iX platform was used for local irradiation. SOD was installed at 50 Gy per 25 fractions (daily 2 Gy). Venous blood sampling produced to PCT and/or DRT and after 1 and/or 3 months after irradiation. A set of DNA probes to 1, 4 and 12 pairs of chromosomes was used for three-color FISH staining.

Results: Levels of translocations, dicentrics and acentrics (per 100 cells) in peripheral blood lymphocyte cultures of patients up to DRT did not differ significantly with and without PCT and were amounted to average 0.63 ± 0.10 ; 0.10 ± 0.04 and 0.17 ± 0.06 , respectively. The frequency of these chromosome rearrangements significantly increased after radiation therapy by an average of up to 4.62 ± 0.46 ; 1.48 ± 0.19 and 0.95 ± 0.14 . The differences between 1 and 3 months of taking material after irradiation were absent. One of the patients, unlike the rest, was cytogenetically examined 11 years after a similar local irradiation, and the frequencies of translocations and dicentrics in her lymphocyte culture were 4.56 and 0.19 (per 100 cells), respectively, while they were varied from 1.63 to 10.00 for translocations and from 0.27 (0 in one patient) to 4.06 for dicentrics for other patients.

Conclusion: When using a three-color FISH method there was a significant increase in the frequencies of translocations, dicentrics and acentrics in peripheral blood lymphocyte cultures of patients after DRT of breast cancer. At the same time there were more translocations than dicentrics and, apparently, they remain at the initial level for a long time. The frequency of translocations per 1 cell with translocations in the peripheral blood lymphocyte cultures in most cases exceeds 1 after local DRT of the breast cancer. The correlation between average physical doses to the whole body and cytogenetical estimates in individual patients was statistically insignificant.

Keywords: *peripheral blood lymphocytes culture, three-color FISH method, translocations, breast cancer, local gamma-irradiation*

For citation: Nugis VYu, Astrelina TA, Nikitina VA, Kozlova MG, Kobzeva IV, Lomonosova EE, Suchkova YuB, Usupzhanova DYU, Brunchukov VA, Rastorgueva AA, Malivanova TF, Brumberg VA, Karaseva TV, Lyubaeva ES, Bobrov DYU, Stepanyants NG, Sukhova MYu, Samoilov AS. Three-Color FISH Method: Translocations in Peripheral Blood Lymphocytes Cultures before and after Local Gamma Radiation for Breast Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(4):62-68. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-62-68

Введение

Случайное радиационное воздействие в зависимости от распределения поглощенной дозы по телу пострадавшего может быть разделено на (относительно) равномерное и (существенно) неравномерное. Последнее в своем крайнем варианте, когда определенная часть организма облучена в какой-либо дозе, а остальная часть вообще остается необлученной, обозначается как парциальное. При планировании терапии и лечении пострадавших необходимо идентифицировать и различать эти состояния. Для этого в разделе биологической индикации дозы были предложены некоторые подходы, в основе которых лежит цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови. С помощью этих методик реально осуществлять качественную дифференцировку между однородным и неоднородным воздействием радиации, производить до некоторой степени дозиметрическую оценку острого парциального воздействия (методы Dolphin и Qdr) или оценивать распределение доз по массе тела при тотальном облучении [1, 2]. В то же время для выявления возможностей цитогенетических и примыкающих к ним молекулярно-генетических методов уже достаточно давно в качестве модели случайного локального облучения исследовали случаи его использования в клинической практике для терапии солидных новообразований в различных регионах тела человека. Такие лечение и указанные обследования проводились по поводу опухоли мочевого пузыря, шейки и тела матки, яичников, тестикул, простаты, живота, костей, молочных желез, гортани, легких, ротоглотки, носоглотки, головы и шеи, головного мозга [3-18]. При этом, если первоначально применяли только метод классической (однородной, стандартной, рутинной) окраски, то появление новых технологий привело к их использованию в подобных ситуациях (FISH-метод, микроядерный и цитомный тесты с панцентромерным FISH-окрашиванием и без этой процедуры, сестринские хроматидные обмены, преждевременная конденсация хромосом, анализ фокусов γ -H2AX) (см. [4-6]). В работе [4] также высказывается мысль, что регистрация увеличенных частот цитогенетических нарушений у больных онкологическими заболеваниями после однотипной терапии с помощью локального облучения может служить критерием для формирования групп пациентов с повышенной радиочувствительностью и соответствующим риском развития отдаленных последствий.

В то же время следует констатировать, что в настоящее время в рассматриваемой области в целом количество исследований с применением классической методики превышает число работ с использованием других подходов. Это обусловлено не только временным фактором более раннего ее появления, но и наличием определенных научно-экспериментальных разработок для оценки величины дозы и объема облученной ткани при парциальном воздействии радиации, о чем говорилось выше. Однако, цитогенетический анализ с помощью стандартного окрашивания позволяет выявлять в основном аберрации нестабильного типа, из которых дицентрики и центриче-

ские кольца являются основными индикаторами радиационного воздействия и имеют тенденцию элиминировать с течением времени, т.к. представляют механическое препятствие для нормального протекания митоза. Наоборот, FISH-окрашивание позволяет идентифицировать реципрокные транслокации и инсерции (вставки), которые относятся к аберрациям хромосом другого, стабильного, типа и сами по себе теоретически должны сохраняться в организме длительное время. Поэтому данный подход и был предложен для ретроспективной оценки дозы [1]. Наиболее распространенным на практике является одноцветный вариант методики, который основан на использовании наборов олигонуклеотидных ДНК-зондов, в своей совокупности комплементарных целой ДНК (обычно) 2-3 пар хромосом, причем к этим фрагментам ДНК присоединен только один какой-либо флуоресцентный краситель. На самом деле все хромосомы в метафазе окрашены и другой флуоресцентной краской, но уже без ДНК-зондов, что обозначается как контрокрашивание. В основе регистрации хромосомных перестроек лежит обнаружение с помощью применения различных флуоресцентных фильтров двуцветных структур, состоящих из FISH- и контрокрашенных участков. В настоящей же работе для учета хромосомных аберраций в культурах лимфоцитов периферической крови у пациенток с локальным облучением по поводу рака молочных желез была использована, так называемая, трехцветная FISH-методика, когда каждая из трех выбранных пар хромосом может быть идентифицирована с помощью ДНК-зондов, несущих различные флуоресцентные красители. Таким образом, возникает возможность выявлять перестройки не только между FISH- и контрокрашенными хромосомами, но и между самими FISH-окрашенными хромосомами.

Материал и методы

Материалом цитогенетических исследований служила венозная кровь 24 пациенток в возрасте от 33 до 79 лет, страдавших от рака левой или правой молочных желез, которым была проведена секторальная или радикальная резекция пораженного органа с последующей локальной адьювантной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) на область рубца. Также ей могла предшествовать адьювантная полихимиотерапия (ПХТ). В ряде случаев воздействие радиации осуществлялось на фоне гормональной терапии (ГТ). Эти данные представлены в табл. 1, как и стадия заболевания по классификации TNM. Также в ней приведены вес (В, кг) и рост (Р, см) пациенток, необходимые для расчета площади поверхности тела (ППТ, м²) по формуле Мостеллера (Mosteller): $ППТ = (В \times Р)^{0,725} / 60$. Общий объем тела (ООТ, л) определяли по еще одной формуле: $ООТ = ППТ \times (51,44 \times В/Р + 15,3)$ [10]. Для локального облучения использовался линейный ускоритель системы Trilogy на основе плагформы Clinac iX. СОД была установлена на уровне 50 Гр за 25 фракций (ежедневно по 2 Гр). В табл. 1 показан объем целевого участка и средняя доза на него. Средняя физическая доза на все тело была получена путем умножения этих двух показателей с последующим делением на общий объем тела.

Таблица 1

Индивидуальные характеристики пациентов, больных раком молочной железы, и осуществлённого лечения, включая адъювантную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) Individual characteristics of patients with breast cancer, and implemented treatment including distance radiation therapy (DRT)

№ п/п	Код пациентки	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	Локализация опухоли и стадия заболевания по классификации TNM	Наличие химио- или гормональной терапии	Общая поверхность тела, м ²	Общий объём тела, л	Объём целевого участка тела, л	Средняя доза на целевой участок тела, Гр	Средняя доза на всё тело, Гр	Примечания
1	T-01	58	170	97	левая железа, rT _{1c} N ₀ M ₀ , ШВст.	нет	2,14	95,56	26,52	5,36	1,49	
2	T-01-К	39	158	59	левая железа, cT ₂ N ₀ M ₀ II ст.	ПХТ: АС; АГ	1,61	55,53	20,49	4,92	1,81	
3	T-02-К	44	170	60	левая железа, rT _{1c} N ₀ M ₀	ГТТ	1,68	56,31	21,88	4,88	1,90	
4	T-03	49	163	89	правая железа, rT ₂ N ₀ M ₀ ПА ст.	ГТ	2,01	87,10	34,49	6,71	2,66	
5	T-05	74	158	95	левая железа, rT _{1ab} N ₀ M ₀ ШВ ст.	ПХТ: АС+Р	2,04	94,40	29,92	5,58	1,77	
6	T-05-К	59	164	71	левая железа, rT _{1c} pN ₀ M ₀ IA ст.	нет	1,80	67,57	27,81	5,45	2,24	
7	T-06-К	67	167	71	правая железа, rT _{1c} N _{2a} M ₀	ПХТ: АС	1,82	67,46				
8	T-07	44	176	61	правая железа, rT _{1c} N ₀ M ₀	ПХТ	1,73	57,31	19,59	4,51	1,54	
9	T-07-К	45	161	57	левая железа, rT _{1b} N ₀ M ₀ IB ст.	ГТ	1,60	53,50	21,15	4,51	1,78	
10	T-08	35	160	50	левая железа, rT ₂ pN ₀ M ₀	ПХТ	1,49	46,77	20,15	3,42	1,48	
11	T-09	70	150	65	правая железа, rT _{1b} N ₀ M ₀ I ст.	нет	1,65	61,86	23,03	6,87	2,56	
12	T-09-К	73	170	102	левая железа, T ₁ N ₀ M ₀ ПА ст.	ГТ	2,20	101,32	34,73	7,75	2,66	
13	T-10	59	164	72	правая железа, rT _{1c} pN ₀ M ₀ IA ст.	ГТ	1,81	68,61	21,22	6,29	1,95	Первично-множественный синхронный рак: рак левой железы без ДЛТ (секторальная резекция)
14	T-10-К	33	165	69	левая железа, rT _{1c} pN ₀ M ₀ IA ст.	ПХТ: АС; ГТ	1,78	65,46	20,88	5,29	1,69	
15	T-11	63	168	93	левая железа, rT _{1c} pN ₀ M ₀ IA	ДЛТ нет						Первично-множественный метастатический рак: правая железа II лет назад (радикальная резекция, ПХТ, ДЛТ)
16	T-11-К	50	170	82	правая железа, rT _{1c} N ₀ M ₀ IA ст.	ПХТ: ТСН	1,97	78,93	26,08	7,76	2,56	
17	T-12-К	79	168	94	левая железа, rT _{1b} N ₀ M ₀ IA ст.	ПХТ: АС; ГТ	2,09	92,33	36,65	6,28	2,49	
18	T-13	60	163	78	левая железа, rT _{1c} pN ₀ M ₀ IA ст.	нет	1,88	75,01	34,09	6,85	3,11	
19	T-14	52	170	88	левая железа, rT _{1c} pN ₀ M ₀ ПА ст.	ПХТ: АС+Р	2,04	85,47	31,18	5,65	2,06	
20	T-14-К	38	160	80	правая железа, rT _{1c} pN ₀ M ₀ ПА ст.	ПХТ: АС; ГТ	1,89	77,35	31,84	7,23	2,98	
21	T-15	60	167	67	левая железа, rT _{1c} pN ₀ M ₀	ПХТ: АС; ГТ	1,76	63,36	26,64	6,14	2,58	
22	T-15-К	36	175	73	правая железа, rT ₂ N ₀ M ₀	ПХТ: АС+Г	1,88	69,24	20,33	6,80	2,00	
23	T-16	60	164	74	правая железа, rT _{1c} pN ₀ M ₀ ПА ст.	ПХТ: АС; ГТ	1,84	70,71	24,87	3,89	1,37	
24	T-16-К	69	163	65	левая железа, rT _{1b} pN ₀ M ₀ IA ст.	ГТ	1,72	61,44	22,01	6,70	2,40	

Примечание – АС – доксорубин + циклофосфамид; Р – паклитаксел; ЕС – эпирубин + циклофосфамид; ТСН – доцетаксел (такотер) + циклофосфамид + трастузумаб (герцептин); АС+Г – доксорубин + циклофосфамид + доцетаксел (такотер).

Кровь забирали до терапевтического облучения и после него главным образом через 1 и/или 3 мес. Постановку культур лимфоцитов периферической крови и приготовление препаратов хромосом осуществляли в соответствии с принятыми в лаборатории методиками, описанными ранее [19]. При выполнении трехцветного FISH-метода окрашивания хромосом использовали готовые наборы ДНК-зондов к целым хромосомам №№ 1, 4, 12 (ХСР–chromosome painting probe – ProbeMix, Customized 3 colors; контркрашитель – DAPI) фирмы «MetaSystems» (Германия). При обработке и окраске препаратов хромосом руководствовались прилагаемой к набору фирменной инструкцией. С помощью системы «Метафер 4» (фирма «МетаСистемс», Германия) производился автоматический поиск метафаз на препаратах и их фотографирование с использованием различных световых фильтров. Во время цитогенетического анализа отбирали метафазы с квазидиплоидным числом хромосом (40–46) и полным набором всех FISH-окрашенных хромосом с учетом всей их суммарной длины. Соответственно в конечный расчет вошли только перестройки хромосомного типа, в продукции которых участвовали FISH-окрашенные регионы, за исключением терминальных делеций. Дифференциация на стабильные и нестабильные клетки не проводилась. При регистрации aberrаций хромосом использовали традиционную терминологию: все полные и неполные транслокации, инверсии, инсерции, дицентрики, центрические кольца, ацентрики (парные фрагменты и ацентрические кольца).

Для статистической обработки полученных результатов (сравнение средних и регрессионный анализ) использовали пакет программ Statistica 6. Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего. Критической величиной уровня значимости считали $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл.2 приведены результаты цитогенетического FISH-анализа культур лимфоцитов периферической крови указанных пациенток. Хотя старались, чтобы имелись результаты как до проведения ДЛТ, так и после нее (1 и/или 3 мес), однако в ряде случаев из-за плохого роста клеток в культурах лимфоцитов не удавалось проанализировать статистически значимое количество метафазных пластинок. Следует обратить внимание, что одна пациентка (Т-11) страдала от первично-множественного метастазного рака, поразившего обе грудные железы в разное время. По поводу рака правой железы ей примерно 11 лет назад была проведена радикальная резекция с последующими ПХТ и ДЛТ, точные подробности которых нам не известны. Лечение рака левой железы было выполнено только хирургическим путем. Таким образом, оказалось, что у нее цитогенетическое обследование произошло спустя больше 10 лет после локального радиационного воздействия. Также в культурах лимфоцитов периферической крови пациентки Т-05 был обнаружен клеточный клон с транслокацией (1;14?), количественный объем которого составлял до ПХТ и ДЛТ 10 клеток, после ПХТ до ДЛТ – 1 клетку и после ДЛТ – 7 клеток. В суммарное число транслокаций все они не были включены. Клиническое значение этой находки остается не ясным.

Для оценки влияния ПХТ на уровни aberrаций хромосом было проведено их сравнение у разных лиц до и после указанной процедуры. Всего ПХТ была выполнена у 13 человек (без учета пациентки Т-11), а у 10 пациенток ее не включили в процедурный план. Однако только у больных Т-05, Т-15-К и Т-16 имелись одновременно соответствующие цитогенетические данные. Сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона с попарно связанными вариантами продемонстрировало отсутствие

значимых различий у этих трех пациенток между частотами транслокаций ($p = 1,000$), дицентриков ($p = 0,285$) и ацентриков ($p = 0,593$). Статистическая обработка с помощью тоже непараметрического U-критерия Манна-Уитни с принятием в расчет результатов цитогенетического анализа культур лимфоцитов периферической крови всех пациенток также не обнаружила существенной разницы до и после ПХТ как для транслокаций ($p = 0,831$), так и для дицентриков ($p = 0,303$) и ацентриков ($p = 0,570$). При отсутствии данных об исходном (до ДЛТ) уровне хромосомных повреждений для выявления его истинной радиационно-индуцированной величины после ДЛТ использовались соответствующие средние значения для групп с и без проведенной ПХТ, которые составляли $0,67 \pm 0,13$ и $0,67 \pm 0,12$ для транслокаций, $0,03 \pm 0,02$ и $0,13 \pm 0,06$ для дицентриков и $0,13 \pm 0,05$ и $0,20 \pm 0,10$ для ацентриков.

В проведенном ранее исследовании средняя частота транслокаций (на 100 клеток) в контрольном контингенте равнялась $0,28 \pm 0,16$ [20]. Уровень тех же aberrаций у пациенток до проведения ДЛТ был статистически несколько выше и составлял в среднем $0,63 \pm 0,10$ ($p = 0,045$ по критерию Манна-Уитни). Тот же показатель после ДЛТ значимо вырос примерно в 7,3 раза до $4,62 \pm 0,46$ ($p < 0,000001$), что существенно (в 16,5 раз) больше контрольных значений ($p = 0,00018$). Средние же частоты (на 100 клеток) дицентриков и ацентриков у лиц из контрольной группы из той же работы [20] составили соответственно $0,015 \pm 0,015$ и $0,07 \pm 0,05$ и статистически не отличались от частот этих aberrаций у пациенток до ДЛТ: $0,10 \pm 0,04$ ($p = 0,301$) и $0,17 \pm 0,06$ ($p = 0,317$). После ДЛТ частоты указанных нестабильных aberrаций увеличились в среднем до $1,48 \pm 0,19$ и $0,95 \pm 0,14$ соответственно, что привело к существенным отличиям как с контролем ($p = 0,00035$ и $p = 0,00115$), так и с уровнями у пациенток до ДЛТ ($p = < 0,000001$ и $p = 0,000015$).

Следует отметить, что частоты транслокаций и дицентриков в лимфоцитах пациентки Т-11, которая была обследована спустя 11 лет после локального терапевтического облучения, равнялись $4,56$ и $0,19$ (на 100 клеток) соответственно. У других больных через 1–3 месяца после подобного радиационного воздействия уровни aberrаций (на 100 клеток) варьировали от $1,63$ до $10,00$ для транслокаций и от $0,27$ (0 был у одной пациентки с небольшим числом просмотренных метафаз) до $4,06$ для дицентриков. Таким образом, по-видимому, можно признать, что в отдаленные сроки весьма велика вероятность, что количество транслокаций (стабильный по времени тип aberrаций хромосом) практически не изменилось, тогда как число дицентриков (нестабильный тип aberrаций хромосом) уменьшилось.

При вычитании уровня aberrаций хромосом до ДЛТ (с проведением ПХТ или без нее) из его наблюдаемой величины после осуществления этой процедуры количество радиационно-индуцированных дицентриков было статистически существенно ниже, чем аналогичное число транслокаций: $p = 0,0037$ и $p = 0,0015$ для обследованных спустя 1 и 3 месяца соответственно. Это согласуется с данными работы [15], в которой с помощью одноцветного FISH-окрашивания осуществлялся цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови пациентов, подвергшихся локальному терапевтическому облучению по поводу раков различной локализации.

Сравнение радиационно-индуцированных частот транслокаций через 1 и 3 месяца после ДЛТ продемонстрировало отсутствие статистически существенных различий между этими двумя сроками как при использовании критерия Вилкоксона для попарно связанных вариантов, когда у одной и той же пациентки имелись ре-

зультаты обоих цитогенетических анализов ($p = 0,753$), так и при применении U-критерия Манна-Уитни на материале всех больных в совокупности ($p = 0,624$). Это позволяет оценку дозы производить по средней частоте транслокаций для обоих временных интервалов (там, где они были). Одновременно частоты дицентриков и ацентриков также значимо не различались при обследовании в указанные сроки после ДЛТ (критерий Вилкоксона для парно связанных вариантов: $p = 0,173$ и $p = 0,463$; критерий Манна-Уитни: $p = 0,0502$ и $p = 0,624$ соответственно).

Для цитогенетической оценки средней дозы на лимфоциты использовали полученное ранее уравнение зависимости доза-эффект для частот транслокаций, выявленных с помощью трехцветного FISH-окрашивания, после гамма-облучения крови здоровых доноров *in vitro* [20]. Ее единственной модификация состояла в исключении свободного члена, характеризующего спонтанную частоту aberrаций хромосом, после чего оно приняло следующий вид:

$$Y = (1,19 \pm 1,69) \times D + (2,31 \pm 0,24) \times D^2,$$

где Y – частота радиационно-индуцированных транслокаций (на 100 клеток), D – доза, Гр. Полученные значения оценок доз по частотам транслокаций внесены в последний столбец табл. 2.

С помощью регрессионного анализа был построен график линейной зависимости цитогенетических оценок доз от величины средних физических доз на все тело, который представлен на рис. 1. Коэффициент корреляции между двумя показателями равнялся 0,147 при $p = 0,548$, что свидетельствовало о недостатке связи между ними в данном дозовом диапазоне. Сами же цитогенетические оценки были ниже величин расчетных физических доз.

Как следует относиться к данному обстоятельству? На самом деле, так называемая, средняя физическая доза на все тело в биологическом смысле является фикцией, т.к. происходит локальное облучение определенного целевого участка, а потом полученная им средняя доза «растягивается» («усредняется») на все тело. Несколько подругому обстоит дело при цитогенетическом анализе культур лимфоцитов периферической крови при терапевтическом фракционированном парциальном радиа-

ционном воздействии. В этом случае поражению разовой очаговой дозой (2 Гр) подвергаются лимфоциты, которые в определенный момент проходят через облучаемый участок или находятся в составляющих его тканях. Если лимфоциты длительно пребывают в облучаемом регионе, то каждая последующая фракция увеличивает вероятность их гибели без деления. Периферическая же кровь к каждой последующей процедуре может доставить или новую порцию лимфоцитов, или некоторые лимфоциты подвергнутся повторному облучению, которое для них становится фракционированным и его эффективность в соответствии с радиобиологическими закономерностями будет меньше, чем однократное облучение в такой же суммарной дозе. При повторном облучении все повторится. Соотношение же этих субпопуляций лимфоцитов на самом деле в настоящее время сложно установить, оно будет неопределенным и, вероятно, подверженным индивидуальным колебаниям.

Для цитогенетических исследований после ДЛТ характерным оказалось наличие метафаз с несколькими транслокациями: у различных пациенток в разном соотношении число транслокаций в клетках с ними варьировало от 1 до 4. На это косвенно указывают приведенные в табл. 2 частоты транслокаций на 1 клетку с транслокациями, которые только в трех культурах из 25 равнялись 1,00, а в остальных колебались от 1,05 до 1,42, причем у пациентки Т-11 через 11 лет облучения этот показатель составлял 1,09, что согласуется с представлением о длительном сохранении/размножении лимфоцитов с транслокациями в организме. Таким образом, обнаружение клеток с несколькими транслокациями (как, впрочем, и совместно с другими перестройками) свидетельствует о том, что реальная доза поражения определенных фракций лимфоцитов была выше, чем рассчитанная средняя доза на все тело, часто не превышавшая 1 Гр, о чем упоминалось выше.

До ДЛТ (независимо от наличия или отсутствия ПХТ) частота транслокаций на 1 клетку с транслокациями равнялась 1,00 в 19 из 22 культур. У пациентки Т-12-К были обнаружены 6 метафаз с 1 транслокацией и 1 метафаза с 3 транслокациями в культуре после ПХТ и до ДЛТ. Еще более неожиданные наборы цитогенетических повреждений в отдельных метафазах наблюдались у пациентки Т-16 в культурах лимфоцитов до ПХТ и ДЛТ (4 транслокации, 2 инсерции, 2 дицентрика и 1 ассоциированный парный фрагмент) и после ПХТ до ДЛТ (2 транслокации, 3 дицентрика с 1 ассоциированным парным фрагментом). Формально такие перестройки должны возникать только после воздействия ионизирующих излучений, но они были выявлены до ДЛТ. К сожалению, в данном случае не удалось провести полноценное расследование этого обстоятельства. Единственно, в табл. 2 в столбце с частотами транслокаций на 1 клетку с транслокациями был проигнорирован этот показатель у пациентки Т-16 до ПХТ и ДЛТ, который должен был бы равняться 4. Наряду с этими находками у пациенток Т-02-К и Т-07-К в культурах лимфоцитов до ДЛТ были выявлены по одной мультиабберрантной клетке с множественными обменными перестройками и фрагментами, неподдающимися точному учету.

Кроме явлений, описанных выше, в небольшом количестве культур наблюдалось образование множественных фрагментов в единичных метафазных пластинках, которые не были включены в общую сумму ацентриков в табл. 2. Так, у пациентки Т-07 через 3 месяца после ДЛТ наблюдалась клетка с 9 парными фрагментами, отделившимися от одной из 4 хромосом; у пациентки Т-10-К после ПХТ до ДЛТ хромосома 4 распалась на множество фрагментов; у пациентки Т-14 через 3 месяца после ДЛТ в одной метафазе

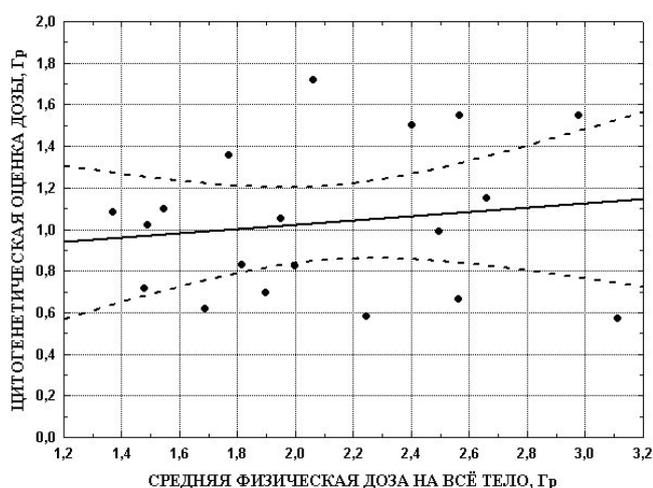


Рис. 1. Линейная зависимость (сплошная линия) с 95%-доверительными интервалами (пунктирные линии) цитогенетических оценок доз от величин средних физических доз на всё тело

Fig. 1. Linear dependence (solid line) with 95%-confidence intervals (dashed lines) of cytogenetic dose estimates from the values of mean physical doses to the whole body

Таблица 2
Результаты цитогенетического анализа с помощью трёхцветного FISH-окрашивания культуры лимфоцитов периферической крови больных раком молочной железы до и после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ)
The results of cytogenetic analysis using a three-color FISH-staining of peripheral blood lymphocytes cultures of patients with breast cancer before and after distance radiation therapy (DRT)

№ п/п	Код пациента	Статус	Возраст, лет	Число проанализированных клеток	Число клеток с транслокациями	Частоты aberrаций хромосом на 100 клеток				Цитогенетическая оценка средней дозы по частоте транслокаций, Гр			
						все транслокации	инверсии	дипентрики	центрические кольца				
1	T-01	до ДЛТ 3 мес после ДЛТ	58	588 301	4 13	0 0	0,68 4,32	0 0	0,33 0,33	0 0,33	0,17 2,99	1,00 1,00	1,02
2	T-01-К	8 мес после ПХТ до ДЛТ 1 мес после ДЛТ	39	432 849	2 23	0 0	0,46 3,06	0 0	0,23 1,41	0 0,24	0 1,77	1,00 1,13	0,83
3	T-02-К	до ДЛТ 3 мес после ДЛТ	44	324 973	1 21	0 0	0,31 2,21	0 0	0,31 0,10	0 0,41	0 0,82	1,00 1,05	0,70
4	T-03	до ДЛТ	49	971	12	0	1,24	0	0,11	0	0	1,00	
5	T-05	до ПХТ и ДЛТ после ПХТ до ДЛТ	74	606 675	6 11	0 0	0,99 1,63	0 0	0 0,59	0 0,13	0 1,57	1,00 1,11	1,36
6	T-05-К	1 мес после ДЛТ	59	764	52	0	7,53	0,13	3,01	0,13	1,57	1,10	
7	T-06-К	3 мес после ДЛТ	67	886	16	0	2,14	0	0,90	0	0,68	1,19	0,58
8	T-07	после ПХТ до ДЛТ	67	642	6	0	0,93	0	0	0	0	1,00	
9	T-07-К	после ПХТ до ДЛТ	45	597	3	0	0,50	0	0	0	0	1,00	
10	T-08	после ПХТ до ДЛТ 3 мес после ДЛТ	35	978 773	32 35	0 0	4,24 4,98	0,10 0	1,94 0,65	0,10 0	1,84 0,52	1,42 1,10	1,10
11	T-09	1 мес после ДЛТ 3 мес после ДЛТ	69	303 209	4 4	0 0	1,65 3,35	0 0	0,66 0	0 0	0,99 1,44	1,25 1,17	0,67
12	T-09-К	1 мес после ДЛТ 3 мес после ДЛТ	73	870 738	36 36	0,23	4,94	0,11	1,03	0,92	0,34	1,19	1,15
13	T-10	1 мес после ДЛТ 3 мес после ДЛТ	50	896 1005	28 48	0 0,20	3,52 5,47	0 0,10	1,56 1,70	0,56 0,20	0,22 1,09	1,13 1,15	1,05
14	T-10-К	после ПХТ до ДЛТ	33	969 353	9 9	0 0	0,93 2,55	0 0	0,10 1,70	0 0	0 0	1,00 1,00	0,62
15	T-11	1 мес после ДЛТ через 11 лет после ПХТ и ДЛТ	63	526	22	0	4,56	0	0,19	0	0,19	1,09	
16	T-11-К	после ПХТ до ДЛТ 3 мес после ДЛТ	50	900 1030	2 71	0 0	0,22 7,62	0 0,10	0 1,75	0 0,19	0 0,87	1,00 1,11	1,55
17	T-12-К	после ПХТ до ДЛТ 1 мес после ДЛТ	79	879 759	7 32	0 0	1,02 4,48	0 0	0 1,45	0 0	0,11 1,05	1,29 1,06	0,99
18	T-13	до ДЛТ 1 мес после ДЛТ	60	556 736	1 11	0 0	0,18 1,63	0 0	0,18 0,95	0 0	0,18 0,54	1,00 1,09	0,58
19	T-14	после ПХТ до ДЛТ 3 мес после ДЛТ	52	1030 712	4 57	0,10	0,39	0	0	0	0,19	1,00	1,72
20	T-14-К	после ПХТ до ДЛТ 1 мес после ДЛТ 3 мес после ДЛТ	38	752 985 538	3 78 30	0 0,30 0,37	0,40 10,00 5,58	0 0	0 4,06 1,12	0 0,41 0	0,53 0,62 0,81	1,00 1,26 1,00	1,55
21	T-15	до ПХТ и ДЛТ после ПХТ до ДЛТ	60	780 436	7 1	0 0	0,90 0,23	0 0	0 0,23	0 0	0,13 0	1,00 1,00	
22	T-15-К	после ПХТ 1 мес после ДЛТ 3 мес после ДЛТ	36	925 803	29 22	0 0,12	3,62 2,86	0 0	1,30 0,62	0,11 0,12	1,30 0,62	1,16 1,05	0,83
23	T-16	до ПХТ и ДЛТ после ПХТ до ДЛТ через 3 мес	60	448 968 872	1 8 35	0,45 0,10 0,23	0,89 0,93 4,93	0 0	0,45 0,31 1,95	0 0	0,22 0,31 0,69	- 1,125 1,23	1,08
24	T-16-К	до ДЛТ 1 мес после ДЛТ	69	850 701	6 47	0 0	0,71 7,70	0 0,14	0 2,28	0 0	0 1,14	1,00 1,15	1,50

было обнаружено 7 парных фрагментов из 4 хромосомы, а в другой – 17 парных фрагментов из 1 хромосомы. Такая фрагментация единичных хромосом явно не является следствием радиационного воздействия и, по-видимому, связана с индивидуальными процессами, происходящими в организме онкологических больных и имеющих отношение к специфической нестабильности хромосом.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало следующее. Несмотря на локальный характер терапевтического облучения пациенток, страдавших от рака молочных желез, в дозах, хотя и фракционированных, но которые по своей величине могут приводить клетки к гибели без вступления в деление, при использовании трехцветной FISH-методики наблюдалось значимое воз-

растание частот транслокаций, дицентриков и ацентриков в культурах лимфоцитов периферической крови. При этом транслокаций было больше, чем дицентриков и, судя по всему, они длительное время (в отличие от вторых) сохраняются, по-видимому, на первоначальном уровне. После ДЛТ по поводу рака молочной железы частота транслокаций на 1 клетку с транслокациями в культурах лимфоцитов периферической крови в большей части случаев превышает 1. Поэтому FISH-окрашивание хромосом может быть эффективным средством контроля хромосомных aberrаций у пациентов, получающих лучевую терапию, и, возможно, послужит источником информации для оценки потенциальных рисков вторичного рака, связанного с терапевтическим действием радиации [15]. При этом нам не удалось обнаружить значимого цитогенетического эффекта от применения ПХТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna: IAEA, 2011. 240 p.
2. Нугис В.Ю. Прогноз пострадиационной динамики числа нейтрофилов крови в случаях острого неравномерного облучения (цитогенетические исследования). Радиационная биология. Радиоэкология. 2018;58(5):498-510. [Nugis VYu. Prognosis of dynamics of radiation-induced blood neutrophil count according to the results of cytogenetic research of the peripheral blood lymphocyte cultures in cases of acute non-uniform exposures (cytogenetic investigations). Radiation biology. Radioecology. 2018;58(5):498-510. (in Russ.)]. DOI: 10.1134/S0869803118040112.
3. Гузев Г.Г., Севанькаев А.В., Байсоголов Г.Д. Хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови после лучевой терапии. Медицинская радиология. 1974;19(9):36-39. [GuzeevGG, Sevan'kaevAV, BaisogolovGD. Chromosome aberrations in lymphocytes of peripheral blood after radiation therapy. Meditsinskaya Radiologiya. 1974;19(9):36-39. (in Russ.)].
4. Мельников А.А., Великая В.В., Уразова Л.Н., Мусабаяева Л.И., Лебедев И.Н., Чойнзонов Е.Л. Цитогенетические эффекты лучевой терапии у больных злокачественными новообразованиями. Медицинская генетика. 2011;10(12):3-13. [MelnikovAA, VelikayaVV, UrazovaLN, MusabaevaLI, LebedevIN, ChoinzonovEL. Cytogenetic effects of radiotherapy in cancer patients. Medical Genetics. 2011;10(12):3-13. (in Russ.)].
5. Хвостунов И.К., Курсова Л.В., Шепель Н.Н., Рагулин Ю.А., Севанькаев А.В., Гулидов И.А. и др. Оценка целесообразности применения биологической дозиметрии на основе анализа хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови больных раком легкого при терапевтическом фракционированном γ -облучении. Радиационная биология. Радиоэкология. 2012;52(5):467-480. [KhvostunovIK, KursovaLV, ShepelNN, RagulunYuA, Sevan'kaevAV, GulidovIA, et al. The estimation of appropriateness of chromosomal aberrations assay as a biological dosimetry based on cytogenetic investigation of lung cancer patients given non-uniform fractional exposures to high doses of therapeutic ^{60}Co γ -rays. Radiation biology. Radioecology. 2012;52(5):467-480. (in Russ.)].
6. Хвостунов И.К., Курсова Л.В., Севанькаев А.В., Рагулин Ю.А., Шепель Н.Н., Коровчук О.Н. и др. Радиация и риск. 2019;28(2):87-101. [KhvostunovIK, KursovaLV, Sevan'kaevAV, RagulunYuA, ShepelNN, KorovchukON, et al. The estimation of radiation effect to cancer patients treated with beam-therapy by means of analysis of chromosomal aberrations in blood lymphocytes. Radiation and risk. 2019;28(2):87-101. (in Russ.)]. DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-2-87-101.
7. Gamulin M, Kopjar N, Grgic M, Ramik S, Bisof V, Garaj-Vrhovac V. Genome damage in oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy. Croat Med J. 2008;49(4):515-527. DOI: 10.3325/cmj.2008.4.515.
8. Gamulin M, Kopjar N, Grgic M, Ramik S, Viculin T, Petkovic M, Garaj-Vrhovac V. Cytogenetic follow-up in testicular seminoma patients exposed to adjuvant radiotherapy. Coll Antopol. 2010;34(2):455-465.
9. Hille A, Hofman-Hüther H, Kühnle E, Wilken B, Rave-Fränk M, Schmidberger H, Virsik P. Spontaneous and radiation-induced chromosomal instability and persistence of chromosome aberrations after radiotherapy in lymphocytes from prostate cancer patients. Radiat Environ Biophys. 2010;49(1):27-37. DOI: 10.1007/s00411-009-0244-x.
10. Lee Y, Kang J-K, Lee YH, Yoon HJ, Yang SS, Kim SH, et al. Chromosome aberration dynamics in breast cancer patients treated with radiotherapy: Implications for radiation biodosimetry. Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2021;872:503419. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2021.503419.
11. Leonard A, Decat D, Leonard ED, Wambersie A, Renard J. Chromosome aberrations in patients irradiated for pelvic tumours. Strahlentherapie und Onkologie. 1987;163(12):795-799.
12. Leonard A, Gerber GB. Chromosome aberrations as biological indicators for radiation damage following partial body irradiation. bga-Schriften. 1986;2:261-262.
13. Matsubara S, Sasaki MS, Adachi T. Dose response relationship of lymphocyte chromosomes in locally irradiated persons. J Radiat Res. 1974;15(4):189-196. DOI: 10.1269/jrr.15.189.
14. Manivannan B, Kuppusamy T, Venkatesan S, Perumal V. A comparison of estimates of doses to radiotherapy patients obtained with the dicentric chromosome analysis and the γ -H2AX assay: Relevance to radiation triage. Applied Radiation and Isotopes. 2018;131:1-7. DOI: 10.1016/j.apradiso.2017.10.031.
15. Matsuoka A, Yamada K, Hayashi M, Sofuni T. Chromosomal aberrations detected by chromosome painting in lymphocytes from cancer patients given high doses of therapeutic X-rays. J Radiat Res. 1996;37(4):257-265. DOI: 10.1269/jrr.37.257.
16. Roch-Lefèvre S, Pouzoulet F, Giraudet AL, Voisin Pa, Vaurijoux A, Gruel G, et al. Cytogenetic assessment of heterogeneous radiation doses in cancer patients treated with fractionated radiotherapy. The British Journal of Radiology. 2014;83(993):759-766. DOI: 10.1259/bjr/210225597.
17. Senthamizchelvan S, PantGS, RathGK, JulkaPK, NairO, JoshiRC, et al. Biodosimetry using chromosome aberrations in human lymphocytes. Radiation Protection Dosimetry. 2007;123(2):241-245. DOI: 10.1093/rpd/ncl109.
18. Silva-Barbosa I, Pereira-Magnata S, Amaral A, Sotero G, Melo HC. Dose assessment by quantification of chromosome aberrations and micronuclei in peripheral blood lymphocytes from patients exposed to gamma radiation. Genetics and Molecular Biology. 2005;28(3):452-457.
19. Ломоносова Е.Е., Нугис В.Ю., Снигирёва Г.П., Козлова М.Г., Никитина В.А., Галстян И.А. Цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови пациента в отдалённые сроки после аварийного облучения с помощью трехцветного FISH-метода. Радиационная биология. Радиоэкология. 2022;62(1):5-17. [Lomonosova EE, Nugis VYu, Snigiryova GP, Kozlova MG, Nikitina VA, Galstyan IA. Cytogenetic analysis peripheral blood lymphocytes cultures of patient in long terms after emergency irradiation with the help of three-color FISH method. Radiation biology. Radioecology. 2022;62(1):5-7. (in Russ.)]. DOI: 10.31857/S0869803122010064.
20. Нугис В.Ю., Снигирёва Г.П., Ломоносова Е.Е., Козлова М.Г., Никитина В.А. Трёхцветный FISH-метод: кривые доза-эффект для транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови после гамма-облучения *in vitro*. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(5):12-20. [Nugis VYu, Snigiryova GP, Lomonosova EE, Kozlova MG, Nikitina VA. Three-color FISH method: dose-effect curves for translocations in peripheral blood lymphocyte cultures after gamma-irradiation *in vitro*. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(5):12-20. (in Russ.)]. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-5-12-20.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Информированное согласие.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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.

Informed Consent

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

Article received: 11.04.2022. **Accepted for publication:** 11.05.2022

Ю.А. Барсуков¹, С.И. Ткачев¹, З.З. Мамедли¹, В.А. Алиев¹, О.А. Власов², Н.Д. Олтаржевская³, М.А. Коровина³

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ РАДИОМОДИФИКАЦИИ В СХЕМАХ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ФОНЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

³ООО «Колетекс», Москва

Контактное лицо: Юрий Андреевич Барсуков, e-mail: u_barsukov@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: оценить эффективность «короткого» курса неоадьювантной лучевой терапии (ЛТ) с использованием двух радиомодификаторов с разными механизмами радиомодулирующего действия на фоне лекарственной терапии.

Материал и методы: Для повышения эффективности ЛТ создан новый вариант комбинированного лечения пациентов раком прямой кишки с использованием концепции полирадиомодификации, предложенной в 1982 г. профессором С.П. Ярмоненко [1]. Применены два радиомодификатора (локальная сверхвысокочастотная гипертермия и внутривидеальное введение метронидазола в составе полимерной композиции) на фоне неоадьювантной ЛТ и перорального приема Капеситабина с последующим выполнением операции через 4–6 недель после окончания ЛТ. Эта концепция была реализована в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2004 г. Для внутривидеального подведения метронидазола к опухоли было создано новое медицинское изделие – биополимерная композиция в виде гидрогеля с физически иммобилизованной в ней субстанцией метронидазола (патент РФ № 2007139304, 2007 г.).

Результаты: В исследование включено 520 пациентов: у 114 проведен новый вариант комбинированного лечения с модуляцией эффекта облучения двумя разными радиомодификаторами на фоне лекарственной терапии (КЛ+ПРМ), у 193 – предоперационная лучевая терапия в монорежиме (КЛ), у 213 пациентам – предоперационная лучевая терапия в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией (КЛ+СВЧ). Токсические проявления при КЛ+ПРМ диагностированы у 38 (33,3 %) из 114 пациентов, общетоксические проявления III степени – у 13 (11,4 %) из 114. Послеоперационные осложнения в группе КЛ+ПРМ отмечены у 21 (18,4 %) из 114 пациентов, что достоверно меньше, чем в группе КЛ [у 78 (40,4 %) из 193 ($p=0,0001$)] и в группе КЛ+СВЧ [у 78 (36,6 %) из 213 ($p=0,0006$)]. При медиане наблюдения 54,6 мес. у 114 пациентов в группе КЛ+ПРМ рецидивов рака не выявлено, что достоверно меньше чем в группе КЛ [у 17 (8,8 %) из 193 больных ($p=0,0011$)] и в группе КЛ+СВЧ [у 10 (4,7 %) из 213 пациентов ($p=0,0188$)]. При этом количество сфинктеросохраняющих операций (ССО) в группе КЛ+ПРМ составило 84,2 %, а в группах КЛ и КЛ+СВЧ – 53,4 % ($p=0,00001$) и 56,8 % ($p=0,00001$) соответственно. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе КЛ+ПРМ составила 82,9 %, а в группах КЛ и КЛ+СВЧ – 65,3 % ($p=0,01106$) и 61,1 % ($p=0,00276$) соответственно.

Заключение: Предложенный вариант лечения эффективен в улучшении локального противоопухолевого контроля заболевания и повышении показателей безрецидивной выживаемости по сравнению с другими вариантами КЛ.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, радиомодификаторы, лечебный патоморфоз, отдаленные результаты

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., Алиев В.А., Власов О.А., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием двухкомпонентной радиомодификации в схемах неоадьювантной лучевой терапии на фоне лекарственной терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 69–73. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-69-73

Yu.A. Barsukov¹, S.I. Tkachev¹, Z.Z. Mammadli¹, V.A. Aliev¹, O.A. Vlasov², N.D. Oltarzhevskaya³, M.A. Korovina³

Combined Treatment of Rectal Cancer Using Two-component Radiomodification with Neoadjuvant Radiation Therapy Together with a Chemotherapy

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³“Coletex” Ltd., Moscow, Russia

Contact person: Yu.A. Barsukov, e-mail: u_barsukov@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: to evaluate the effectiveness of a “short” course of neoadjuvant radiation therapy using two radio modifiers with different mechanisms of radio-modulating action together with a drug therapy.

Material and methods: To increase the effectiveness of radiation therapy there was created a variant of combined treatment of patients with rectal cancer, using the concept of polyradiomodification. Two radio modifiers have been applied (local microwave hyperthermia and intrarectal Metronidazole administration as part of a polymer composition) together with neoadjuvant radiation therapy and oral administra-

tion of Capecitabine, followed by surgical intervention 4–6 weeks after the end of radiation therapy. For intrarectal delivery of Metronidazole to the tumor, a new medical device was created, which is a biopolymer composition in the form of a hydrogel with a Metronidazole substance physically immobilized in it (RF Patent No. 2007139304, 2007).

Results: The study included 520 patients, of whom 114 underwent a new variant of combined treatment with modulation of the effect of irradiation with two different radiomodifiers together with a drug therapy (group-1), 193 patients underwent only single-mode radiation therapy (group-2), and 213 patients underwent a combination of radiation therapy with local microwave hyperthermia (group-3). Toxic manifestations in group-1 was diagnosed in 38 (33,3 %) of 114 patients, general toxic manifestations of the III degree – in 13 (11,4 %) of 114. Postoperative complications in the group-1 was observed in 21 (18,4 %) of 114 patients, which was significantly less than in the group-2 and group-3, where they occurred in 78 (40,4 %) of 193 ($p=0,0001$) and in 78 (36,6 %) of 213 ($p=0,0006$). With a median follow-up of 54,6 months. relapses of cancer in the group-1 was not detected in any of 114 patients, which is significantly less than in the group-2, in which cancer relapses were diagnosed in 17 (8,8 %) of 193 patients ($p=0,0011$), and in the group-3, where they were detected in 10 (4,7 %) of 213 patients ($p=0,0188$). This made it possible to increase the number of sphincter-preserving operations performed in the group-1 to 84,2 %, which is significantly more compared to 53,4 % in the group-2 ($p=0,00001$) and 56,8 % in the group-3 ($p=0,00001$). It was also possible to significantly increase the rate of five-year relapse-free survival in the group-1 up to 82,9 % compared to 65,3 % at group-2 ($p=0,01106$) and 61,1 % at group-3 ($p=0,00276$).

Conclusion: The treatment option using polyradiomodification is effective in improving local antitumor control of the disease and increasing relapse-free survival rates compared to other combined treatment options.

Keywords: rectal cancer, combined treatment, radiomodifiers, therapeutic pathomorphosis, long-term results

For citation: Barsukov YuA, Tkachev SI, Mammadli ZZ, Aliev VA, Vlasov OA, Oltarzhenskaya ND, Korovina MA. Combined Treatment of Rectal Cancer Using Two-component Radiomodification with Neoadjuvant Radiation Therapy Together with a Chemotherapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):69-73. (In Russian) DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-4-69-73

Актуальность работы

Президент Российской Федерации Владимир Владимирович Путин на пленарном заседании XI съезда Российского союза ректоров в Санкт-Петербургском Политехническом университете 26 апреля 2018 г. перед отечественными учеными поставил задачу о «необходимости создания технологического прорыва, так как имеющиеся разработки позволяют чувствовать себя уверенно лишь в ближайшие два-три десятилетия». И далее, «если мы не сделаем этот прорыв, то мы безнадежно отстанем, реально отстанем» [2].

Для решения поставленной задачи Президент Российской Федерации Владимир Владимирович Путин подписал указ от 7 мая 2018 года о создании «Национальной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями».

Согласно данному указу Минздравсоцразвития № 485, в разделе 9 определены основные цели, направленные на совершенствование хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения злокачественных новообразований с применением различных физических факторов (лучевой терапии, лазерной деструкции, криодеструкции, гипертермии, радиочастотной абляции и т.д.).

Наряду с применением различных физических факторов в совершенствовании комбинированного и комплексного методов лечения нельзя не принять во внимание и экспертное заключения специалистов ВОЗ о том, что эффективность лучевой терапии примерно на 50 % зависит от радиочувствительности опухоли, на 25 % – от аппаратного оснащения и на 25 % – от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу облучения [3]. Поэтому одним из реальных путей в улучшении результатов лучевого, а, следовательно, и комбинированного метода лечения является рациональное применение различных радиомодификаторов, селективно повышающих радиочувствительность опухолей [4].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в течение более 30 лет изучалась эффективность применения таких радиомодификаторов как локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ-ГТ), пероральное применение таблетированной формы электроноакцепторного препарата Метронидазола (МЗ) и препарата фторпиримидинового ряда Капецитабина (кселода) в схемах лучевой терапии [5, 6, 7, 8].

При этом первоначальное отсутствие прогресса в улучшении результатов комбинированного метода лечения, по нашему мнению, связано, скорее всего, с невысоким радиосенсибилизирующим потенциалом радиомодификаторов, используемых по отдельности.

Путь повышения эффективности лучевой терапии предложил в 1982 г профессор С.П. Ярмоненко, который сформулировал концепцию полирадиомодификации (ПРМ), основанную на одновременном или последовательном применении нескольких радиомодифицирующих агентов с различными механизмами действия, каждый из которых обладает клинически доказанной радиосенсибилизирующей активностью [1]. В результате одновременного их применения достигается выраженное взаимное усиление (потенцирование) радиобиологических эффектов, повышающее гибель опухолевых клеток, в том числе и радиорезистентных.

Цель исследования: оценить эффективность комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки при совместном применении двух радиомодификаторов с разными механизмами радиомодулирующего действия неадъювантной лучевой терапии на фоне лекарственной терапии.

Материал и методы

В предложенной профессором С.П. Ярмоненко концепции полирадиомодификации, к сожалению, нет конкретных указаний на то, какие радиомодификаторы и в каком количестве должны быть использованы, чтобы повысить радиочувствительность опухоли и улучшить результаты предоперационной лучевой терапии, а, следовательно, и комбинированного лечения.

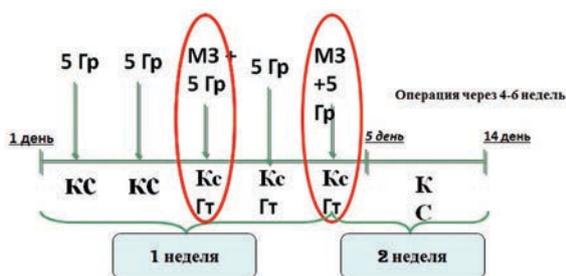
Поэтому в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было предложено в схеме полирадиомодификации использовать два радиомодификатора с разными механизмами действия – локальную сверхвысокочастотную гипертермию (СВЧ-ГТ) и Метронидазол (МЗ), подводимый к опухоли внутриванально в составе полимерной композиции в сочетании с ежедневным пероральным приемом Капецитабина (кселода). Сеансы СВЧ-ГТ проводились в режиме СВЧ-радиоволн с частотой электромагнитных колебаний 915 и 460 МГц на отечественных аппаратах «Ялик», «Яхта-3» и «Яхта-4» при температуре 45 °С на протяжении 60 мин ежедневно на фоне 5-дневного курса крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр в течение 3 дней,

начиная с 3-го сеанса облучения. Лекарственная терапия проводилась путем перорального приема Капецитабина (кселоды) в ежедневной дозе 1,5–2,0 г/м². Оперативное вмешательство выполнялось спустя 6–8 недель после завершения лучевой терапии.

Для внутривенного введения МЗ к опухоли было создано новое медицинское изделие, представляющее собой биополимерную композицию в виде гидрогеля с физически иммобилизованной в ней субстанцией Метронидазола (патент РФ № 2007139304, 2007 г.). В данном медицинском изделии использован гидрогель на основе биополимера альгината натрия вязкостью 2,63 Па с добавлением 2 % раствора ДМСО и 9 % Метронидазола, что обеспечивало длительную радиосенсибилизирующую концентрацию МЗ в опухоли. Это подтверждено при количественном определении концентрации МЗ в удаленных образцах опухолевой ткани методом дифференциальной спектрофотометрии.

Так, при внутривенном введении полимерной композиции, содержащей Метронидазол в дозах 6, 8 и 10 г/м², было показано, что лишь при дозе 10 г/м² через 3 ч экспозиции достигается необходимая радиосенсибилизирующая концентрации препарата (150–200 мг/м²), способная сохраняться в опухоли в течение 8 часов [9].

Таким образом, используя полимерную композицию с Метронидазолом, подводимую внутривенно, совместно с применением внутривисцеральной локальной сверхвысокочастотной СВЧ-гипертермии (СВЧ-ГТ) и с пероральным приемом Капецитабина был создан новый вариант комбинированного лечения рака прямой кишки на основе «короткого» курса неoadьювантной лучевой терапии (патент № 2477641, 2013 г.) (рис 1).



- 1) Предоперационная ЛТ РОД 5Гр до СОД 25Гр; интервал до операции 4-6 недель;
- 2) Капецитабин (2,0 г/м² в 1-14 дни);
- 3) ЭАС-Метронидазол (10 г/м²);
- 4) СВЧ-гипертермия в 3, 4 и 5 дни курса ЛТ

Рис. 1. Схема нового созданного варианта комбинированного лечения рака прямой кишки

Fig. 1. Scheme of a newly created variant of the combined treatment of rectal cancer

Для устранения токсических проявлений Метронидазола в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была предложена сопроводительная терапия, проводившаяся сразу после внутривенного введения полимерной композиции с МЗ, которая заключалась во внутривенном введении не менее 2,0–2,5 л растворов кристаллоидов для элиминации МЗ из кровяного русла в сочетании с использованием антиэметиков и небольших доз кортикостероидов.

В проспективное не рандомизированное пилотное исследование включено 114 пациентов, у которых имелись гистологически верифицированная первично-резектабельная аденокарцинома дистальных отделов прямой кишки (среднеампулярного и нижеампулярного) с различной степенью дифференцировки и со стадиями заболевания T₂₋₃N₀M₀ и T₂₋₃N₁₋₂M₀ при отсутствии отдаленных метастазов, поражения мезоректальной фасции

Таблица 1

Характеристика групп пациентов по основным прогностическим факторам
Characteristics of patient groups according to the main prognostic factors

Характеристика пациентов по основным показателям опухолевого процесса	Комбинированное лечение (КЛ)		Терморadio-терапия (КЛ+СВЧ)		Комбинированное лечение + полирадио-модификация (КЛ+ПРМ)	
	Число	%	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	193	37,1 %	213	41,0 %	114	21,9 %
Пол						
Муж.	104	53,9 %	117	54,9 %	61	53,5 %
Жен.	89	46,1 %	96	45,1 %	53	46,5 %
Медиана возраста, лет	54,2		55,2		56,3	
Стадия опухолевого процесса						
T ₂ N ₀ M ₀ (I стадия)	55	28,5 %	49	23,0 %	26	22,8 %
T ₃ N ₀ M ₀ (II стадия)	74	38,3 %	90	42,3 %	44	38,6 %
T ₂₋₃ N ₁₋₂ M ₀ (III стадия)	64	33,2 %	74	34,7 %	44	38,6 %
Операции						
Сфинктеросохраняющие операции (ССО)	103	53,4 %	121	56,8 %	96	84,2 %
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭ)	90	46,6 %	92	43,2 %	18	15,8 %
Локализация (расстояние от переходной складки)						
0–5 см (н/а локализация рака)	121	62,7 %	189	88,7 %	65	57,0 %
5,1–10 см (с/а локализация рака)	72	37,3 %	24	11,3 %	49	43,0 %
Медиана наблюдения	56,9 мес.		47,3 мес.		54,6 мес.	

(CRM-) и без вовлечения в опухолевый процесс средних и крупных венозных сосудов (EMVI-). Все эти пациенты ранее не получали химиотерапию и лучевую терапию. Контрольные группы составили пациенты с аналогичной локализацией и стадиями опухолевого процесса. У 213 из них была проведена предоперационная крупнофракционная лучевая терапия РОД 5 Гр до СОД 25 Гр на фоне 3 сеансов локальной СВЧ-гипертермии (терморadio-терапия), а 193 – аналогичная предоперационная лучевая терапия в монорежиме (без модификаторов). Данные о сопоставимости групп пациентов по основным прогностическим факторам представлены в табл. 1

Как видно из представленной таблицы, пациенты в трех группах были сопоставимы по полу, возрасту и стадиям заболевания. Обращает на себя внимание, что количество выполняемых ССО у пациентов, получивших КЛ+ПРМ, составило 84,2 %, что достоверно больше по сравнению с 53,4 % в группе КЛ (p=0,00001) и по сравнению с 56,8 % в группе КЛ+СВЧ (p=0,00001), в то время как различия между группами КЛ и КЛ+СВЧ не достоверны (p=0,4865). При этом в группе КЛ+СВЧ преобладали пациенты с нижеампулярной локализацией рака (88,7 %), что достоверно отличалось от 62,7 % при КЛ (p=0,00001) и от 57,0 % при КЛ+ПРМ (p=0,00001), в то время как различия по этому параметру между двумя последними группами были не достоверны (p=0,3711).

Результаты и обсуждение

Оценка токсических проявлений КЛ+ПРМ проведена в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального Института Рака США (NCI-CTC v 4.0, 2009) [10]. Токсических проявлений в группах КЛ и КЛ+СВЧ нами не отмечено, а в группе КЛ+ПРМ они возникли у 38 (33,3 %) из 114 пациентов. При этом общетоксические проявления III степени в группе КЛ+ПРМ наблюдались лишь у 13 (11,4 %) из 114 пациентов, постлучевой проктит III степени – у 2 (1,8 %), а лучевой цистит III степени не был отмечен ни у одного пациента.

Послеоперационные осложнения в группе КЛ+ПРМ были отмечены у 21 (18,4 %) из 114 пациентов, что было достоверно меньше чем в группе КЛ, где они возникли у 78 (40,4 %) из 193 больных ($p=0,0001$), и чем в группе КЛ+СВЧ – у 78 (36,6 %) из 213 ($p=0,0006$).

При медиане наблюдения 54,6 мес. рецидивов рака в группе КЛ+ПРМ не было выявлено ни у одного из 114 пациентов, в то время как в группе КЛ рецидивы рака были диагностированы у 17 (8,8 %) из 193 больных ($p=0,0011$), а в группе КЛ+СВЧ – у 10 (4,7 %) из 213 ($p=0,0188$). При этом частота рецидивов рака в группе КЛ+СВЧ при раке дистальных локализаций по сравнению с группой КЛ была ниже лишь с тенденцией к достоверности ($p=0,0967$).

Различий в частоте отдаленных метастазов между тремя группами комбинированного лечения не отмечено. Так, отдаленные метастазы в группе КЛ+ПРМ диагностированы у 15 (13,2 %) из 114 пациентов, в группе КЛ – у 33 (17,1 %) из 193 ($p=0,3584$), а в группе КЛ+СВЧ – у 33 (15,5 %) из 213 ($p=0,6035$).

Тем не менее, за счет отсутствия локорегионарных рецидивов рака в группе КЛ+ПРМ удалось достигнуть достоверного увеличения пятилетней (на срок 60 мес) безрецидивной выживаемости (БРВ), которая составила 82,9%, по сравнению с группой КЛ (65,3%, $p=0,01106$) и группой КЛ+СВЧ (61,1%, $p=0,00276$) (Рис. 2).

При анализе эффективности программы КЛ+ПРМ была показана взаимосвязь частоты отдаленных метастазов с показателями лечебного патоморфоза (ЛП), степень которого оценивалась по классификации Лавниковой Г.А. [11] и Dworak O. с соавт. [12]. Так, из 28 пациентов, получивших КЛ+ПРМ и имевших ЛП III и IV степени, отдаленных метастазов не возникло ни у одного пациента, в то время как у остальных 86 пациентов, имевших I-II степень лечебного патоморфоза их появление отмечено у 15 (17,4 %), различие достоверно ($p=0,0203$, двусторонний критерий Фишера).

С показателями ЛП также оказались тесно взаимосвязанными показатели безрецидивной выживаемости (БРВ). Так, в группе пациентов, получивших лечение по программе КЛ+ПРМ, безрецидивная выживаемость при достижении III-IV степени ЛП составила 100 %, что достоверно выше по сравнению с 78,3 % у пациентов, у которых показатели ЛП составили I-II степень ($p=0,02003$ по Log-rank test).

Для улучшения результатов созданного нового варианта комбинированного лечения нам представляется целесообразным при достижении I-II степеней ЛП дополнить программу лечения проведением 6-8 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX в адъювантном режиме, что связано с достоверно более высокой частотой возникновения отдаленных метастазов и более низкими показателями БРВ у этой категории пациентов.

Таким образом, проведенный нами анализ позволил подтвердить эффективность в улучшении локального противоопухолевого контроля заболевания и повышении показателей безрецидивной выживаемости за счет

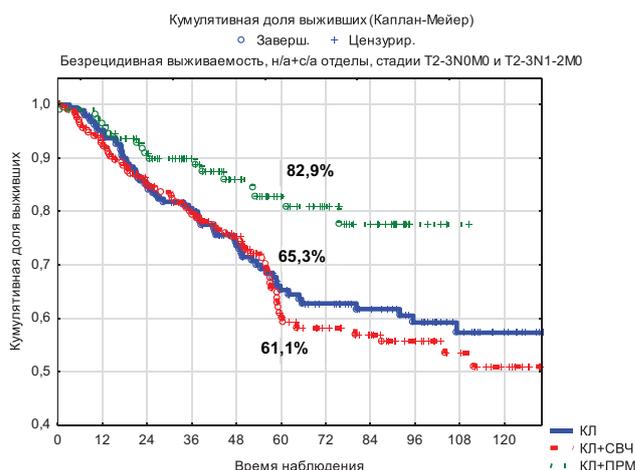


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости при трех вариантах комбинированного лечения

Fig. 2. Disease-free survival rates for three combination treatments

включения в схему неoadъювантной лучевой терапии методики полирадиомодификации с применением двух радиомодификаторов с разными механизмами действия на фоне противоопухолевой лекарственной терапии.

Выводы

1. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России создана оригинальная программа комбинированного лечения с включением в схему «короткого» курса лучевой терапии в определенной последовательности нескольких разнонаправленных радиомодификаторов: локальной сверхвысокочастотной СВЧ-гипертермии, внутривидеальное введение полимерной композиции с Метронидазолом на фоне перорального приема Капецитабина.
2. Созданная программа полирадиомодификации обладает приемлемым профилем токсичности: в группе КЛ+ПРМ токсические проявления возникли у 38 (33,3 %) из 114 пациентов. При этом общетоксические проявления III степени в группе КЛ+ПРМ наблюдались лишь у 13 (11,4 %) из 114 пациентов.
3. Послеоперационные осложнения в группе пациентов, получавших КЛ+ПРМ были отмечены у 21 (18,4 %) из 114 пациентов, что было достоверно меньше чем в группе КЛ, где они возникли у 78 (40,4 %) из 193 больных ($p=0,0001$), и в группе КЛ+СВЧ – у 78 (36,6 %) из 213 пациентов ($p=0,0006$).
4. За счет отсутствия у пациентов, получивших КЛ+ПРМ локорегионарных рецидивов рака удалось достоверно улучшить показатели безрецидивной выживаемости до 82,9% по сравнению с одной лучевой терапией (65,3%, $p=0,01106$) и ее сочетанием с локальной СВЧ-гипертермией (61,1%, $p=0,00276$).
5. Эффективность созданной программы КЛ+ПРМ непосредственно взаимосвязана с показателями лечебного патоморфоза. При III-IV степени лечебного патоморфоза ни у одного пациента не выявлено отдаленных метастазов, а показатель пятилетней безрецидивной выживаемости составил 100 %.
6. При более низких показателях лечебного патоморфоза (I-II степени) для улучшения результатов созданного нового варианта комбинированного лечения целесообразно дополнительное проведение 6-8 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX в адъювантном режиме.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей // Материалы Всесоюзной конференции «Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей». Обнинск, 8-10 декабря, 1982 г. Обнинск, 1982. С. 126-127.
2. Материалы XI съезда Российского союза ректоров. Санкт-Петербург, 26 апреля, 2018 г. СПб, 2018.
3. Малеева К.П., Каримов Н.А., Мулатов А.А. и др. Радиочувствительность опухолей и способы радиомодификации // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 2. С. 22.
4. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями: Методические рекомендации. М., 1996. 11 с.
5. Barsukov I.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V., et al. Preoperative Thermoradiotherapy in the Combined Treatment of Rectal Tumors Is the Inferior Ampullar Segment // Problems in Oncology. 1999. V.45, No. 6. P. 665-669.
6. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и др. Лечение рака прямой кишки с использованием нескольких радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008. Т.53, № 2. С. 25-31.
7. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации // Вопросы онкологии. 2008. Т.54, № 3. С. 350-353.
8. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии // Тазовая хирургия и онкология. 2019. Т. 9. № 3. С. 34-45.
9. Барсуков Ю.А. Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. М., 2019. С. 274-341.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Version 4.0. 2009.
11. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестник АМН СССР. 1976. № 6. С. 13-19.
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological Features of Rectal Cancer after Preoperative Radiochemotherapy // Int. J. Colorectal Dis. 1997. T.12, № 1. P. 19-23.

REFERENCE

1. Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a New Approach to Improving the Efficiency of Radiation Therapy of Tumors. *Materialy Vsesoyuznoy Konferentsii Radiomodifikatory v Luchevoy Terapii Opukholey* = Proceedings of the All-Union Conference Radiomodifiers in Radiation Therapy of Tumors. Obninsk, 8-10 December, 1982 g. Obninsk Publ., 1982. P. 126-127 (In Russian).
2. *Materialy XI Syezda Rossiyskogo Soyuza Rektorov* = Materials of the XI Congress of the Russian Union of Rectors. St. Petersburg, 26 April, 2018. St. Petersburg Publ., 2018 (In Russian).
3. Maleyeva K.P., Karimov N.A., Mulatov A.A., et al. Radiosensitivity of Tumors and Methods of Radiomodification. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik* = European Student Scientific Journal. 2018;2:22 (In Russian).
4. Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V., et al. *Radiomodifikatsiya pri Luchevoy Terapii Bolnykh so Zlokachestvennyimi Opukholyami* = Radio Modification in Radiation Therapy of Patients with Malignant Tumors. Guidelines. Moscow Publ., 1996. 11 p. (In Russian).
5. Barsukov I.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V., et al. Preoperative Thermoradiotherapy in the Combined Treatment of Rectal Tumors Is the Inferior Ampullar Segment. *Problems in Oncology*. 1999;45;6:665-669.
6. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Knysh B.I., et al. Combined Treatment of Rectal Cancer Applying Preoperative Irradiation and Several Radiomodifiers. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2008;53;2:25-31 (In Russian).
7. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Knysh B.I., et al. Combined Treatment for Rectal Cancer Using Different Radiomodification Means. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology. 2008;54;3:350-353 (In Russian).
8. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Knysh B.I., Mamedli Z.Z., et al. Combination Treatment of Rectal Cancer Using Polyradiomodification and Short Courses of Neoadjuvant Radiotherapy. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya* = Pelvic Surgery and Oncology. 2019;9;3:34-45 (In Russian).
9. Barsukov Yu.A. Cancer of the Rectum and Anal Canal: Prospects for Combined Treatment. Moscow Publ., 2019. P. 274-341. (In Russian).
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Version 4.0. 2009.
11. Lavnikova G.A. Some Patterns of Radiation Pathomorphosis of Human Tumors and Their Practical Use. *Vestnik AMN SSSR*. 1976;6:13-19 (In Russian).
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological Features of Rectal Cancer after Preoperative Radiochemotherapy. *Int. J. Colorectal Dis*. 1997;12;1:19-23.

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.А. Медведева, В.И. Чернов, Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина, А.Н. Рыбина,
Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко, Н.А. Тарабановская

ОСОБЕННОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ, МЕЧЕННОГО ^{99m}Tc

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Контактное лицо: Медведева Анна Александровна, e-mail: medvedeva@tnimc.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить возможность использования [^{99m}Tc]- Al_2O_3 для диагностики сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) у больных раком молочной железы (РМЖ), провести анализ полученных результатов в сравнении с фитатным коллоидом, меченым ^{99m}Tc .

Материал и методы: В исследование было включено 86 больных РМЖ. В качестве радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) использовались [^{99m}Tc]-фитатный коллоид (31 пациентка) и [^{99m}Tc]- Al_2O_3 (55 пациенток).

Результаты: Был определен оптимальный временной промежуток между инъекцией [^{99m}Tc]- Al_2O_3 и получением скинтиграфического изображения, который составил 18–20 ч, когда визуализируется максимально возможное количество лимфатических узлов (ЛУ) с оптимальным уровнем радиоактивности для их выявления.

В группе пациенток, которым вводился [^{99m}Tc]-фитатный коллоид, сигнальные ЛУ визуализировались у 27 пациенток из 31, всего в данной группе было выявлено 37 ЛУ. Медиана количества выявленных ЛУ у одной пациентки составила 1 [0–3], уровень накопления [^{99m}Tc]-фитатного коллоида по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) – 1,75% [0,5–4,3%], интраоперационно с помощью гамма-зонда – 2,95% [1,1–5,6%].

При использовании в качестве РФЛП [^{99m}Tc]- Al_2O_3 СЛУ были выявлены у 51 пациентки из 55. Всего в данной группе было выявлено 111 ЛУ, медиана количества выявленных ЛУ у одной пациентки составила 2 [0–6], интенсивность накопления [^{99m}Tc]- Al_2O_3 по данным ОФЭКТ – 6,1% [0,5–18,4%], интраоперационно – 7,2% [1,3–22,1%].

В случаях отсутствия накопления РФЛП в регионарных ЛУ (всего n=7) у 3 пациенток имело место тотальное метастатическое поражение СЛУ, в двух случаях из них метастазами были поражены также и другие регионарные ЛУ.

Заключение: Сравнительный анализ показателей двух РФЛП демонстрирует, что исследования с [^{99m}Tc]- Al_2O_3 характеризуются статистически достоверно более высокими значениями уровня накопления в СЛУ по сравнению с [^{99m}Tc]-фитатным коллоидом. Количество выявленных ЛУ при использовании [^{99m}Tc]- Al_2O_3 также больше, чем в группе с [^{99m}Tc]-фитатным коллоидом. Как следствие, при использовании [^{99m}Tc]- Al_2O_3 метод характеризуется более высокими показателями чувствительности в выявлении СЛУ (94,5%).

Ключевые слова: ^{99m}Tc , гамма-оксид алюминия, сигнальный лимфатический узел, рак молочной железы

Для цитирования: Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Тарабановская Н.А. Особенности радионуклидной диагностики сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с помощью нового отечественного радиофармацевтического препарата на основе оксида алюминия, меченного ^{99m}Tc // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 74–79. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-74-79

Peculiarities of Radionuclide Diagnosis of Signal Lymph Nodes in Patients of Breast Cancer with Using of Radiopharmaceutical Based on the Gamma-Aluminum Oxide Labeled with ^{99m}Tc

A.A. Medvedeva, V.I. Chernov, R.V. Zelchan, O.D. Bragina, A.N. Rybina,
E.Iu. Garbukov, A.V. Doroshenko, N.A. Tarabanovskaya

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Contact person: Anna Alexandrovna Medvedeva, e-mail: medvedeva@tnimc.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the possibility of using [^{99m}Tc]- Al_2O_3 for the diagnosis of sentinel lymph nodes (SLN) in patients with breast cancer, to analyze the results obtained in comparison with a phytate colloid labeled with ^{99m}Tc .

Material and methods: The study included 86 patients with breast cancer. [^{99m}Tc]-phytate colloid (31 patients) and [^{99m}Tc]- Al_2O_3 (55 patients) were used as radiopharmaceutical.

Results: The optimal time interval between the injection of [^{99m}Tc]- Al_2O_3 and the acquisition of a scintigraphic image was determined to be 18–20 hours, when the maximum possible number of lymph nodes (LNs) with the most optimal level of radioactivity for their detection is visualized.

In the group of patients who were injected with [^{99m}Tc]-phytate colloid, SLN were visualized in 27 out of 31 patients, a total of 37 LNs were detected in this group. The median number of detected LNs in one patient was 1 [0–3], the intensity of accumulation of [^{99m}Tc]-phytate colloid according to single-photon emission computed tomography (SPECT) was 1.75% [0.5–4.3%], intraoperatively using gamma-probe – 2.95% [1.1–5.6%].

When [^{99m}Tc]- Al_2O_3 was used as radiopharmaceutical, SLNs were detected in 51 patients out of 55. In total, 111 LNs were detected in this group, the median number of detected LNs in one patient was 2 [0–6], the intensity of accumulation of [^{99m}Tc]- Al_2O_3 according to SPECT data – 6.1% [0.5–18.4%], intraoperatively – 7.2% [1.3–22.1%].

In the absence of radiopharmaceuticals accumulation in regional LNs (n=7 in total), 3 patients had total metastatic lesions of the SLN, in two of them other regional LNs were also affected by metastases.

Conclusion: A comparative analysis of the indices of two radiopharmaceuticals shows that studies with [^{99m}Tc]- Al_2O_3 are characterized by statistically significantly higher accumulation rates in the SLN compared with [^{99m}Tc]-phytate colloid. The number of detected LNs when using [^{99m}Tc]- Al_2O_3 was also higher than in the group with [^{99m}Tc]-phytate colloid. As a result, when [^{99m}Tc]- Al_2O_3 is used, the method is characterized by higher sensitivity in detecting SLN (94.5%).

Keywords: ^{99m}Tc , gamma alumina, sentinel lymph node, breast cancer

For citation: Medvedeva AA, Chernov VI, Zelchan RV, Bragina OD, Rybina AN, Garbukov EIu, Doroshenko AV, Tarabanovskaya NA. Peculiarities of Radionuclide Diagnosis of Signal Lymph Nodes in Patients of Breast Cancer with Using of Radiopharmaceutical Based on the Gamma-Aluminum Oxide Labeled with ^{99m}Tc . Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):74-79. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-74-79

Введение

В настоящее время концепция биопсии сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов (СЛУ) считается одним из наиболее важных достижений в ранней диагностике, лечении и оценки прогноза рака молочной железы (РМЖ) [1 – 4]. В связи с этим визуализация и патоморфологическое исследование СЛУ считаются необходимыми процедурами, способствующими уменьшению количества обширных лимфодиссекций, особенно на ранних стадиях заболевания, при клинически негативных лимфатических узлах, что в итоге приводит к снижению частоты развития послеоперационных осложнений [5,6].

Методы ядерной медицины достаточно широко применяются в онкологии уже на протяжении многих десятилетий, позволяя получать ценную функциональную информацию, дополняющую анатомические методы визуализации [7 – 11]. Что касается диагностики СЛУ, эти методы позволяют точно определять локализацию сигнального узла как интраоперационно, так и на дооперационном этапе и в настоящее время рассматриваются как наиболее динамично развивающиеся. Главной причиной этого прогресса является активное развитие радиофармацевтики и поиск оптимальных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) [12 – 17]. Считается, что идеальный РФЛП для визуализации СЛУ должен отличаться быстрым выведением из места инъекции, быстрым перераспределением по лимфатической системе и активной аккумуляцией в сигнальных лимфоузлах [16,18,19,20]. В настоящее время наиболее широко для радионуклидной диагностики СЛУ используются коллоидные РФЛП, и основным критерием их оценки является размер частиц, от которого зависит специфичность и чувствительность методики. Было показано, что коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и в дистальных лимфатических узлах, а частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции. Таким образом, оптимальным для радионуклидной диагностики СЛУ считается коллоид с размером частиц 50–80 нм [20]. Большинство используемых на сегодняшний день РФЛП характеризуются либо недостаточным размером частиц, либо имеют большой разброс, как например, широко применяемый в России фитатный коллоид, что не позволяет получить стабильную информацию при проведении исследования (табл. 1). Кроме того, данный РФЛП не зарегистрирован на сегодняшний день в качестве препарата для диагностики СЛУ. Единственным РФЛП, зарегистрированным на территории России для визуализации сигнальных лимфоузлов при РМЖ и меланоме является «^{99m}Tc-Нанотоп», в составе которого 95% частиц коллоидного альбумина имеют размер менее 80 нм, однако его широкое использование в отечественной онкологии ограничивается высокой стоимостью.

Таблица 1

Коллоидные радиофармацевтические лекарственные препараты, используемые для визуализации сигнальных лимфатических узлов
Colloidal radiopharmaceuticals used to visualize sentinel lymph nodes

Радиофармпрепарат	Размеры частиц
Nanocoll (GE Amersham)	<80 нм
Nanocis (CIS bio International)	3–15 нм
MicroLite (Du Pont)	Около 10 нм
Sulfur colloid (CIS bio International)	40–10000 нм
Nanocis (CIS bio International)	3 – 15 нм
Технефит (ООО «Диамед») фитатный коллоид	40–10000 нм
Nanotop (Rotop)	≤ 80 нм
Lymphoseek (Cardinal Health)	7 нм

Разработанный в Томске нанокolloидный РФЛП на основе оксида алюминия, меченного ^{99m}Tc ([^{99m}Tc]-Al₂O₃), характеризуется оптимальным для проведения диагностики СЛУ размером частиц – 50–100 нм, доклинические исследования показали безопасность его применения и функциональную пригодность [21,22].

Целью данной работы было изучение возможностей применения [^{99m}Tc]-Al₂O₃ для визуализации СЛУ у больных со злокачественными опухолями молочной железы и анализ полученных результатов в сравнении с фитатным коллоидом, меченным ^{99m}Tc.

Материал и методы

В исследование было включено 86 больных с наличием протокового рака *in situ* и инвазивного рака молочной железы в случае №0. Исследование проводилось с одобрением локального этического комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ, все пациенты были включены в исследование на основании информированного добровольного согласия.

Методика визуализации СЛУ стандартно включает в себя несколько этапов: инъекция диагностического РФЛП, затем получение визуальной информации и интраоперационная детекция лимфоузлов с их последующим морфологическим исследованием.

В качестве РФЛП использовались [^{99m}Tc]-фитатный коллоид (31 пациентка) и [^{99m}Tc]-Al₂O₃ (55 пациенток). Радиофармацевтические лекарственные препараты вводились за день до операции в 4 точки: паратуморально по периметру опухолевого узла или параареоларно по периметру ареолы. Параареоларные инъекции использовались при непальпируемых опухолях, при глубоко расположенных опухолях, а также в случаях, когда опухолевый узел располагался крайне латерально в молочной железе – данная ситуация нередко осложняет визуализацию и интраоперационную дифференцировку СЛУ из-за высокой радиоактивности в месте инъекции. Общая вводимая активность РФЛП составляла 120 МБк (30 МБк на каждую точку инъекции).

В качестве визуализирующего метода использовалась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) на гамма-камере E.cam 180 фирмы Siemens (Германия) с использованием параллельных высокоэнергетических коллиматоров для энергии 140 кэВ.

При использовании [^{99m}Tc]-фитатного коллоида ОФЭКТ выполнялась всем пациенткам через 18–20 ч после инъекции РФЛП. Для определения оптимального временного промежутка между инъекцией [^{99m}Tc]-Al₂O₃ и получением скинтиграфического изображения 15 больным ОФЭКТ проводилось через 15 мин, 2 ч и 18–20 ч после введения РФЛП, все остальные пациентки в данной группе проходили скинтиграфическое исследование через 18–20 часов после инъекции [^{99m}Tc]-Al₂O₃. Полученные изображения оценивались в первую очередь визуально – отмечалось количество очагов накопления РФЛП, которые соответствовали локализации регионарных лимфатических узлов. Затем проводился полуколичественный анализ, который включал в себя: определение уровня аккумуляции РФЛП в зоне инъекции; определение уровня аккумуляции РФЛП в визуализируемых лимфатических узлах; расчет уровня аккумуляции РФЛП в наиболее заметном лимфатическом узле по отношению к месту инъекции (%).

На следующий день после введения РФЛП всем пациентам проводился хирургический этап лечения, во время которого выполнялась интраоперационная детекция СЛУ с использованием гамма-зонда Gamma Finder II (США). После удаления детектированных лимфатических узлов область регионарного лимфатического кол-

лктора повторно исследовалась с помощью гамма-зонда. По данным интраоперационной радиометрии также рассчитывался уровень аккумуляции РФЛП в проекции СЛУ (по отношению к месту инъекции, %).

Полученный материал отправлялся на гистологическое исследование. Данные патоморфологического исследования удаленных лимфатических узлов использовались в качестве референсного метода диагностики.

Результаты и обсуждение

При определении оптимального временного промежутка между инъекцией ^{99m}Tc - Al_2O_3 и получением скинтиграфического изображения показано, что наименьшее количество визуализируемых лимфатических узлов и наиболее низкий уровень аккумуляции ^{99m}Tc - Al_2O_3 наблюдался на томосцинтиграммах, выполненных через 15 мин после паратуморального или параареолярного введения РФЛП. Через 18–20 ч отмечались максимальные показатели накопления ^{99m}Tc - Al_2O_3 (табл. 2). Разница между временными интервалами была статистически достоверна ($p < 0,05$), как при оценке уровня накопления РФЛП, так и количества выявленных лимфатических узлов. Лишь при сравнении количества лимфатических узлов в интервалах 15 мин и 60 мин разница была статистически незначимой – $p = 0,07$.

Таблица 2

Накопление ^{99m}Tc - Al_2O_3 в лимфатических узлах в разные временные интервалы (Me [Q1 – Q3])
Accumulation of ^{99m}Tc - Al_2O_3 in lymph nodes at different time intervals (Me [Q1 – Q3])

Показатели	15 мин	60 мин	18 – 20ч
Количество визуализируемых лимфоузлов	1 [0 – 5]	2 [0 – 5]	3 [1 – 5]
Уровень накопления РФП, %	1 [0 – 8]	1,8 [0 – 12]	3,9 [1,5 – 37]

Таким образом, оптимальной временной точкой для проведения скинтиграфического исследования является интервал 18–20 часов после введения ^{99m}Tc - Al_2O_3 , что позволяет визуализировать максимально возможное количество лимфатических узлов с оптимальным уровнем радиоактивности для их выявления как на скинтиграммах, так и интраоперационно.

В группе пациенток, которым вводился ^{99m}Tc -фитатный коллоид, по данным ОФЭКТ сигнальные лимфатические узлы были выявлены у 27 пациенток из 31, однако интраоперационно у двух из этих больных не было зафиксировано накопления РФЛП в аксиллярной области (табл. 3). Следует отметить, что у обеих пациенток отмечалось слабое накопление РФЛП по данным ОФЭКТ в сочетании с глубоким залеганием лимфоузла в аксиллярной области, что и ограничило возможности интраоперационной детекции (рис. 1).

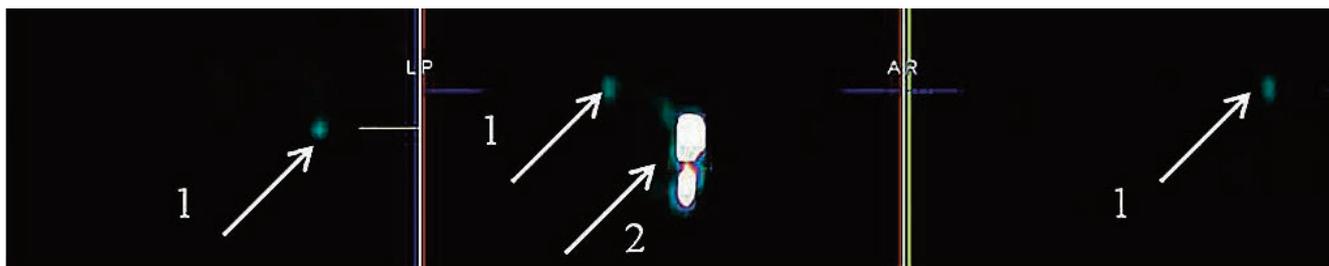


Рис. 1. Томосцинтиграмма больной раком левой молочной железы:

(1) слабое накопление РФЛП в проекции аксиллярного лимфатического узла (0,7% от места инъекции); (2) место инъекции

Fig. 1. Scintigram of a patient with left breast cancer:

(1) low-intensity accumulation of radiopharmaceutical in the projection of the axillary lymph node (0.7% of the injection site); (2) injection site

В 4 случаях накопление ^{99m}Tc -фитатного коллоида в проекции регионарных лимфоузлов отмечено не было – включение РФЛП не было зарегистрировано ни по данным ОФЭКТ, ни с помощью интраоперационного гамма-зонда (табл. 3).

Всего в данной группе было выявлено 37 лимфатических узлов. Среднее количество выявленных лимфатических узлов у одной пациентки составило 1 [0–3], уровень накопления ^{99m}Tc -фитатного коллоида по данным ОФЭКТ – 1,75% [0,5–4,3%], интраоперационно – 2,95% [1,1–5,6%].

При использовании в качестве РФЛП ^{99m}Tc - Al_2O_3 на томосцинтиграммах СЛУ были выявлены у 51 пациентки из 55, интраоперационно у всех этих больных также наблюдалась аккумуляция ^{99m}Tc - Al_2O_3 в аксиллярной области. У 3 больных накопления РФЛП в проекции регионарных лимфоузлов отмечено не было – ни по данным ОФЭКТ, ни интраоперационно гамма-зондом, полученные результаты представлены в табл. 4.

Всего в данной группе было выявлено 111 лимфатических узлов, среднее количество выявленных лимфоузлов у одной пациентки составило 2 [0–6], уровень накопления ^{99m}Tc - Al_2O_3 по данным ОФЭКТ – 6,1% [0,5–18,4%], интраоперационно – 7,2% [1,3–22,1%].

Таблица 3

Характеристика полученных результатов в группе с использованием ^{99m}Tc -фитатного коллоида (n=31)
Characterization of the results obtained in the group using ^{99m}Tc -phytate colloid (n=31)

Результат	По данным ОФЭКТ, n	Интраоперационные данные, n
Истинно положительный	27	25
Истинно отрицательный	0	0
Ложно-положительный	0	0
Ложно-отрицательный	4	6

Таблица 4

Характеристика полученных результатов в группе с использованием ^{99m}Tc - Al_2O_3 (n=55)
Characterization of the results obtained in the group using ^{99m}Tc - Al_2O_3 (n=55)

Результат	По данным ОФЭКТ, n	Интраоперационные данные, n
Истинно положительный	52	52
Истинно отрицательный	0	0
Ложно-положительный	0	0
Ложно-отрицательный	3	3

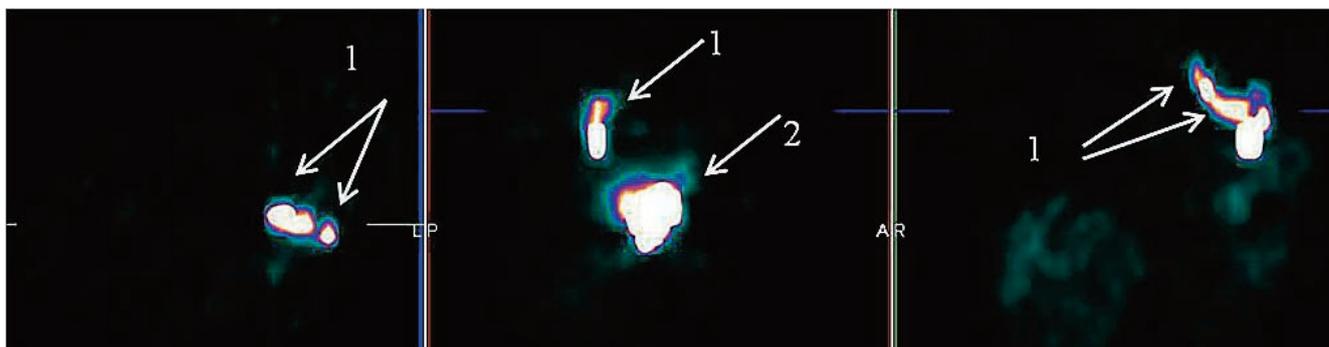


Рис. 2. Томосцинтиграмма больной раком левой молочной железы:
 (1) накопление РФЛП в проекции аксиллярных лимфатических узлов (n=4); (2) место инъекции
 Fig. 2. Scintigram of a patient with left breast cancer:
 (1) radiopharmaceutical accumulation in the projection of the axillary lymph nodes (n=4); (2) injection site

Сравнительный анализ показателей двух РФЛП демонстрирует, что исследования с $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ характеризуются статистически достоверно более высокими значениями показателя накопления в СЛУ по сравнению с $[^{99m}\text{Tc}]\text{-фитатным}$ коллоидом (табл. 5). Количество выявленных лимфатических узлов при использовании $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ также больше, чем в группе с $[^{99m}\text{Tc}]\text{-фитатным}$ коллоидом. Эти особенности $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$, на наш взгляд, и приводят к увеличению чувствительности метода в выявлении СЛУ при использовании данного РФЛП.

В случаях отсутствия накопления РФЛП в проекции лимфатических узлов (всего n=7), у 3 пациенток имело место тотальное метастатическое поражение СЛУ, в двух случаях из них метастазами были поражены также и другие регионарные лимфатические узлы. У 4 пациенток СЛУ были интактны, однако у всех этих больных молочные железы характеризовались наличием избыточной жировой ткани, что может быть причиной нарушения нормального лимфооттока от железы в целом, и от опухоли в частности. В свою очередь, замедление лимфооттока вероятно и является причиной появления ложноотрицательных результатов. Тем не менее, эти особенности строения молочной железы не считаются ограничением к проведению диагностики СЛУ. В нашем исследовании еще у 5 женщин с подобным строением молочной железы проблем в визуализации и интраоперационной детекции СЛУ не наблюдалось. Максимальное количество лимфоузлов, которые мы смогли визуализировать у данной когорты пациенток – 4 лимфатических узла у одной больной (рис. 2).

Считается, что примерно у 1–2% больных РМЖ сигнальный лимфоузел не визуализируется ни по данным ОФЭКТ, ни по данным интраоперационной радиометрии. Причинами могут быть возраст пациента, наличие ожирения или неудачная локализация СЛУ, а также тотальное замещение метастазом лимфатического узла [23]. В литературе встречаются описание подобных ситуаций, но также без серьезного анализа [24]. И, тем не менее, можно полагать, что при отсутствии накопления коллоидного РФЛП в изучаемых лимфатических узлах и при обычном строении молочной железы можно ожидать тотальное метастатическое поражение СЛУ. А при

Таблица 5

Сравнительный анализ результатов радионуклидной диагностики сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с $[^{99m}\text{Tc}]\text{-фитатным}$ коллоидом и $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ (Me [Q1 – Q3])
 Comparative analysis of the results of radionuclide diagnostics of sentinel lymph nodes in breast cancer patients with $[^{99m}\text{Tc}]\text{-phytate}$ colloid and $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ (Me [Q1 – Q3])

Показатель	$[^{99m}\text{Tc}]\text{-фитатный}$ коллоид	$[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$
Количество визуализируемых лимфатических узлов, n (Me [Q1 – Q3])	1 [0–3]	2 [0–6]
	$p < 0,007$	
Интенсивность накопления РФЛП на томосцинтиграммах, % (Me [Q1 – Q3])	1,75 [0,5–4,3]	6,1 [0,5–18,4]
	$p < 0,001$	
Интенсивность накопления РФЛП интраоперационно, % (Me [Q1 – Q3])	2,95 [1,1–5,6]	7,2 [1,3–22,1]
	$p < 0,001$	
Чувствительность метода	87,1%	94,5%
	$p > 0,05$	

проведении диагностики СЛУ у женщин с избыточной жировой тканью в области молочных желез необходимо учитывать возможность получения ложноотрицательных результатов.

Заключение

На современном этапе развития онкологии все актуальней становится тема внедрения в клинику органосохраняющих и реконструктивных хирургических вмешательств, которые направлены на максимальное сохранение структуры и функции органа при радикальном удалении злокачественной опухоли. В связи с этим, адекватное определение распространенности злокачественного процесса играет значимую роль в выборе методов лечения онкологических больных. Несмотря на появление таргетных РФЛП для картирования СЛУ, по-прежнему продолжают исследования по изучению возможностей использования нанноколлоидных РФЛП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Benson J.R., Della Rovere G.Q. Axilla Management Consensus Group. Management of the Axilla in Women with Breast Cancer // *Lancet Oncol.* 2007. No. 8. P. 331–48.
- Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., et al. Sentinel-Lymph-Node Resection Compared with Conventional Axillary-Lymph-Node Dissection in Clinically Node-Negative Patients with Breast Cancer: Overall Survival Findings from the NSABP B-32 Randomised Phase 3 Trial // *Lancet Oncol.* 2010. V.11, No. 10. P. 908-909.
- Moo T.A., Sanford R., Dang C., Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy // *PET Clin.* 2018. V.13, No. 3. P. 339–354.
- Plichta J.K. Breast Cancer Prognostic Staging and Internal Mammary Lymph Node Metastases: a Brief Overview // *Chin. Clin. Oncol.* 2019. No. 8. P. 1–11.
- Афанасьева К.В., Петровский А.В., Нечушкин М.И., Ширяев С.В. и др. Качество жизни больных, страдающих раком молочной железы, после подмышечной лимфаденэктомии в сравнении с качеством жизни женщин после биопсии сторожевого лимфатического узла. Сравнительный анализ // *Вестник РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН.* 2017. Т.28, № 1–2. С. 45–52.
- Криворотко П.В., Канаев С.В., Семглазов В.Ф., Новиков С.Н. и др. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2015. Т.61, № 3. С. 418-423.
- Vaz S.C., Oliveira F., Herrmann K., Veit-Haibach P. Nuclear Medicine and Molecular Imaging Advances in the 21st Century // *Br. J. Radiol.* 2020. V.93, No. 1110. P. 20200095.
- Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L. et al. The First Experience of Using ^{99m}Tc -I-Thio-d-Glucose for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Lymphomas // *Siberian Journal of Oncology.* 2018. Т.17, No. 4. С. 81-87.
- Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -Технетрилом в планарном и томографическом режимах // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2008. Т.53, № 5. С. 51-60.
- Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А., Синилкин И.Г. и др. Применение гамма-сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011. Т.56, № 2. С. 38-43.
- Завадовская В.Д., Куражов А.П., Килина О.Ю., Чойнзон Е.Л. и др. Дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата с помощью сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом // *Медицинская визуализация.* 2009. № 4. С. 55-65.
- Zhang J.J., Zhang W.C., An C.X., Li X.-M., Ma L. Comparative Research on ^{99m}Tc -Rituximab and ^{99m}Tc -Sulfur Colloid in Sentinel Lymph Node Imaging of Breast Cancer // *BMC Cancer.* 2019. V.19, No. 1. P. 956.
- Unkart J.T., Proudfoot J., Wallace A.M. Outcomes of «One-Day» vs «Two-Day» Injection Protocols Using Tc-99m Tilmanocept for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer // *Breast J.* 2018. V.24, No. 4. P. 526–530.
- Chernov V., Sinilkin I., Choynzonov E., Chijevskaya S. et al. Comparative Evaluation of ^{99m}Tc -Al₂O₃ and ^{99m}Tc -Fitat Nanocolloids for Sentinel Lymph Nodes Visualization in Patients with Cancer of Larynx and Hypopharynx // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015. V.42, No. S1. P. 704.
- Sinilkin I., Chernov V., Zelchan R., Titskaya A.A., Skuridin V. Clinical Investigation of Nanocolloid ^{99m}Tc -Al₂O₃ for Sentinel Lymph Nodes Visualization // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. No. 41 (Suppl 2). P. 518.
- Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, Chepeha DB et al. ^{99m}Tc -Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-Institutional Trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. No. 11. P. 3708–3715.
- Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В. и др. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии // *Сибирский онкологический журнал.* 2015. Прил. № 2. С. 45-47.
- Persico M.G., Lodola L., Buroni F.E., Morandotti M., et al. (99m)Tc-Human Serum Albumin Nanocolloids: Particle Sizing and Radioactivity Distribution // *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 2015. V.58, No. 9. P. 376-382.
- Yararbas U., Argon A.M., Yeniay L., Zengel B., Kapkaç M. The Effect of Radiocolloid Preference on Major Parameters in Sentinel Lymph Node Biopsy Practice in Breast Cancer // *Nucl. Med. Biol.* 2010. V.37, No. 7. P. 805-810.
- Jimenez I.R., Roca M., Vega E., Garcia M.L., et al. Particle Sizes of Colloids to Be Used in Sentinel Lymph Node Radio Localization // *Nucl. Med. Commun.* 2008. V.29, No. 2. P. 166–172.
- Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В., Рогов А.С. и др. Получение нового нанокolloидного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия // *Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов.* 2013. Т.323, № 3. С. 33–37.
- Скуридин В.С., Чернов В.И., Варламова Н.В., Нестеров Е.А. и др. Исследование функциональной пригодности радиофармпрепарата «Нанокolloид, ^{99m}Tc -Al₂O₃» для сцинтиграфического и интраоперационного выявления «сторожевых» лимфатических узлов // *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2015. № 3. С. 76–80.
- Cheng G., Kurita S., Torigian D.A., Alavi A. Current Status of Sentinel Lymph-Node Biopsy in Patients with Breast Cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011. No. 38. P. 562-575.
- Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Семглазов В.Ф. и др. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2013. Т.59, № 2. С. 90-94.

REFERENCES

- Benson J.R., Della Rovere G.Q. Axilla Management Consensus Group. Management of the Axilla in Women with Breast Cancer. *Lancet Oncol.* 2007;8:331–348.
- Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., et al. Sentinel-Lymph-Node Resection Compared with Conventional Axillary-Lymph-Node Dissection in Clinically Node-Negative Patients with Breast Cancer: Overall Survival Findings from the NSABP B-32 Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2010;11;10:908-909.
- Moo T.A., Sanford R., Dang C., Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin.* 2018;13;3:339–354.
- Plichta J.K. Breast Cancer Prognostic Staging and Internal Mammary Lymph Node Metastases: a Brief Overview. *Chin. Clin. Oncol.* 2019;8:1–11.
- Afanasyeva K.V., Petrovskiy A.V., Nechushkin M.I., Shirayev S.V., et al. Life Quality Assessment in Breast Cancer Patientes after an Axillary Lymph Node Dissection Comparing with a Sentinel Lymph Node Biopsy. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN = Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center.* 2017;28;1–2:45–52 (In Russ.).
- Krivorotko P.V., Kanayev S.V., Semglazov V.F., Novikov S.N., et al. Methodological problems of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2015;61;3:418-423 (In Russ.).
- Vaz S.C., Oliveira F., Herrmann K., Veit-Haibach P. Nuclear Med-

- icine and Molecular Imaging Advances in the 21st Century. *Br. J. Radiol.* 2020;93;1110:20200095.
8. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L. et al. The First Experience of Using ^{99m}Tc -1-Thio-d-Glucose for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Lymphomas. *Siberian Journal of Oncology.* 2018;17;4:81-87.
 9. Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya Ye.M., Sinilkin I.G. Comparison of ^{99m}Tc -MIBI Mammoscintigraphy Findings in Planar and Tomographic Images. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2008;53;5:51-60 (In Russ.).
 10. Chernov V.I., Zelchan R.V., Titskaya A.A., Sinilkin I.G., et al. Gamma Scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the Complex Diagnostics and Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy Efficacy in Laryngeal and Laryngopharyngeal Cancers. *Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2011;56;2:38-43 (In Russ.).
 11. Zavadovskaya V.D., Kurazhov A.P., Kilina O.YU., Choynzonov Ye.L., et al. Differential Diagnostics Inflammatory and Neoplastic Processes of Locomotor Sistem with $^{99\text{Tl}}$ -Chloride Scintigraphy. *Meditinskaya Vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2009;4:55-65 (In Russ.).
 12. Zhang J.J., Zhang W.C., An C.X., Li X.-M., Ma L. Comparative Research on ^{99m}Tc -Rituximab and ^{99m}Tc -Sulfur Colloid in Sentinel Lymph Node Imaging of Breast Cancer. *BMC Cancer.* 2019;1:956.
 13. Unkart J.T., Proudfoot J., Wallace A.M. Outcomes of «One-Day» vs «Two-Day» Injection Protocols Using Tc-99m Tilmanocept for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *Breast J.* 2018;24;4:526–530.
 14. Chernov V., Sinilkin I., Choynzonov E., Chijevskaya S. et al. Comparative Evaluation of ^{99m}Tc - Al_2O_3 and ^{99m}Tc -Fitat Nanocolloids for Sentinel Lymph Nodes Visualization in Patients with Cancer of Larynx and Hypopharynx. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015;42;S1:704.
 15. Sinilkin I., Chernov V., Zelchan R., Titskaya A.A., Skuridin V. Clinical Investigation of Nanocolloid ^{99m}Tc - Al_2O_3 for Sentinel Lymph Nodes Visualization. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;41;(Suppl 2):518.
 16. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, Chepeha DB et al. ^{99m}Tc -Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-Institutional Trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;11:3708–3715.
 17. Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., et al. Experience in the Development of Innovative Radiopharmaceuticals at the Tomsk Research Institute of Oncology. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2015;Appendix2:45-47 (In Russ.).
 18. Persico M.G., Lodola L., Buroni F.E., Morandotti M., et al. (99m)Tc-Human Serum Albumin Nanocolloids: Particle Sizing and Radioactivity Distribution. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 2015;58;9:376-382.
 19. Yararbas U., Argon A.M., Yeniay L., Zengel B., Kapkaç M. The Effect of Radiocolloid Preference on Major Parameters in Sentinel Lymph Node Biopsy Practice in Breast Cancer. *Nucl. Med. Biol.* 2010;37;7:805-810.
 20. Jimenez I.R., Roca M., Vega E., Garcia M.L., et al. Particle Sizes of Colloids to Be Used in Sentinel Lymph Node Radio Localization. *Nucl. Med. Commun.* 2008;29;2:166–172.
 21. Skuridin V.S., Stasyuk Ye.S., Varlamova N.V., Rogov A.S., et al. Obtaining a new nanocolloidal radiopharmaceutical based on aluminum oxide. *Izvestiya Tomskogo Politekhnikeskogo Universiteta. Inzhiniring Georesursov = Bulletin of the Tomsk Polytechnic University. Geo Assets Engineering.* 2013;323;3:33–37 (In Russ.).
 22. Skuridin V.S., Chernov V.I., Varlamova N.V., Nesterov Ye.A., et al. Study of Functional Fitness Radiopharmaceuticals "Nanocolloids, ^{99m}Tc - Al_2O_3 " for Scintigraphic and Intraoperative Identification of "Sentinel" Lymph Nodes. *Diagnosticheskaya i Interventsionnaya Radiologiya = Diagnostic and Interventional Radiology.* 2015. № 3. С. 76–80 (In Russ.).
 23. Cheng G., Kurita S., Torigian D.A., Alavi A. Current Status of Sentinel Lymph-Node Biopsy in Patients with Breast Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011;38:562-575.
 24. Kanayev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F., et al. Methodological Issues of Sentinel Lymph Nodes Biopsy in Patients with Breast Cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology.* 2013. T.59, № 2. С. 90-94 (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: 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

О.О. Голоунина¹, К.Ю. Слэшчук², А.В. Хайриева², Н.В. Тарбаева², М.В. Дегтярев², Ж.Е. Белая²

ЛУЧЕВАЯ И РАДИОНУКЛИДНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

Контактное лицо: Голоунина Ольга Олеговна, e-mail: olga.golounina@mail.ru

РЕФЕРАТ

АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный избыточной продукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ) нейроэндокринной опухолью (НЭО), является крайне редким заболеванием, основным проявлением которого является выраженный гиперкортицизм. Во избежание развития жизнеугрожающих осложнений и инвалидизации пациента необходима своевременная топическая диагностика и быстрое принятие решения о дальнейшей тактике ведения. Проблема диагностики НЭО и дифференциальной диагностики с другими образованиями остается актуальной и одной из малоизученных. Несмотря на существующий широкий арсенал методов лучевой диагностики, функциональной и рецепторной визуализации, примерно у 20% пациентов источник заболевания остается неустановленным. В статье обсуждаются современные возможности визуализации НЭО с помощью лучевых и радионуклидных методов диагностики, продемонстрированы диагностические возможности соматостатин-рецепторной скинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), и гибридной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) в визуализации НЭО, продуцирующих АКТГ. Проведен анализ существующих радиофармацевтических препаратов (РФП).

Ключевые слова: многосрезовая компьютерная томография (МСКТ), соматостатин-рецепторная скинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, АКТГ-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль (НЭО)

Для цитирования: Голоунина О.О., Слэшчук К.Ю., Хайриева А.В., Тарбаева Н.В., Дегтярев М.В., Белая Ж.Е. Лучевая и радионуклидная визуализация в диагностике АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 80–88. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-80-88

X-ray and Radionuclide Imaging in the Diagnosis of ACTH-Producing Neuroendocrine Tumors

О.О. Golounina¹, K.Yu. Slashchuk², A.V. Khairieva², N.V. Tarbaeva², M.V. Degtyarev², Zh.E. Belaya²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Contact person: Golounina Olga Olegovna, e-mail: olga.golounina@mail.ru

ABSTRACT

Ectopic ACTH syndrome caused by excessive production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by a neuroendocrine tumor (NET) is an extremely rare disease, the main manifestation of which is pronounced hypercortisolism. In order to avoid the development of life-threatening complications and disability of the patient, timely topical diagnosis and rapid decision-making on further management tactics are necessary. The problem of the diagnosis of NET and differential diagnosis with other formations remains relevant and one of the little-studied. Despite the existing wide arsenal of methods of conventional diagnostics, functional and receptor imaging, the source of the disease remains unidentified in about 20% of patients. This article discusses the modern possibilities of NET visualization using conventional and radionuclide imaging methods, demonstrates the diagnostic capabilities of somatostatin-receptor scintigraphy and single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) and combined positron emission and computed tomography (PET/CT) in the visualization of NET producing ACTH, and analyzes existing radiopharmaceuticals.

Keywords: multislice computed tomography, somatostatin-receptor scintigraphy, SPECT/CT, PET/CT, ectopic ACTH syndrome; neuroendocrine tumor (NET)

For citation: Golounina OO, Slashchuk KYu, Khairieva AV, Tarbaeva NV, Degtyarev MV, Belaya ZhE. X-ray and Radionuclide Imaging in the Diagnosis of ACTH-Producing Neuroendocrine Tumors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):80-88. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-80-88

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований с локализацией практически в любом органе, отличительной характеристикой которых является способность продуцировать биогенные амины, пептиды и гормоны и экспрессировать нейроэндокринные маркеры. Клинические проявления НЭО разнообразны и ассоциированы с соответствующими эндокринными синдромами.

АКТГ-эктопированный синдром является крайне редко встречающейся формой АКТГ-зависимого гиперкортицизма и, как правило, имеет выраженные клинические проявления. Заболевание обусловлено неконтролируемой избыточной продукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ), реже кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), при НЭО различной локализации. В большинстве слу-

чаев во избежание развития жизнеугрожающих осложнений необходима своевременная диагностика, определение локализации НЭО и быстрое принятие решения о дальнейшей тактике ведения пациента. Хирургическое удаление НЭО, являющейся источником эктопической продукции АКТГ или КРГ, – основной метод лечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, в связи с чем первостепенными диагностическими задачами, определяющими выбор лечебной тактики, являются точная топическая диагностика первичного опухолевого очага, оценка поражения регионарных лимфатических узлов и выявление отдаленных метастазов. В свою очередь, топическая диагностика позволяет оценить операбельность опухоли, выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства. Таким образом, раннее выявление локализации НЭО имеет решающее практиче-

ское значение, однако часто затруднительно вследствие их небольшого размера. Несмотря на существующий широкий арсенал методов лучевой и радионуклидной диагностики, неоднократно проведенных обследованиях, примерно у 20% пациентов источник АКТГ-эктопированного синдрома установить не удалось [1,2].

Проблема диагностики НЭО и дифференциальной диагностики с другими образованиями остается актуальной и одной из малоизученных. В первую линию диагностического поиска обычно входят такие методы исследования, как мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). В свою очередь, гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на клеточной мембране НЭО делает возможным проведение радионуклидных исследований с применением специальных радиофармацевтических препаратов (РФП). Современные методы радионуклидной визуализации используются не только для дифференциальной диагностики новообразований и других патологических процессов в ситуациях, когда структурные изменения не определяются или неспецифичны, но и для оценки ответа опухоли в процессе терапевтического воздействия.

В обзоре представлены современные возможности визуализации НЭО с помощью лучевых и радионуклидных методов диагностики, проведен анализ существующих РФП и результатов использования технологий ядерной медицины в диагностике НЭО, а также перечислены возможные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов при проведении радионуклидных исследований.

Методы лучевой диагностики первой линии

МСКТ и МРТ в большинстве случаев являются методами визуализации первой линии. Современные рентгеновские компьютерные томографы имеют целый ряд преимуществ перед традиционными рентгенологическими методами в выявлении объемных образований. Обладая высокой скоростью сканирования, высокой структурной и пространственной разрешающей способностью, метод позволяет получать горизонтальные срезы и устранять наложение теней костных и мягкотканых структур на выявляемые объемные образования. Кроме того, МСКТ позволяет всесторонне оценить как первичную опухоль, так и состояние регионарных лимфатических узлов. Пример визуализации НЭО тимуса представлен на рис. 1. В

связи с возможностью получения тонких срезов и применением контрастного усиления в последние годы количество оккультных НЭО снизилось на 10–30% [3,4].

МСКТ и МРТ обладают высокой чувствительностью в определении первичного опухолевого очага, позволяют достаточно точно визуализировать расположение НЭО относительно анатомически важных структур, оценить распространенность процесса, а также выявить особенности в рентгенологической картине опухоли. В недавнем систематическом обзоре Isidori AM. et al [3] из 107 проведенных МСКТ-исследований источник эктопической продукции АКТГ удалось выявить в 66,2% случаев при МСКТ, тогда как при МРТ было обнаружено только 51,5% НЭО, продуцирующих АКТГ. Из 188 пациентов с гистологически подтвержденными НЭО чувствительность в выявлении локализации опухоли составила 81,1% для МСКТ и 73,4% для МРТ. При этом ложноположительные результаты МСКТ были зарегистрированы в 8 из 215 случаев (3,7%), в то время как при МРТ – в 2 из 105 случаев (1,9%). Информативность результатов МСКТ и МРТ в выявлении опухолей, продуцирующих АКТГ, связаны с локализацией самих НЭО. В вышеупомянутом систематическом обзоре различных методов визуализации МСКТ имела самую высокую чувствительность в обнаружении НЭО бронхолегочной локализации (79,4% против 66,7% для МРТ). Чувствительность МСКТ также превосходила МРТ в обнаружении НЭО, расположенных в средостении, включая тимус (85% против 62,5%), и в желудочно-кишечном тракте (90% против 71,4%).

Сцинтиграфия рецепторов соматостатина в диагностике НЭО

Соматостатиновые рецепторы (ССР) идентифицированы *in vitro* в большом количестве новообразований человека. Большинство высокодифференцированных НЭО обладают повышенной экспрессией ССР и могут быть обнаружены с помощью радиоактивно меченных аналогов соматостатина. Указанная особенность позволила разработать аналоги данного гормона, меченные различными радионуклидами, как для лечения, так и для диагностики НЭО. Следует отметить, что степень экспрессии отдельных рецепторов в разных типах опухолей, в одном и том же типе у разных людей и в одной и той же опухоли в разных участках может быть различной [5]. Кроме того, отдельные неопухолевые поражения могут экспрессиро-

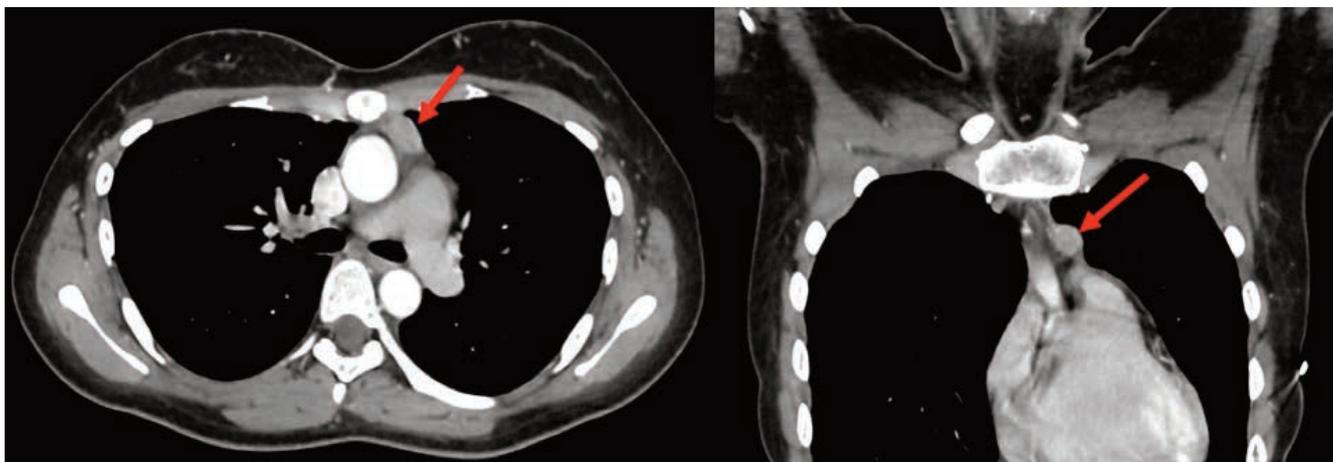


Рис. 1. Многосрезовая компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием.

Образование переднего средостения (АКТГ-продуцирующая НЭО тимуса)

Fig. 1. Multislice computed tomography of the chest, with intravenous contrast.

Tumor of anterior mediastinum (ACTH-producing NET of the thymus)

Примечание: В верхнем средостении по передней поверхности восходящего отдела аорты округлое образование с ровными четкими контурами, однородной структуры.

вать ССР. Например, гранулемы при саркоидозе в активный период заболевания экспрессируют ССР на поверхности эпителиоидных клеток, а воспаленные суставы в активной фазе ревматоидного артрита экспрессируют данные рецепторы, расположенные преимущественно в пролиферирующей синовиальной оболочке суставов [6]. Следовательно, экспрессия ССР не является специфичной только для опухолевых процессов.

Среди методов топической диагностики в последние годы особую значимость приобрели радионуклидные исследования. Они относятся к методам функциональной визуализации и позволяют получить дополнительную информацию о состоянии опухолевой ткани, отражая ее физиологические и патофизиологические особенности.

В течение многих лет «золотым стандартом» радионуклидной визуализации НЭО была планарная скintiграфия рецепторов соматостатина с использованием ^{111}In -диэтилентриаминпентаацетат-(ДТРА)-октреотида (коммерческое название OctreoScan), избирательно связывающегося с ССР 2-го и 5-го подтипов [7]. Ранние исследования показали, что чувствительность метода в диагностике карциноидных опухолей с использованием ^{111}In -октреотида составляет 88–89% [8,9]. Последующее более крупное ретроспективное исследование с участием 104 пациентов продемонстрировало диагностическую чувствительность данного метода 91% в выявлении первичных или рецидивирующих НЭО [10], тогда как в большом мета-анализе, включившем 720 пациентов, чувствительность скintiграфии с ^{111}In -октреотидом в диагностике НЭО составила 78% (95% ДИ 76–82%) [7]. Стоит отметить, что диагностическая точность метода (параметр, характеризующий долю правильно поставленных диагнозов) зависит не только от размеров опухолевого очага, но и от плотности ССР на поверхности опухолевых клеток. Binderup T. et al [11] провели анализ чувствительности метода в зависимости от маркера пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67), согласно которому диагностическая чувствительность соматостатин-рецепторной скintiграфии снижена в опухолях с Ki-67 >15% (чувствительность 69%), тогда как для опухолей с Ki-67 ≤15% чувствительность составила 90%, что указывает на более дифференцированный характер последних с более выраженной экспрессией ССР 2-го подтипа.

Однако в отношении диагностики оккультных АКТГ-продуцирующих НЭО информативность данного метода исследования невысока. В мета-анализе Isidori AM. et al [3] описано 32 выявленных случая НЭО, имев-

ших ранее неустановленную локализацию, среди 50 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом с применением соматостатин-рецепторной скintiграфии с ^{111}In -октреотидом, что свидетельствует о чувствительности 64% в диагностике оккультных АКТГ-продуцирующих НЭО.

Высокая чувствительность и специфичность скintiграфии с ^{111}In -октреотидом не исключают возможности получения ложноположительных результатов исследования. Основные причины, приводящие к ложноположительным результатам, – это наличие хронических воспалительных процессов в легких, в поджелудочной железе, продукция соматостатина самой опухолью, наличие метастазов НЭО в печени, имеющих аналогичную степень накопления индикатора, что и нормальная печень, наличие различных подтипов ССР, имеющих неодинаковое сродство к РФП [5].

Точность соматостатин-рецепторной скintiграфии существенно повышается, если исследование выполняется с помощью гибридного метода, совмещающего однофотонную эмиссионную компьютерную томографию и рентгеновскую компьютерную томографию (ОФЭКТ/КТ), которая дает полное представление об анатомическом расположении опухоли и рецепторной плотности. Еще одним преимуществом использования ОФЭКТ/КТ является более высокая чувствительность по сравнению с планарной скintiграфией, что позволяет выявлять слабое накопление РФП в небольших по размеру образованиях [12].

С 2019 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид) для визуализации образований с гиперэкспрессией ССР, имеющий высокую аффинность к ССР 2-го подтипа и низкую – к ССР 3-го и 5-го подтипов. Распределение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротида *in vivo* аналогично таковому при использовании ^{111}In -октреотида [13]. В недавнем исследовании 55 пациентов с НЭО различной локализации при проведении ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом метод был информативен в 17 (57%) из 30 наблюдений с локализацией НЭО в желудочно-кишечном тракте, в 30% – при медуллярном раке щитовидной железы, в 5 (42%) из 12 случаев при АКТГ-эктопированном синдроме, при этом у 7 пациентов НЭО выявлены не были, из них у 2 больных по данным ОФЭКТ/КТ выявлены образования в легком 6 и 8 мм без накопления РФП, однако при последующем гистологическом исследовании послеоперационного материала подтвержден диагноз НЭО легкого [14]. В качестве примера приводим случай выявленного образования в легком по данным МСКТ (рис. 2)

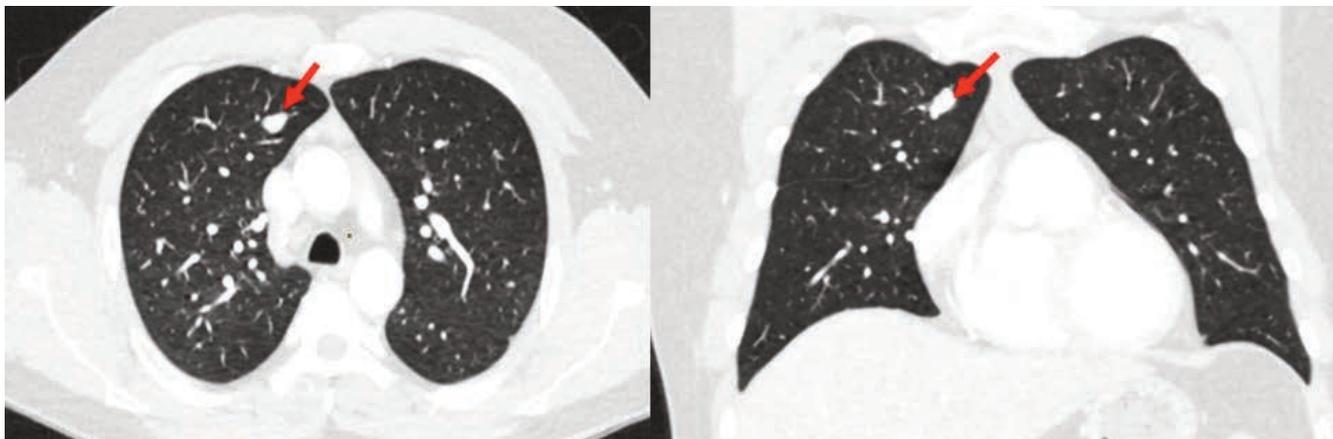


Рис. 2. Многосрезовая компьютерная томография легких, с внутривенным контрастированием.

Образование в S3 правого легкого (АКТГ-продуцирующая НЭО легкого)

Fig. 2. Multislice computed tomography of the lungs, with intravenous contrast.

Tumor in S3 of the right lung (ACTH-producing lung NET)

и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -тектротидом (рис. 3) спустя 5 лет наблюдения пациента с АКТГ-эктопированным синдромом. Позднее по результатам патоморфологического исследования подтвержден диагноз АКТГ-продуцирующей НЭО легкого, атипичный карциноид.

Таким образом, данный метод топической диагностики подходит как для подтверждения НЭО, первоначально выявленной при проведении МСКТ, так и для поиска первичного опухолевого очага, оценки распространен-

ности процесса (рис. 4) и определения дальнейшей тактики лечения или динамического наблюдения пациента.

Проведение скинтиграфии с метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) целесообразно в случае получения отрицательных результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) и с аналогами соматостатина, мечеными галлием-68, в сочетании с выраженной клинической картиной или при наличии данных лабораторных исследований, характерных для феохромоцитомы, параганглиомы

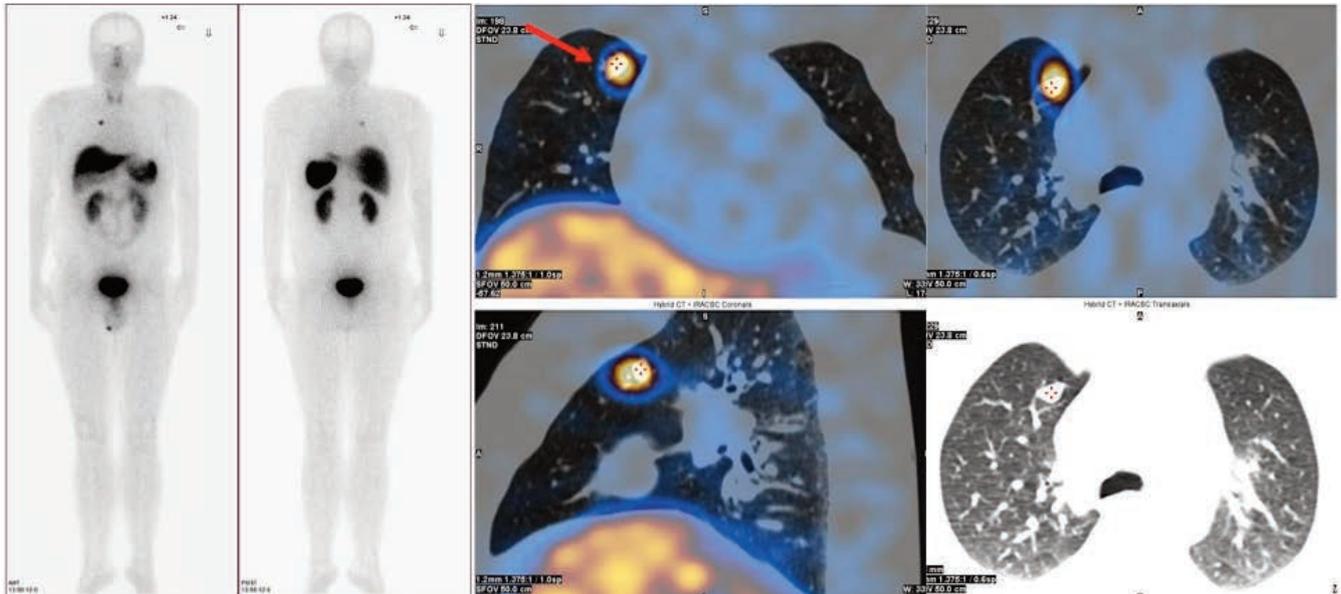


Рис. 3. НЭО легкого (соматостатин-рецепторная скинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -тектротидом)
Fig. 3. Lung NET (somatostatin-receptor scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc -tectrotide)

Примечание: Образование в S3 правого легкого с признаками гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов.

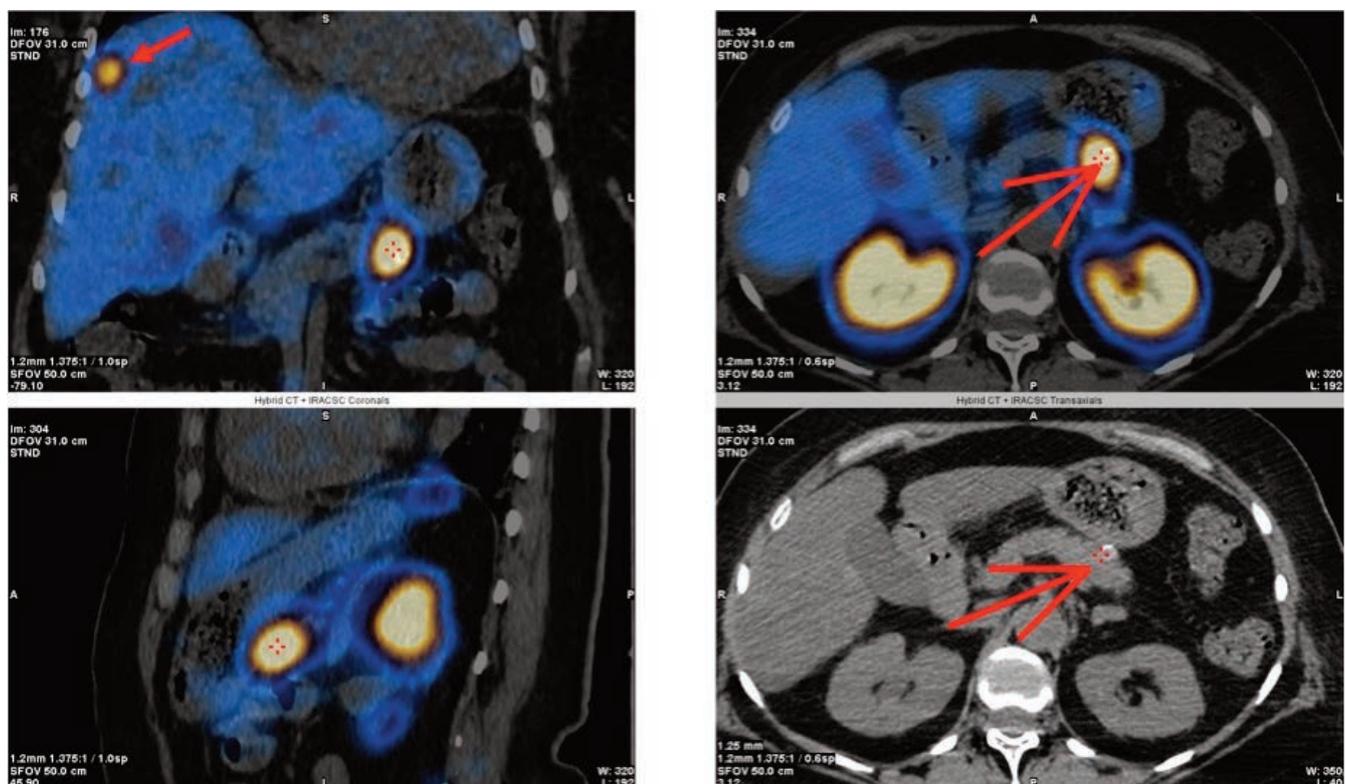


Рис. 4. НЭО в хвосте поджелудочной железы с метастазами в печень (ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -тектротидом)
Fig. 4. NET in the tail of the pancreas with liver metastases (SPECT/CT with ^{99m}Tc -tectrotide)

Примечание: Образование хвоста поджелудочной железы с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. Мягкотканые образования по нижнему контуру тела и несколько краниальнее хвоста поджелудочной железы с признаками накопления ^{99m}Tc -тектротиды (вторично измененные л/у). Фокусы гипераккумуляции в печени, изоденсивные паренхиме (mts), с высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов.

или НЭО кишечника [15]. ^{123}I -МЙБГ поглощается по тому же механизму, что и норадреналин, и не зависит от экспрессии ССР. При проведении скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ возможно обнаружить редкие АКТГ-продуцирующие феохромоцитомы и параганглиомы, однако диагностическая ценность данного метода в выявлении метастазов карциноидных опухолей не превышает 50%, а в случае диагностики первичного опухолевого очага чувствительность составляет 12,5% [16]. При объединении результатов трех сравнительных исследований частота выявления НЭО у пациентов составила 90% (47/52) при проведении скintiграфии с ^{111}In -ДТРА-октреотидом против 33% (17/52) в случае с ^{123}I -МЙБГ [11,16,17].

Позитронно-эмиссионная томография в диагностике НЭО

Экспрессия ССР в НЭО используется не только в соматостатин-рецепторной скintiграфии, но и для проведения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с аналогами соматостатина, мечеными галлием-68, [DOTA-ТОС, DOTA-TATE, DOTA-NOC; 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра-уксусная кислота (DOTA); эдотреотид (DOTA-ТОС); DOTA-октреотейт (DOTA-TATE); DOTA-1-NaI3-октреотид (DOTA-NOC)] [18]. Большой спектр РФП обусловлен различиями в подтипе ССР, которые присутствуют в конкретной НЭО. Например, ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-ТОС обладают высоким сродством к ССР 2-го подтипа, причем сродство первого в 10 раз выше, тогда как ^{68}Ga -DOTA-NOC – преимущественно к ССР 3-го и 5-го подтипа (табл. 1) [19,20]. Несмотря на различия в сродстве к ССР, явно превосходящего одного РФП над другим продемонстрировано не было.

В исследовании Roepel TD. et al [21] сравнение ПЭТ/КТ ^{68}Ga -DOTA-ТОС и ^{68}Ga -DOTA-TATE у пациентов с первичными или метастазирующими НЭО продемонстрировало сопоставимую диагностическую точность, несмотря на потенциальные преимущества ^{68}Ga -DOTA-ТОС в большем количестве обнаруженных очагов и более высоком поглощении (SUV_{max}) опухолью. В другом метаанализе Geijer H. et al [22], включившем 2105 пациентов из 22 исследований, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС, -TATE, -NOC в выявлении НЭО бронхолегочной локализации или НЭО в органах брюшной полости составила 93% (95% ДИ 91–94%) и 96% (95% ДИ 95–98%) соответственно.

В работе Sadowski SM et al [23] было также показано превосходство ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, мечеными галлием-68, в обнаружении НЭО – 95,2% в сравнении с 30,9% для скintiграфии с ^{111}In -октреотидом. Кроме того, ПЭТ/КТ (с ^{68}Ga -DOTA-ТОС, -TATE, -NOC) имеет большую информативность в выявлении новообразований небольшого размера и метастазов НЭО в сравнении с соматостатин-рецепторной скintiграфией [24,25].

Данные проведенных исследований продемонстрировали превосходство ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС, -TATE, или -NOC над планарной скintiграфией и ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -октреотидом, «классическими» методами лучевой диагностики (МСКТ, МРТ) или ПЭТ/КТ с другими РФП

[26,27]. В недавнем проспективном исследовании, включившем 131 пациента с НЭО желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы или НЭО неустановленной локализации, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE имела большую чувствительность (95,2%) в обнаружении НЭО по сравнению с соматостатин-рецепторной скintiграфией с ^{111}In -октреотидом (30,9%), КТ или МРТ (45,6%) [23]. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE позволила выявить первичный опухолевый очаг у 28,6% пациентов с ранее occultными НЭО. Результаты исследования с ^{68}Ga -DOTA-TATE привели к изменению тактики ведения 32,8% пациентов. Однако в данном исследовании не сообщалось, были ли включены пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом.

По данным другого крупного мета-анализа 16 исследований, включившем 567 пациентов, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в выявлении НЭО бронхолегочной локализации и НЭО гастроэнтеропанкреатической системы составили 93% (95% ДИ 91–95%) и 91% (95% ДИ 82–97%) соответственно, при этом площадь под кривой операционных характеристик была равна 0,96 [28]. Другое отдельное ретроспективное исследование, включившее 728 пациентов, также продемонстрировало высокую чувствительность (97%), специфичность (95,1%) и диагностическую точность (96,6%) ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE в выявлении НЭО, при этом чувствительность, специфичность, PPV и NPV в диагностике карциноидных опухолей в производных средней кишки составили 99,3%, 100%, 97,6% и 100% соответственно против 91,8%, 92,6%, 83,3% и 96,6% для НЭО бронхолегочной локализации и 94,8%, 93,4%, 91,9% и 95,8% соответственно для occultных новообразований, что в целом согласуется с данными других исследователей [29,30]. Примечательно, что в 14 случаях атипичного карциноида легкого (G2) чувствительность и NPV были значимо ниже (63,6% и 42,9% соответственно), тогда как специфичность и PPV приближались к 100%. Из 1258 проведенных исследований ПЭТ/КТ в 14 был получен ложноположительный результат, в большинстве случаев связанный с наличием очагов воспаления, и в 29 – ложноотрицательный. Анализ полученных данных показал, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE привела к изменению тактики лечения у 40,9% пациентов, которое чаще всего наблюдалось у пациентов с медулярным раком щитовидной железы (50%) и НЭО легких (45,8%). В 10,1% случаев было принято решение о хирургическом удалении первичного опухолевого очага, поскольку ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE либо локализовала ранее occultный опухолевый очаг (31 случай), либо подтвердила предполагаемый источник заболевания (21 случай) [26]. Кроме того, недавнее исследование показало, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE позволяет выявить рецидив НЭО или исключить его наличие с высокой чувствительностью (90%), специфичностью (82%) и точностью (86%) [31].

Опубликованный опыт использования ПЭТ/КТ с соматостатином, меченым галлием-68, в диагностике локализации источника эктопической продукции АКТГ

Таблица 1

Сродство (аффинитет) радиофармацевтических препаратов к соматостатиновым рецепторам Affinity of radiopharmaceuticals to somatostatin receptors

Радиофармацевтический препарат	CCP1 (SSTR1)	CCP2 (SSTR2)	CCP3 (SSTR3)	CCP4 (SSTR4)	CCP5 (SSTR5)
^{68}Ga -DOTA-TATE	–	+++	–	–	–
^{68}Ga -DOTA-ТОС	–	++	–	–	+
^{68}Ga -DOTA-NOC	–	++	+	–	++

Примечание: CCP1 (SSTR1) – рецептор соматостатина 1 подтипа (somatostatin receptor type 1)

в настоящее время ограничен. Большинство работ представляют собой описания отдельных клинических случаев или небольших серий случаев. Нам удалось найти всего 6 ретроспективных и 1 небольшое проспективное исследование (5 пациентов) пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, в которых применялся метод ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC или ^{68}Ga -DOTA-NOC [24,32–37]. Так, в исследовании Goroshi MR. et al 28 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, 17 из которых имели оккультные НЭО, при использовании метода ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE только у 11 больных удалось локализовать первичный опухолевый очаг. Таким образом, чувствительность данного метода исследования в выявлении оккультных НЭО составила 65% [33, 32].

По данным опубликованного систематического обзора Isidori AM. et al [3] информативность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC или ^{68}Ga -DOTA-NOC превосходила все другие методы визуализации в диагностике АКТГ-эктопированного синдрома. Чувствительность в выявлении первичного опухолевого очага составила 81,8% по сравнению с 66,2% для КТ и 51,5% для МРТ, при этом чувствительность ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, меченными галлием-68, в обнаружении оккультных НЭО составила 100%. Однако число случаев, включенных в обзор, в которых использовалась ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгированными аналогами соматостатина, составило всего 23, из них 9 пациентов имели оккультный опухолевый очаг.

В другом систематическом обзоре Varlamov E. et al [38] 69 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, 10 из которых имели неустановленный очаг эктопической продукции АКТГ, чувствительность ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, меченными галлием-68, была значительно ниже, чем сообщалось в вышеупомянутой работе Isidori AM. et al [3], составив 64%. По результатам анализа данных литературных источников, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC, как правило, выявляла больше опухолевых очагов (72%, 18/25) в сравнении с ^{68}Ga -DOTA-TOC (64%, 9/14) и ^{68}Ga -DOTA-TATE (60%, 26/43). При использовании ПЭТ/КТ ранее оккультный источник эктопической продукции АКТГ был обнаружен в 50% случаев (5/10) [38].

Напротив, в исследовании Sessato F. et al [32,39]. Например, в работе Varlamov E. et al [38] 7 из 9 карциноидных опухолей высокой степени злокачественности хорошо выявлялись при проведении ПЭТ/КТ с соматостатином, меченным галлием-68. В другом исследовании Liu Q. et al [40] нейроэндокринный рак тимуса с индексом Ki-67 70%, низкой экспрессией ССР 2-го подтипа, был также выявлен при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE ($\text{SUV}_{\text{max}}=15,6$).

Исходя из вышесказанного, ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгированными аналогами соматостатина, меченными галлием-68, может применяться в качестве дополнительного метода исследования второй линии, особенно при наличии НЭО неустановленной локализации. Согласно данным некоторых исследователей, избыточное количество глюкокортикоидных гормонов в активной стадии заболевания у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом способно напрямую подавлять экспрессию ССР, особенно 2 подтипа, что может привести к ложноотрицательному результату при проведении ПЭТ/КТ [40,41].

Другой наиболее популярный РФП – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза, меченная ^{18}F , ^{18}F -ФДГ), обладающий оптимальным периодом полураспада (110 мин) и избирательно накапливающийся в опухолевой ткани. ^{18}F -ФДГ после внутривенного введения захватывается преимущественно опухолевыми клетками,

что создает условия для визуализации пораженных органов и тканей, которые представляют собой очаги гиперфиксации РФП. В основе данного принципа лежат особенности метаболизма опухоли. Увеличение количества злокачественных клеток преобладает над развитием сосудов в опухоли, последующая гипоксия меняет тип тканевого дыхания: характерный для нормальных тканей трикарбоксильный цикл трансформируется в метаболизм по типу гликолиза – этим и обусловлена постоянно возрастающая потребность в глюкозе, причем уровень злокачественности коррелирует с уровнем потребления глюкозы. Таким образом, ^{18}F -ФДГ при поступлении в организм пациента должна включиться в опухолевую ткань любой локализации – как в первичную опухоль, так и в ее регионарные и отдаленные метастазы [42,43].

Однако и данному методу свойственны ограничения, общие для диагностики всех опухолей, в том числе и для визуализации НЭО. Практически возможность визуализации опухоли зависит от величины опухолевого узла, уровня пролиферации опухолевых клеток, их размеров, соответствующих разрешающей способности регистрирующей аппаратуры [44,45]. В отношении НЭО ПЭТ/КТ имеет наибольшую информативность при высокой скорости клеточной пролиферации. Учитывая эти факторы, можно заранее предсказать безуспешность обнаружения высокодифференцированных медленно растущих опухолей с низким уровнем потребления глюкозы при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [13,46].

По данным литературы, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ успешно выявляет низкодифференцированные НЭО, такие как мелкоклеточный рак легкого и карциноид тимуса [47], тогда как для оккультных новообразований, которые часто являются высокодифференцированными, характеризуются медленным ростом и имеют низкую метаболическую активность вследствие чего возможно отсутствие накопления в клетках данных образований РФП, метод имеет более низкую чувствительность (50%) в сравнении с другими методами функциональной визуализации [48]. В отношении оккультных НЭО некоторые исследователи рекомендуют проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после ОФЭКТ/КТ и/или ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгированными аналогами соматостатина, меченными галлием-68.

Имеются небольшие исследования и описания отдельных случаев или серии случаев, в которых ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ успешно выявляла НЭО у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом в 75–100% [34,37,49].

Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ могут также иметь прогностическое значение. Проспективное исследование 38 пациентов с НЭО показало, что высокая метаболическая активность опухолевого образования является плохим прогностическим фактором и ассоциирована со снижением выживаемости больных (15 против 119,5 месяцев). Кроме того, ФДГ-позитивный результат ассоциирован с высоким относительным риском летального исхода – 10,3 (95% ДИ 1,3–78,7) и превышает прогностическую ценность Ki-67, хромогранина А и метастазов в печень [50].

Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является дополнительным методом диагностики и может быть полезно в определении характеристик опухоли, прогнозировании агрессивности роста образований, оценке распространенности метастатического процесса, а также в выявлении пациентов высокого риска с агрессивными низкодифференцированными НЭО, связанными с неблагоприятным прогнозом [51]. Необходимо проведение дополнительных исследований, включающих большее число пациентов, для оценки эффективности данного метода исследования, а также проведение больших проспективных исследований

Таблица 2.

Диагностические возможности различных методов лучевой и функциональной визуализации в выявлении локализации АКТГ-продуцирующих НЭО [3]
Diagnostic capabilities of various methods of conventional and functional imaging in identifying the localization of ACTH-producing NETs [3]

Локализация НЭО	Чувствительность различных методов визуализации, % (95% ДИ)					
	КТ	МРТ	ОФЭКТ/КТ с ¹¹¹ In-октреотидом	ОФЭКТ/КТ с ¹²³ I-МЙБГ	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga	ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ
Легкое	79,4 (70,3–86,2)	66,7 (48,8–80,8)	60,9 (50,2–70,8)	50,0 (9,5–90,6)	77,8 (45,3–93,7)	54,6 (38,0–70,2)
Тимус	85,0 (63,9–94,8)	62,5 (30,6–86,3)	85,7 (60,1–96,0)	–	50,0 (15–85)	62,5 (30,6–86,3)
Поджелудочная железа	85,7 (60,1–96,0)	87,5 (52,9–97,8)	66,7 (35,4–88,0)	–	100 (34,2–100)	100 (61–100)
Надпочечник	100 (72–100)	100 (57–100)	60,0 (23,1–88,2)	50,0 (15–85)	–	100 (44–100)
Желудочно-кишечный тракт	90,0 (59,6–98,2)	71,4 (35,9–91,8)	50,0 (21,5–78,5)	–	100 (34,2–100)	57,1 (25,1–84,2)
Установление локализации НЭО	66,2 (59,5–72,3)	51,5 (41,9–60,9)	48,9 (41,5–56,3)	30,8 (12,7–57,6)	81,8 (61,5–92,7)	51,7 (41,5–61,8)

для определения взаимосвязи между уровнем накопления ¹⁸F-ФДГ и выживаемостью больных с АКТГ-эктопированным синдромом.

Следует также отметить, что физиологическое накопление наблюдается при исследованиях со всеми РФП, однако в зависимости от типа РФП меняется лишь местоположение физиологической гиперфиксации. Например, при ПЭТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ физиологическое накопление РФП определяется в коре головного мозга, ротоглотке, носоглотке, мышцах гортаноглотки, миокарде левого желудочка, чашечно-лоханочных системах почек, фрагментарно по ходу петель толстой кишки, мочевом пузыре, тогда как при ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, мечеными галлием-68, физиологическое накопление РФП наблюдается в печени, селезенке, надпочечниках, щитовидной железе, поджелудочной железе, слюнных железах, гипофизе и почках, которое может маскировать опухоли, находящиеся в вышеперечисленных органах, или затруднить интерпретацию результатов, приводя к ложноположительным и ложноотрицательным интерпретациям [52]. Wannachalee T. et al [32] отмечал накопление РФП в мозговом веществе надпочечников при проведении ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE, что было расценено как первичный опухолевый очаг у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, несмотря на нормальные значения метилированных производных кате-

холаминов в биологических жидкостях. Однако проведенная адrenaлэктомия оказалась бессмысленной, а результаты гистологического исследования подтвердили гиперплазию коры надпочечников. Напротив, в другом случае пациента с АКТГ-эктопированным синдромом и НЭО неустановленной локализации ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE выявила множественные метастазы в костях скелета и в легких, однако не локализовала метастазы в печени, первоначально выявленные на МРТ с последующей биопсией очаговых образований, вероятно вследствие низкой экспрессии ССР в определенных клональных популяциях клеток [32].

Таким образом, информативность методов функциональной визуализации в выявлении НЭО во многом зависит от типа и локализации новообразования. Диагностические возможности различных методов визуализации в выявлении локализации АКТГ-продуцирующих НЭО сведены в табл. 2. «Золотым стандартом» диагностики высококодифференцированных НЭО, экспрессирующих ССР, является ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгированными аналогами соматостатина, мечеными галлием-68. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) и Европейского общества по изучению НЭО (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) [53,54]

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2005;90;8:4955–4962. doi: 10.1210/jc.2004-2527.
- Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Пикун М.Ю., Хандаева П.М. и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации // *Терапевтический архив.* 2021. Т.93, № 10. С. 1171–1178. [Golounina O.O., Belaya Zh.Ye., Rozhinskaya L.Ya., Marova Ye.I., Pikunov M.Yu., Khandayeva P.M., et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Results of Treatment of Patients with ACTH-Producing Neuroendocrine Tumors of Various Localization. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive.* 2021;93;10:1171–1178. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201102.
- Isidori A.M., Sbardella E., Zatelli M.C., Boschetti M., Vitale G., Colao A., et al. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100;9:3231–3244. doi: 10.1210/JC.2015-1589.
- Zemskova M.S., Gundabolu B., Sinaii N., Chen C.C., Carrasquillo J.A., Whatley M., et al. Utility of Various Functional and Anatomic Imaging Modalities for Detection of Ectopic Adrenocorticotropin-Secreting Tumors. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2010;95;3:1207–1219. doi: 10.1210/jc.2009-2282.
- Kwekkeboom D.J., Kam B.L., van Essen M., Teunissen J.J.M., van Eijck C.H.J., Valkema R., et al. Somatostatin Receptor-Based Imaging and Therapy of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrine-Related Cancer.* 2010;17;1:53–73. doi: 10.1677/ERC-09-0078.
- Bhanat E., Koch C.A., Parmar R., Garla V., Vijayakumar V. Somatostatin Receptor Expression in Non-Classical Locations – Clinical Relevance? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2018;19;2:123–132. doi: 10.1007/s11154-018-9470-3.
- Koopmans K.P., Neels O.N., Kema I.P., Elsinga P.H., Links T.P., de Vries E.G.E., Jager P.L. Molecular Imaging in Neuroendocrine Tumors: Molecular Uptake Mechanisms and Clinical Results. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009;71;3:199–213. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.02.009.
- Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Breeman W.A., Kooij P.P., Oei H.Y., et al. Somatostatin Receptor Scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-Octreotide: the

- Rotterdam experience with more than 1000 Patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 1993;20;8:716–731. doi: 10.1007/BF00181765.
9. Jamar F., Fiasso R., Leners N., Pauwels S. Somatostatin Receptor Imaging with Indium-111-Pentetreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Safety, Efficacy and Impact on Patient Management. *J. Nucl. Med.* 1995;36;4:542–549.
 10. Raderer M., Kurtaran A., Leimer M., Angelberger P., Niederle B., Vierhapper H., et al. Value of Peptide Receptor Scintigraphy Using 123I-Vasoactive Intestinal Peptide and 111In-DTPA-D-Phe1-Octreotide in 194 Carcinoid Patients: Vienna University Experience, 1993 to 1998. *J. Clin. Oncol.* 2000;18;6:1331–1336. doi: 10.1200/JCO.2000.18.6.1331.
 11. Binderup T., Knigge U., Loft A., Mortensen J., Pfeifer A., Federspiel B., et al. Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, 123 I-MIBG Scintigraphy, and 18 F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2010;51;5:704–712. doi: 10.2967/jnumed.109.069765.
 12. Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 56–63. [Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva Ye.N. Nuclear Medicine Technology for Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Siberian Journal of Oncology.* 2013;6:56–63 (In Russ.)].
 13. Sundin A. Novel Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2018;47;3:505–523. doi: 10.1016/j.ecl.2018.04.003.
 14. Слэшук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Баранова О.Д., Трухин А.А., Сирота Я.И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной скитиграфии (ОФЭКТ/КТ) с 99mTc-Тектроитидом. Медицинская радиология и радиационная безопасность // 2020. Т.65, № 2. С. 44–49. [Slashchuk K.Yu., Rumyantsev P.O., Degtyarev M.V., Serzhenko S.S., Baranova O.D., Trukhin A.A., Sirota Ya.I. Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with 99mTc-Tektrotyd. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;2:44–49 (In Russ)]. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49.
 15. Young J., Haissaguerre M., Viera-Pinto O., Chabre O., Baudin E., Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's Syndrome Due to Ectopic ACTH Secretion: an Expert Operational Opinion. *Eur. J. Endocrinol* 2020;182;4:29–58. doi: 10.1530/EJE-19-0877.
 16. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E., Mukherjee J.J., Jenkins P.J., Chew S.L., et al. Comparison of Somatostatin Analog and Meta-Iodobenzylguanidine Radionuclides in the Diagnosis and Localization of Advanced Neuroendocrine Tumors. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2001;86;2:895–902. doi: 10.1210/jcem.86.2.7194.
 17. Ezziddin S., Logvinski T., Yong-Hing C., Ahmadzadehfah H., Fischer H.-P., Palmedo H., et al. Factors Predicting Tracer Uptake in Somatostatin Receptor and MIBG Scintigraphy of Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J. Nucl. Med.* 2006;47;2:223–233.
 18. Virgolini I., Ambrosini V., Bomanji J.B., Baum R.P., Fanti S., Gabriel M., et al. Procedure Guidelines for PET/CT Tumour Imaging with 68Ga-DOTA-Conjugated Peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010;37;10:2004–2010. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3.
 19. Bodei L., Ambrosini V., Herrmann K., Modlin I. Current Concepts in 68Ga-DOTATATE Imaging of Neuroendocrine Neoplasms: Interpretation, Biodistribution, Dosimetry, and Molecular Strategies. *J. Nucl. Med.* 2017;58;11:1718–1726. doi: 10.2967/jnumed.116.186361.
 20. Reubi J.C., Schär J.C., Waser B., Wenger S., Heppeler A., Schmitt J.S., Mäcke H.R. Affinity Profiles for Human Somatostatin Receptor Subtypes SST1-SST5 of Somatostatin Radiotracers Selected for Scintigraphic and Radiotherapeutic Use. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000;27;3:273–282. doi: 10.1007/s002590050034.
 21. Poeppel T.D., Binsie I., Petersenn S., Lahner H., Schott M., Antoch G., et al. 68Ga-DOTATOC Versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *J. Nucl. Med.* 2011;52;12:1864–1870. doi: 10.2967/jnumed.111.091165.
 22. Geijer H., Breimer L.H. Somatostatin Receptor PET/CT in Neuroendocrine Tumours: Update on Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;40;11:1770–1780. doi: 10.1007/s00259-013-2482-z.
 23. Sadowski S.M., Neychev V., Millo C., Shih J., Nilubol N., Herscovitch P., et al. Prospective Study of 68 Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *JCO.* 2016;34;6:588–596. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0987.
 24. Gabriel S., Garrigue P., Dahan L., Castinetti F., Sebag F., Baumstark K., et al. Prospective Evaluation of 68 Ga-DOTATATE PET/CT in Limited Disease Neuroendocrine Tumours and/or Elevated Serum Neuroendocrine Biomarkers. *Clin. Endocrinol.* 2018;89;2:155–163. doi: 10.1111/cen.13745.
 25. Bergeret S., Charbit J., Ansquer C., Bera G., Chanson P., Lussey-Lepoutre C. Novel PET Tracers: Added Value for Endocrine Disorders. *Endocrine.* 2019;64;1:14–30. doi: 10.1007/s12020-019-01895-z.
 26. Skoura E., Michopoulou S., Mohmaduvsh M., Panagiotidis E., Al Harbi M., Toumpanakis C., et al. The Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors: Experience from a National Referral Center in the United Kingdom. *J. Nucl. Med.* 2016;57;1:34–40. doi: 10.2967/jnumed.115.166017.
 27. Deppen S.A., Blume J., Bobbey A.J., Shah C., Graham M.M., Lee P., et al. 68Ga-DOTATATE Compared with 111 In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Nucl. Med.* 2016;57;6:872–878. doi: 10.2967/jnumed.115.165803.
 28. Treglia G., Castaldi P., Rindi G., Giordano A., Rufini V. Diagnostic Performance of Gallium-68 Somatostatin Receptor PET and PET/CT in Patients with Thoracic and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours: a Meta-Analysis. *Endocrine.* 2012;42;1:80–87. doi: 10.1007/s12020-012-9631-1.
 29. Mojtahedi A., Thamaake S., Tworowska I., Ranganathan D., Delpassand E.S. The Value of 68Ga-DOTATATE PET/CT in Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Compared to Current FDA Approved Imaging Modalities: a Review of Literature. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;4;5:426–434.
 30. Johnbeck C.B., Knigge U., Kjaer A. PET Tracers for Somatostatin Receptor Imaging of Neuroendocrine Tumors: Current Status and Review of the Literature. *Future Oncol.* 2014;10;14:2259–2277. doi: 10.2217/fon.14.139.
 31. Haug A.R., Cindea-Drimus R., Auernhammer C.J., Reincke M., Beuschlein F., Wängler B., et al. Neuroendocrine Tumor Recurrence: Diagnosis with 68Ga-DOTATATE PET/CT. *Radiology.* 2014;270;2:517–525. doi: 10.1148/radiol.13122501.
 32. Wannachalee T., Turcu A.F., Bancos I., Habra M.A., Avram A.M., Chuang H.H., et al. The Clinical Impact of [68 Ga]-DOTATATE PET/CT for the Diagnosis and Management of Ectopic Adrenocorticotropic Hormone - Secreting Tumours. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2019;91;2:288–294. doi: 10.1111/cen.14008.
 33. Goroshi M.R., Jadhav S.S., Lila A.R., Kasaliwal R., Khare S., Yerawar C.G., et al. Comparison of 68Ga-DOTANOC PET/CT and Contrast-Enhanced CT in Localisation of Tumours in Ectopic ACTH Syndrome. *Endocr Connect.* 2016;5;2:83–91. doi: 10.1530/EC-16-0010.
 34. Karageorgiadis A.S., Papadakis G.Z., Biro J., Keil M.F., Lysikatos C., Quezado M.M., et al. Ectopic Adrenocorticotropic Hormone and Corticotropin-Releasing Hormone Co-Secreting Tumors in Children and Adolescents Causing Cushing Syndrome: A Diagnostic Dilemma and How to Solve It. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100;1:141–148. doi: 10.1210/jc.2014-2945.
 35. Sathyakumar S., Paul T.V., Asha H.S., Gnanamuthu B.R., Paul M.J., Abraham D.T., et al. Ectopic Cushing Syndrome: A 10-Year Experience from a Tertiary Care Center in Southern India. *Endocrine Practice.* 2017;23;8:907–914. doi: 10.4158/EP161677.OR.
 36. Özkan Z.G., Kuyumcu S., Balköse D., Ozkan B., Aksakal N., Yılmaz E., et al. The Value of Somatostatin Receptor Imaging with In-111 Octreotide and/or Ga-68 DOTATATE in localizing Ectopic ACTH Producing Tumors. *Mol. Imaging Radionucl Ther.* 2013;22;2:49–55. doi: 10.4274/Mirt.69775.
 37. Kakade H.R., Kasaliwal R., Jagtap V.S., Bukan A., Budyal S.R., Khare S., et al. Ectopic ACTH-Secreting Syndrome: A Single-Center Experience. *Endocrine Practice.* 2013;19;6:1007–1014. doi: 10.4158/EP13171.OR.
 38. Varlamov E., Hinojosa-Amaya J.M., Stack M., Fleseriu M. Diagnostic Utility of Gallium-68-Somatostatin Receptor PET/CT in Ectopic ACTH-Secreting Tumors: a Systematic Literature Review and Single-Center Clinical Experience. *Pituitary.* 2019;22;5:445–455. doi: 10.1007/s11102-019-00972-w.
 39. Ceccato F., Cecchin D., Gregianin M., Ricci G., Campi C., Crimi F., et al. The Role of 68Ga-DOTA Derivatives PET-CT in Patients with Ectopic ACTH Syndrome. *Endocr Connect.* 2020;EC-20-0089.R1. doi: 10.1530/EC-20-0089.
 40. Liu Q., Zang J., Yang Y., Ling Q., Wu H., Wang P., et al. Head-to-Head Comparison of 68Ga-DOTATATE PET/CT and 18F-FDG PET/CT in Localizing Tumors with Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Secretion: a Prospective Study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021;48;13:4386–4395. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3.

- 10.1007/s00259-021-05370-8.
41. Davi' M.V., Salgarello M., Francia G. Positive (68)Ga-DOTA-TOC-PET/CT after Cortisol Level Control During Ketoconazole Treatment in a Patient with Liver Metastases from a Pancreatic Neuroendocrine Tumor and Ectopic Cushing Syndrome. *Endocrine*. 2015;49;2:566–567. doi: 10.1007/s12020-014-0391-y.
42. De Bruin C., Hofland L.J., Nieman L.K., van Koetsveld P.M., Waaijers A.M., Sprij-Mooij D.M., et al. Mifepristone Effects on Tumor Somatostatin Receptor Expression in Two Patients with Cushing's Syndrome Due to Ectopic Adrenocorticotropin Secretion. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2012;97;2:455–462. doi: 10.1210/jc.2011-1264.
43. Balogova S., Talbot J.-N., Nataf V., Michaud L., Huchet V., Kerrou K., Montravers F. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs Other Radiopharmaceuticals for Imaging Neuroendocrine Tumours According to their Type. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013;40;6:943–966. doi: 10.1007/s00259-013-2342-x.
44. Mach R.H., Dehdashti F., Wheeler K.T. PET Radiotracers for Imaging the Proliferative Status of Solid Tumors. *PET Clin*. 2009;4;1:1–15. doi: 10.1016/j.cpet.2009.04.012.
45. Deng S., Zhang W., Zhang B., Chen Y., Li J., Wu Y. Correlation between the Uptake of 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) and the Expression of Proliferation-Associated Antigen Ki-67 in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10;6:e0129028. doi: 10.1371/journal.pone.0129028.
46. Hindié E. The NETPET Score: Combining FDG and Somatostatin Receptor Imaging for Optimal Management of Patients with Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Theranostics*. 2017;7;5:1159–1163. doi: 10.7150/thno.19588.
47. Adams S., Baum R., Rink T., Schumm-Dräger P.M., Usadel K.H., Hör G. Limited Value of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Imaging of Neuroendocrine Tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 1998;25;1:79–83. doi: 10.1007/s002590050197.
48. Treglia G., Giovanella L., Lococo F. Evolving Role of PET/CT with Different Tracers in the Evaluation of Pulmonary Neuroendocrine Tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014;41;5:853–855. doi: 10.1007/s00259-014-2695-9.
49. Santhanam P., Taieb D., Giovanella L., Treglia G. PET Imaging in Ectopic Cushing Syndrome: a Systematic Review. *Endocrine*. 2015;50;2:297–305. doi: 10.1007/s12020-015-0689-4.
50. Xu H., Zhang M., Zhai G., Zhang M., Ning G., Li B. The Role of Integrated 18F-FDG PET/CT in Identification of Ectopic ACTH Secretion Tumors. *Endocr*. 2009;36;3:385–391. doi: 10.1007/s12020-009-9247-2.
51. Bahri H., Laurence L., Edeline J., Leghzali H., Devillers A., Raoul J.-L., et al. High Prognostic Value of 18F-FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: a Long-Term Evaluation. *J. Nucl. Med*. 2014;55;11:1786–1790. doi: 10.2967/jnumed.114.144386.
52. Panagiotidis E., Bomanji J. Role of 18F-Fluorodeoxyglucose PET in the Study of Neuroendocrine Tumors. *PET Clinics* 2014;9;1:43–55. doi: 10.1016/j.cpet.2013.08.008.
53. Hofman M.S., Lau W.F.E., Hicks R.J. Somatostatin Receptor Imaging with 68 Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation. *RadioGraphics*. 2015;35;2:500–516. doi: 10.1148/rg.352140164.
54. Ambrosini V., Kunikowska J., Baudin E., Bodei L., Bouvier C., Capdevila J., et al. Consensus on Molecular Imaging and Theranostics in Neuroendocrine Neoplasms. *European Journal of Cancer*. 2021;146:56–73. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.008.
55. Kunikowska J., Ambrosini V., Herrmann K. EANM Focus 3: The International Conference on Molecular Imaging and Theranostics in Neuroendocrine Tumours—the consensus in a nutshell. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021;48;5:1276–1277. doi:

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-15-00398-П)

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.04.2022. Принята к публикации: 24.06.2022.

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

Financing. Research supported by the Russian Science Foundation (RSF grant 19-15-00398-P)

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors

Article received: 20.04.2022. Accepted for publication: 24.06.2022

Д.В. Иванов^{1,3}, Д.Р. Байтимиров¹, С.Ф. Конев¹, Е.К. Василенко², Е.Е. Аладова²

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ВОЛОСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ МЕЛАНИНА

¹ Уральский федеральный университет им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

² Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск, Россия

³ Институт физики металлов имени М.Н. Михеева Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия

Контактное лицо: Аладова Е.Е., e-mail: aladova@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование парамагнитных свойств радиационно-индуцированных центров, возникающих при облучении образцов волос ионизирующим излучением в зависимости от цвета образца.

Материал и методы: Для проведения экспериментальной части использовался спектрометр электронного парамагнитного резонанса Bruker Elexsys E580. Для улучшения отношения сигнал/шум спектр записывался с тремя накоплениями с постоянной по времени развертки равной 1 мин. Измерения проводили с помощью высокочувствительного прямоугольного резонатора Bruker SuperHighQ. Для облучения образцов использовался линейный ускоритель электронов УЭЛР-10-10С2 инновационно-внедренческого центра радиационной стерилизации Физико-технологического института УрФУ.

Результаты: Исследования параметров ЭПР-сигнала меланина образцов волос различного цвета: черных, рыжих, рыжих и седых разной степени пигментированности, показали, что интенсивность ЭПР сигнала меняется в зависимости от цвета волос. Радиационная чувствительность волоса тем выше, чем более светлым является окрас волоса. Сигнал меланина, являющийся фоновым для радиационно-индуцированного сигнала, увеличивается с увеличением интенсивности окраски волоса.

Ключевые слова: дозиметрия, электронный парамагнитный резонанс, меланин, радиационная чувствительность, волосы человека

Для цитирования: Иванов Д.В., Байтимиров Д.Р., Конев С.Ф., Василенко Е.К., Аладова Е.Е. Исследование дозиметрических характеристик человеческого волоса в зависимости от содержания меланина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 89–95. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-89-95

Research of Dosimetric Characteristics of Human Hair Depending on the Content of Melanine

D.V. Ivanov^{1,3}, D.R. Baitimirov¹, S.F. Konev¹, E.K. Vasilenko², E.E. Aladova²

¹ B.N. Yeltsin Urals Federal University, Yekaterinburg, Russia

² Southern Urals Biophysics Institute, Ozersk, Russia

³ M.N. Mikheev Institute of Metal Physics, Ural Branch of the RAS, Yekaterinburg, Russia

Contact person: Aladova E.E., e-mail: aladova@subi.su

ABSTRACT

Purpose: Investigation of paramagnetic properties of radiation-induced centers that occur when hair samples are irradiated with ionizing radiation, depending on the color of the sample.

Material and methods: A Bruker Elexsys E580 electron paramagnetic resonance spectrometer was used. To improve the signal-to-noise ratio, the spectrum was recorded with three accumulations with a constant scan time equal to one minute. Measurements were made using a highly sensitive rectangular Bruker SuperHighQ resonator. For irradiation of samples, the linear electron accelerator UELR-10-10C2 of the innovation and implementation center for radiation sterilization of the Urals Federal University (Institute of Physics and technology) was used.

Results: Research of the EPR signal parameters of the melanin in hair samples of different colors (black, brown, red and gray with different degrees of pigmentation) showed that the intensity of the EPR signal varies depending on the hair color. The higher the radiation sensitivity of the hair, the lighter the color of the hair. The melanin signal, which is the background for the radiation-induced signal, increases with increasing intensity of hair color.

Key words: dosimetry, electron paramagnetic resonance, melanin, radiation sensitivity, human hairs

For citation: Ivanov DV, Baitimirov DR, Konev SF, Vasilenko EK, Aladova EE. Research of Dosimetric Characteristics of Human Hair Depending on the Content of Melanine. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):89-95. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-89-95

Введение

Важнейшей задачей дозиметрии является определение дозы излучения в различных средах и особенно в тканях живого организма, что необходимо прежде всего для выявления, оценки и предупреждения возможной радиационной опасности для человека. На данный момент дозиметрия находит себе применение во многих областях, связанных с использованием ионизирующего излучения.

Список задач, решаемых дозиметрией, постоянно расширяется. Первоначальной задачей было обеспечение безопасности, сейчас же все большее значение приобретает дозиметрия в радиационно-физических, радиа-

ционно-химических радиобиологических исследованиях; новые задачи стоят перед дозиметрией со стороны радиационных технологий.

Для решения задач дозиметрии используют различные методы, одним из которых является метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Данный метод обеспечивает высокие показатели по точности определения дозы облучения путем регистрации малых концентраций свободных радикалов, количество которых пропорционально дозе облучения. Одной из главных причин развития ЭПР-дозиметрии является простота анализа спектров с помощью магнитных параметров на

основе молекулярных структур. Другим важным фактором и в то же время замечательным свойством ЭПР-метода является чувствительность спектральных характеристик к электронному распределению, молекулярной ориентации, природе окружения и молекулярным движениям.

Ранее нашей научной группой были выполнены исследования по изучению воздействия ионизирующего излучения на ткани одежды, пластмассу, резину, кожу, а также на человеческие ногти и волосы [1].

Исследования волос методом ЭПР проводятся довольно давно [2]. Стержень человеческого волоса состоит из трех слоев [3]. Внешний слой, называемый кутикулой, занимает примерно 4% массы волоса. Сердцевинный слой – медулла – это центральная часть волосяного стержня, занимает примерно 6% его массы. Основную же массу волоса (до 90%) составляет кортекс. В нем содержится разное для каждого человека количество пигмента – меланина. Кортекс имеет сложное строение и состоит из белка кератина, богатого цистеином белка, который содержит многие другие типы аминокислот. Кератин получается специализированными клетками, которые умирают после того, как они были заполнены белком в волосяном фолликуле, поэтому состав волос зависит от их кровоснабжения во время формирования. По этой причине существует интерес к использованию анализа волос как маркера здоровья и воздействия потенциально опасных веществ [4]. Волос также способен адсорбировать различные химические вещества и соли из окружающей среды и, следовательно, может быть ценным инструментом для идентификации ряда связанных со здоровьем проблем, включая пассивное курение [5], алкоголизм [6], употребление наркотиков [7], воздействие тяжелых металлов [8–10], также некоторые заболевания, которые связаны с нарушениями накопления металлов [11].

Цвет волос обусловлен наличием в них меланина. Есть два типа меланина, эумеланин, который выглядит коричневым, и феомеланин, который выглядит красным, и полный диапазон цветов волос зависит от относительной концентрации этих двух пигментов [12,13]. Выработка меланина изменяется с возрастом и состоянием здоровья, и также подвержена стрессу [14]. Меланин имеет характерный ЭПР-сигнал [15,16].

Попытки использования человеческих волос в ретроспективной ЭПР дозиметрии предпринимались достаточно давно [17]. Было показано, что ЭПР сигнал меланина является фоновым для радиационно-индуцированного сигнала [18]. Образцы человеческих волос показали относительно невысокую радиационную чувствительность. Учитывая тот факт, что содержание меланина в волосах различного цвета может сильно варьировать, дозиметрия на них всегда будет иметь систематическую неопределенность. Целесообразной является разработка методики коррекции этой неопределенности в зависимости от цвета образца волоса.

Цель данной работы – исследование парамагнитных свойств радиационно-индуцированных центров, возникающих при химической обработке и при облучении образцов волос ионизирующим излучением в зависимости от цвета образца.

Материал и методы

ЭПР-спектры записывались на спектрометре Bruker Elexsys E580 при комнатной температуре. Для улучшения отношения сигнал/шум спектр записывался с тремя накоплениями с постоянной по времени разверткой, равной 1 мин. Диапазон развертки поля был установлен равным

500 мТл для записи широкого сигнала и 5 мТл для записи сигнала меланина. Постоянное магнитное поле модулировалось частотой 100 кГц. Амплитуда модуляции магнитного поля выбиралась равной 1 мТл (сигнал кератина) и 0,01 мТл (сигнал меланина). Коэффициент усиления сигнала составлял 60 Дб. При измерениях использовался высокочувствительный прямоугольный резонатор Bruker SuperHighQ.

Исследования проводились над следующими образцами: черный волос – образец №1, русый – №2, седой и рыжий. Седые волосы от одного испытуемого разделили на три группы: №3 – к данной группе относятся полностью поседевшие волосы, №4 – волосы, имеющие остаточное пигментирование, №5 – непоседевшие волосы. Было исследовано два рыжих волоса одного донора – №6, №7, Средняя масса образцов составила 0,003г. Объем образцов подбирался таким образом, чтобы прядь волос помещалась в пробирку диаметром 5 мм, и чтобы образец занимал не более 10 мм в высоту.

Для облучения образцов использовался линейный ускоритель электронов УЭЛР-10-10С2 инновационно-внедренческого центра радиационной стерилизации Физико-технологического института УрФУ. Каждый из исследованных образцов делился на три порции, которые облучались дозами 11, 22 и 33 кГр в течение нескольких минут, затем в течение дня записывались ЭПР спектры. Такой диапазон доз был использован из-за технических ограничений использованного ускорителя.

Оценка интенсивности сигналов ЭПР производилась с помощью стандартного программного обеспечения Bruker X-EPR.

Результаты и обсуждение

Воздействие ионизирующего излучения на волос

В данной работе проводилось исследование методом ЭПР семи образцов волос разного цвета, а именно: черные – №1, русые – №2, три образца, выделенных из седых волос (№3 – полностью седые волосы, №4 – волосы, имеющие остаточное пигментирование, №5 – не поседевшие волосы), два образца рыжих волос – №6, №7. В результате было показано, что спектры необлученных образцов включают в себя несколько компонент (рис. 1).

Первая компонента отвечает сигналам гемопротеиновых остатков ($g=4,3$) и парамагнитных центров примесей, адсорбированных из внешней среды (в данном случае – ионы Fe^{3+}). Характерной особенностью таких центров является ширина линии, которая составляет примерно 100 Гс.

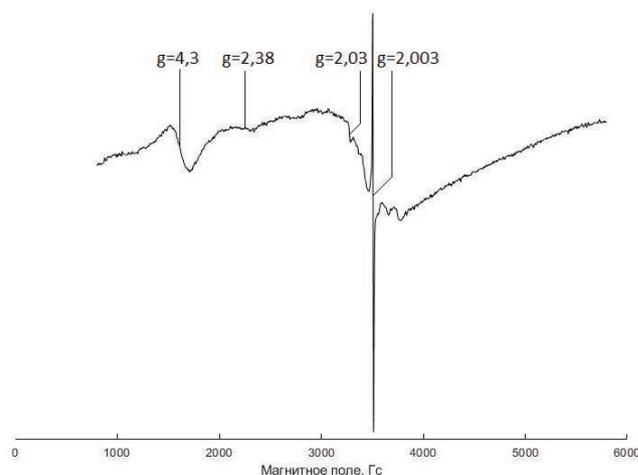


Рис. 1. Структура ЭПР-спектра необлученного волоса
Fig. 1. Structure of the EPR spectrum of non-irradiated hair

Вторая компонента представляет собой широкий сигнал ЭПР, состоящий из двух линий: узкой симметричной линии шириной $\Delta H=500$ Гс и $g=2,38$ и более широкой – с шириной $\Delta H=1000$ Гс и $g=2,2$.

Третья компонента обусловлена сигналом цистеиновых радикалов ($g_1=2,00$ $g_2=2,03$ $g_3=2,06$). Характер распределения и парциальные вклады этих радикалов в естественном меланопротеиновом волокне (без химической и механической обработки) являются уникальными характеристиками отдельного волоса и могут нести важную диагностическую информацию о нарушении кераатиновой структуры белкового волокна.

Четвертая компонента – узкая симметричная линия, которая наблюдается только на спектрах ЭПР человеческого волоса с характерными параметрами, связанными с парамагнитными центрами, локализованными в гранулах меланина ($g=2,003$) [19].

В данной работе наибольший интерес представили парамагнитные центры, дающие вклад в последнюю (узкую) компоненту сигнала ЭПР.

Были измерены сигналы ЭПР узкой компоненты всех образцов до облучения (рис. 2).

Видно, что интенсивность сигнала меняется в зависимости от образца, то есть от цвета волос, а значит, следует учитывать пигментацию волоса при его использовании для ЭПР-дозиметрии. Так, если оценить начальный ЭПР-сигнал меланина для образца №3 (полностью седые волосы), то можно заметить, что фоновый сигнал меланина мал по сравнению с другими образцами, что указывает на то, что в этом образце мало пигмента.

Для того чтобы определить вклад сигнала меланина в спектр ЭПР, образцы были облучены дозой 11 кГр три раза (т.е. конечная доза была 33 кГр), после каждого облучения снимались спектры ЭПР. Сопоставление начальных и конечных узких сигналов ЭПР меланина приведено на рис. 3.

Интенсивность сигнала у всех образцов после облучения увеличилась, так как возникли свободные радикалы в процессе разрушения структуры меланина, однако

это происходит по-разному в зависимости от свойств волоса: чем больше пигментирование образца, тем больше начальное значение нормированной на массу интенсивности, это значит, что радиационно-индуцированные центры в основном связаны с гранулами меланина.

Зависимость нормированной на массу образца волос интенсивности ЭПР отклика от дозы облучения (радиационная чувствительность) для каждого образца в общем случае имеет насыщение, однако в области низких доз близка к линейной (рис. 4). Видно, что наименьшей чувствительностью к облучению обладает образец №3, что также подтверждает, что в этом образце наименьшее количество гранул с меланином.

Также можно заметить, что интенсивность сигнала идет на спад при дозе 22 кГр у всех образцов, кроме №3, №4, №5. У образцов седых волос с пигментом (то есть образцы №4 и №5) интенсивность падает на гораздо меньшую величину, а у волоса без пигмента (№3) интенсивность возрастает почти линейно до дозы 33 кГр.

Можно предположить, что в образцах черных и русых волос преобладает один и тот же тип меланина – эумеланин, так как зависимости визуально ведут себя схожим образом. Интенсивность сигнала других образцов возрастает почти линейно до дозы 22 кГр, значит в этих образцах доминирует меланин другого типа – феомеланин. Однако зависимости для образцов рыжих волос идут на спад после дозы 22 кГр и ведут себя схоже с поведением черных и русых волос. Это можно объяснить тем, что после достижения пикового значения интенсивности в реакции на облучение начал превалировать тот же тип меланина, что и в черном и русом волосе, то есть в образцах изначально присутствовал меланин обоих типов.

Было проведено сравнение начального и пикового значения нормированных на массу интенсивностей в зависимости от цвета образца (рис. 5). Видно, что прирост интенсивности ЭПР-сигнала после облучения по отношению к начальному значению увеличивается с уменьшением интенсивности окраса волоса. Также можно заметить, что эта зависимость справедлива и для образцов седых волос.

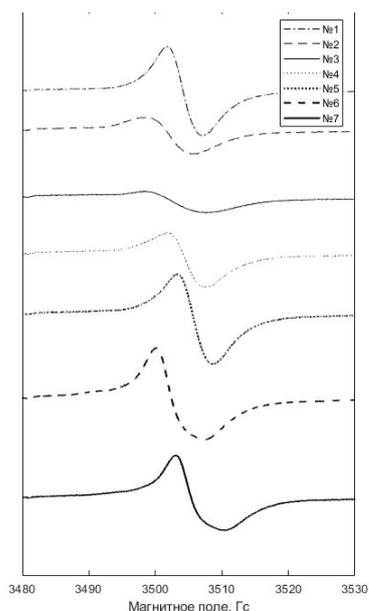


Рис. 2. Сигналы ЭПР меланина образцов до облучения: №1 – черные, №2 – русые, №3, №4, №5 – седые разной степени пигментации, №6, №7 – рыжие
 Fig. 2. EPR signals of melanin in samples before irradiation: No. 1 – black, No. 2 – fair-haired, No. 3, No. 4, No. 5 – gray-haired with varying degrees of pigmentation, No. 6, No. 7 – red

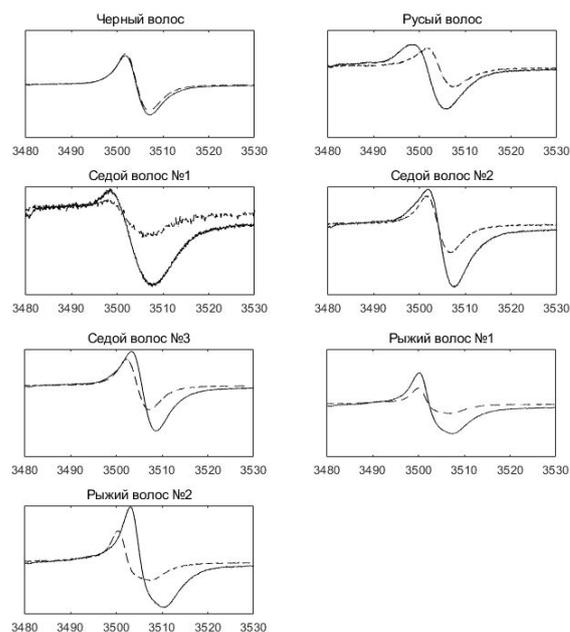


Рис. 3. ЭПР сигналы меланина исследуемых образцов до (пунктирная линия) и после (сплошная линия) воздействия ионизирующего облучения
 Fig.3. EPR signals of melanin in the studied samples before (dotted line) and after (solid line) exposure to ionizing radiation

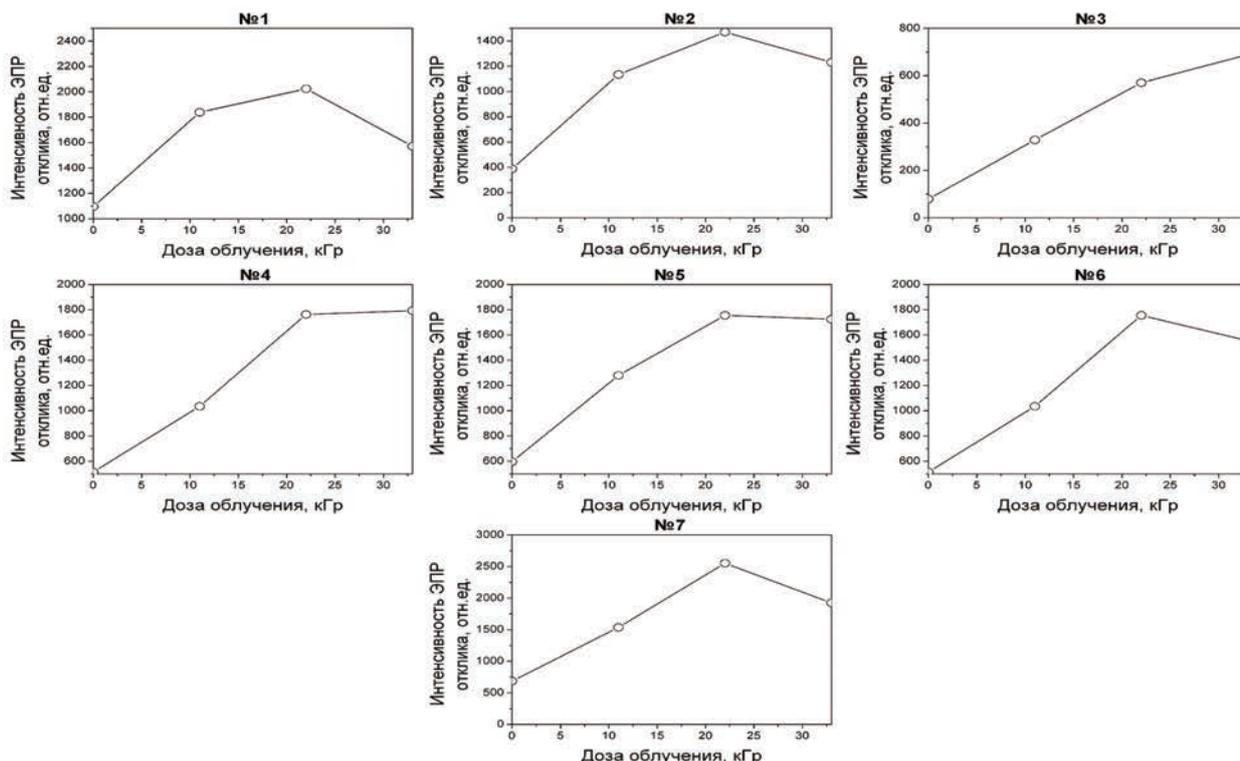


Рис. 4. Зависимость нормированной на массу общей интенсивности ЭПР-сигнала образцов в области расположения радиационно-индуцированного сигнала от дозы облучения
 Fig. 4. Dependence of the total intensity of the EPR signal normalized to the mass in the area of the radiation-induced signal location on the irradiation dose

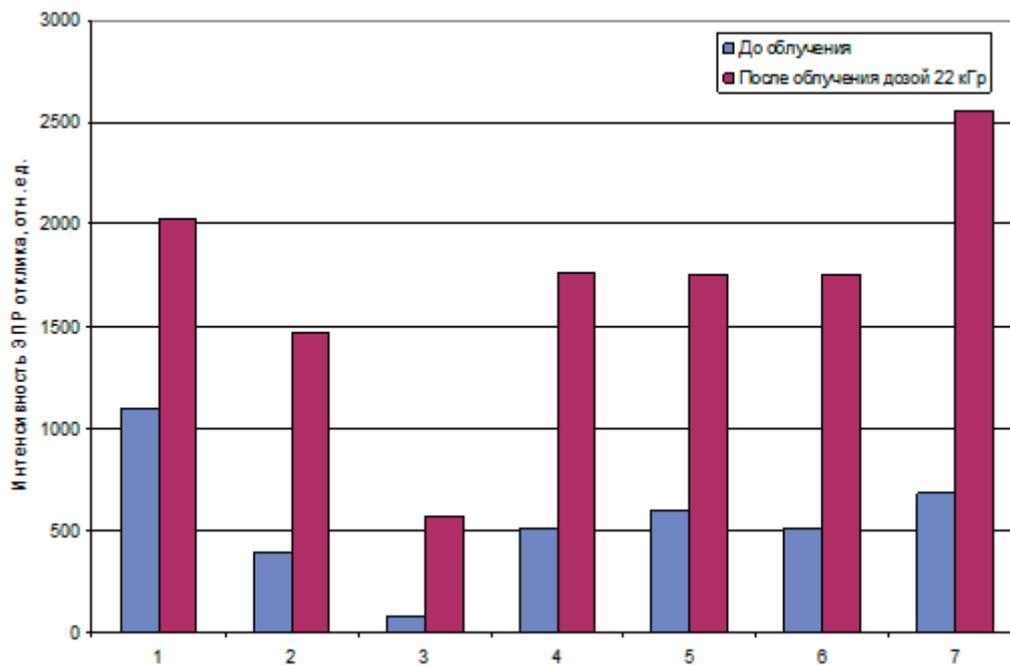


Рис. 5. Изменение нормированной на массу общей интенсивности ЭПР-сигнала образцов в области расположения радиационно-индуцированного сигнала, вызванное облучением образца. По горизонтали подписаны номера образцов
 Fig. 5. Change in the mass-normalized total intensity of the EPR signal of the samples in the area of the radiation-induced signal, caused by the irradiation of the sample. Numbers of samples are signed horizontally

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что должна существовать обратная зависимость радиационной чувствительности от концентрации меланина. Если принять гипотезу, что изначальный ЭПР сигнал меланина пропорционален концентрации меланина в волосе, то можно ожидать, что существует прямая зависимость радиационной чувствительности от обратного значения интенсивности сигнала меланина. На рис. 6

показана зависимость того, во сколько раз вырос ЭПР сигнал после облучения от обратного значения интенсивности исходного сигнала меланина. Прирост сигнала оценивался как разность интенсивности ЭПР сигнала после облучения и исходной интенсивности сигнала меланина. Характеристика, отложенная по оси ординат, может считаться мерой радиационной чувствительности, по оси абсцисс отложена мера «светлоты» волос.

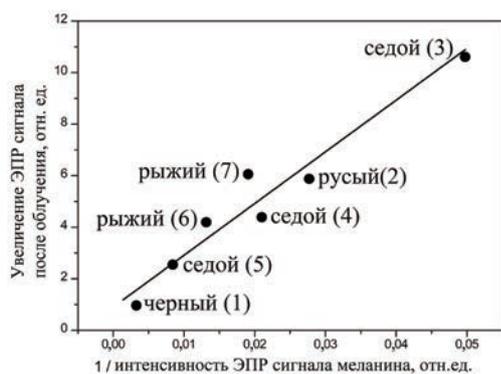


Рис. 6. Иллюстрация того, во сколько раз радиационно-индуцированный сигнал выше первоначального значения сигнала меланина в зависимости от обратного значения интенсивности сигнала меланина для волос различного цвета.

В скобках указаны номера образцов.

Fig. 6. An illustration of how many times the radiation-induced signal is higher than the initial value of the melanin signal, depending on the inverse value of the melanin signal intensity for hair of different colors.

Sample numbers are given in parentheses.

Как видно из рисунка, зависимость близка к линейной, $R=0,934$. Черные волосы обладают наименьшей радиационной чувствительностью. Максимальная чувствительность была получена для образцов седых волос (образец 3), однако необходимо заметить, что разброс значений чувствительности для седых волос очень высок, три значения располагаются близко к началу, в середине и в конце графика. Таким образом, можно сделать вывод, что радиационная чувствительность волоса обратно пропорциональна концентрации меланина в нем. Разброс точек, по всей видимости, вызван влиянием других факторов, оказывающих зависимость на

радиационную чувствительность, таких как влажность волоса, использование средств по уходу за волосами, возраст, пол и т.д. Однако, главенствующим фактором, влияющим на радиационную чувствительность, является все же цвет волос.

Влияние типа образцов волос на устойчивость меланинов к химической обработке

Ранее нами было проведено исследование, в котором было показано, что химическая обработка перекисью водорода оказывает различное влияние на необлученные образцы темных и светлых волос, причем эумеланин оказался менее устойчивым к воздействию H_2O_2 .

В данном исследовании шесть облученных образцов (черный, рыжий, два седых разной степени обесцвечивания и два рыжих) были подвержены химической обработке 6% раствором перекиси водорода (H_2O_2) с целью уменьшения сигнала меланина в спектре ЭПР. Сравнение спектров и интенсивностей ЭПР до и после химической обработки образцов показаны на рис. 7 и 8 соответственно. Перекись водорода обесцвечивает волос, то есть он становится менее пигментированным, а значит и интенсивность сигнала меланина образцов должна уменьшиться, что и подтверждают данные, показанные на рисунках.

Наиболее чувствительными к химической обработке оказались образцы русого и один из седых волос. Интенсивность ЭПР-сигнала данных образцов уменьшилась в 50,5 и 115,5 раз соответственно. Наименьшее изменение данного параметра наблюдается у образцов черного волоса и не до конца поседевшего волоса – в 1,2 и 1,3 раза, рыжие волосы показали средние результаты в этом исследовании – наблюдалось изменение интенсивности в 3,4 раза у каждого образца. Зависимость чувствительности меланина к химической обработке от окраса волоса для всех образцов является различной.

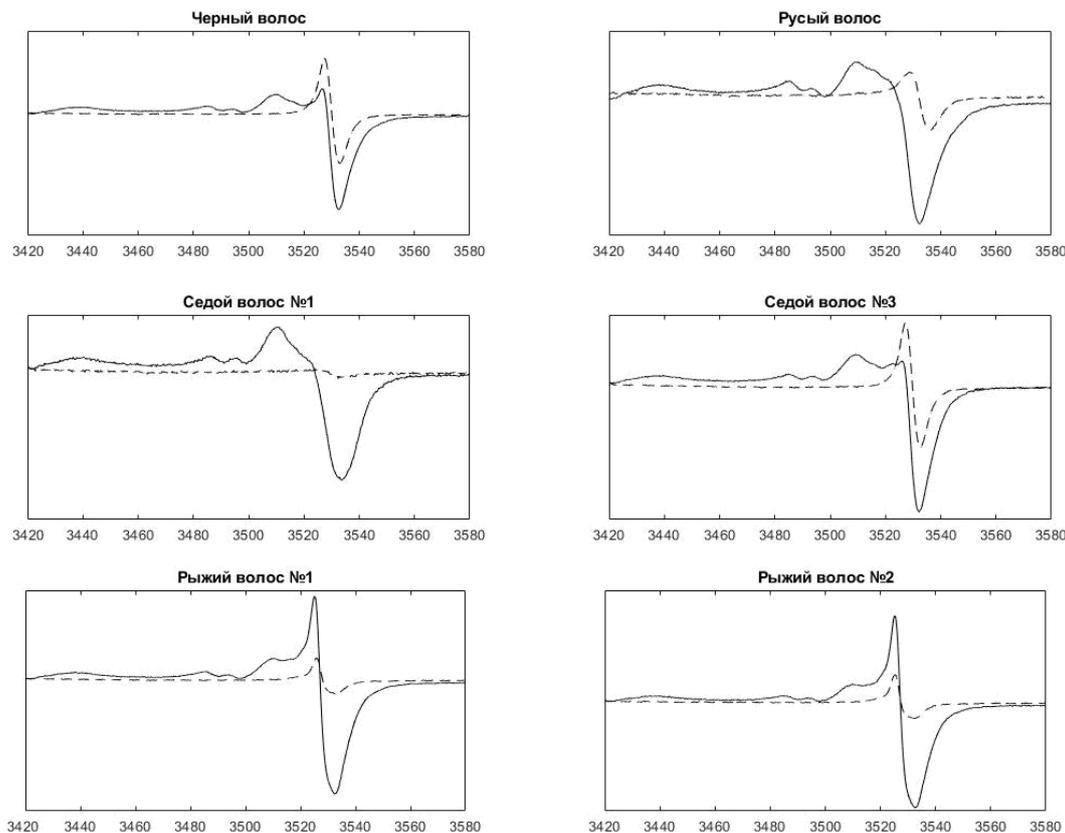


Рис. 7. ЭПР-сигналы исследуемых образцов до (сплошная линия) и после (пунктирная линия) химической обработки
Fig. 7. EPR signals of the studied samples before (solid line) and after (dotted line) chemical treatment

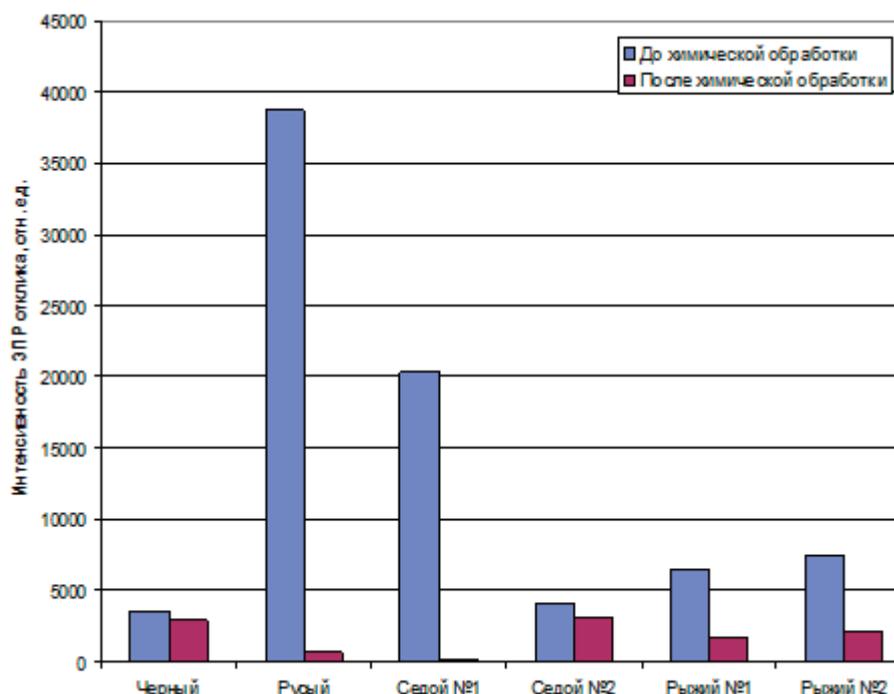


Рис. 8. Изменение интенсивности ЭПР-сигнала облученных волос. По горизонтали подписаны номера образцов
Fig. 8. Change in the intensity of the EPR signal of irradiated hair. Sample numbers are inscribed horizontally

Как уже было сказано выше, волос состоит из двух типов меланина. Так как облученные образцы светлых волос оказались наиболее восприимчивы к химической обработке, то можно сделать вывод о том, что феомеланин, подвергшийся ионизирующему излучению, становится менее устойчивым к перекиси водорода.

Заключение

Исследованы параметры ЭПР-сигнала человеческого волоса в зависимости от дозы ионизирующего излучения для волос различного цвета.

Показано, что радиационные характеристики человеческого волоса сильно зависят от его цветовой группы.

Конфликт интересов. Финансирование.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 11.310.19.2 по теме «Совершенствование обеспечения аварийной готовности и реагирования Южно-Уральского регионального медико-дозиметрического аварийного центра в случае радиационных аварий» (шифр «Реагирование-19»), финансируемого ФМБА России. ЭПР измерения частично выполнены в рамках государственного задания МИНОБРНАУКИ России (тема «Спин», № АААА-А18-118020290104-2).

Статья подготовлена с равным участием авторов.

15.03.2022.

23.04.2022.

Участие авторов.

Поступила:

Принята к публикации:

Conflict of interest.

Financing.

The author declare no conflict of interest.

The work was carried out within the framework of state contract No. 11.310.19.2 on the topic "Improving the provision of emergency preparedness and response of the South Ural Regional Medical and Dosimetric Emergency Center in the event of radiation accidents" (code "Response-19"), funded by the Federal Medical and Biological Agency of Russia. EPR measurements were partly carried out within the framework of the state order of the Ministry of Education and Science of Russia (topic "Spin", No. АААА-А18-118020290104-2).

Article was prepared with equal participation of the authors

15.03.2022.

23.04.2022.

Contribution.

Article received:

Accepted for publication:

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

- Иванов Д.В., Байtimiров Д.Р., Конев С.Ф., Аладова Е.Е., Василенко Е.К. Использование различных материалов для ЭПР дозиметрии в случаях аварийного облучения // Вопросы радиационной безопасности. 2018. № 3. С. 75-81
- Gordy W., Ard W.B., Shields H. // Proc. Nat. Acad. Sci. 1955. No. 41. P. 983-996. DOI: 10.1073/pnas.41.11.983.
- Чернова О.Ф., Целикова Т.Н. Атлас волос млекопитающих // Тонкая структура остевых волос и игл в сканирующем электронном микроскопе. М.: Товарищество научных изданий КМК. 2004.
- Goldstein B., Gibson J., Henderson R., et al. Biological Markers in Environmental Health Research // Environ. Health Persp. 1987. No. 74. P. 3-9. DOI: 10.1289/ehp.87743.
- Jaakkola M.S., Samet J.M. Occupational Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Health Risk Assessment. Environ // Health Persp. 1999. V.107, No. 6. P. 829-835. DOI: 10.1289/ehp.99107s6829.
- Klein J., Koren G. Hair Analysis—a Biological Marker for Passive Smoking in Pregnancy and Childhood // Hum. Exp. Toxicol. 1999. No. 18. P. 279-282. DOI: 10.1191/096032799678840048.
- Girod C., Staub C. Acetylcodeine as a Marker of Illicit Heroin in Human Hair: Method Validation and Results of a Pilot Study // J. Anal. Toxicol. 2001. No. 25. P. 106-111. DOI: 10.1093/jat/25.2.106.
- Cizdziel J.V., Gerstenberger S. Determination of Total Mercury in Human Hair and Animal Fur by Combustion Atomic Absorption Spectrometry // Talanta. 2004. No. 64. P. 918-921. DOI: 10.1016/j.talanta.2004.04.013.
- Revich B.A. Lead in Hair and Urine of Children and Adults from Industrialized Areas // Arch. Environ. Health. 1994;49:59-62. DOI: 10.1080/00039896.1994.9934416.
- Bustueva K.A., Revich B.A., Bezpalko L.E. Cadmium in the Environment of Three Russian Cities and in Human Hair and Urine // Arch. Environ. Health. 1994. No. 49. P. 284-288. DOI: 10.1080/00039896.1994.9937481.
- Daniel K.G., Harbach R.H., Guida W.C., Dou Q.P. Copper Storage Diseases: Menkes, Wilsons, and Cancer // Front. Biosci. 2004. No. 9. P. 2652-2662. DOI: 10.2741/1424.
- Di Donato P., Napolitano A. 1,4-Benzothiazines as Key Intermediates in the Biosynthesis of Red Hair Pigment Pheomelanins // Pigm. Cell Res. 2003. No. 16. P. 532-539. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2003.00085.x.
- Greco G., Panzella L., Verotta L., d'Ischia M., Napolitano A. Uncovering the Structure of Human Red Hair Pheomelanin: Benzothiazolylthiazinodihydroisoquinolines as Key Building Blocks // J. Nat. Prod. 2011. No. 74. P. 675-682. DOI: 10.1021/np100740n.
- Costin G.-E., Hearing V.J. Human Skin Pigmentation: Melanocytes Modulate Skin Color in Response to Stress // Faseb J. 2007. No. 21. P. 976-994. DOI: 10.1096/fj.06-6649rev.
- Sealy R.C., Hyde J.S., Felix C.C., Menon I.A., Prota G. Eumelanins and Pheomelanins: Characterization by Electron Spin Resonance Spectroscopy // Science. 1982. V.217, No. 4559. P. 545-547. DOI: 10.1126/science.6283638.
- Chikvaidze E., Khachatryan I. ESR Study of Photoinduced Free Radicals by Visible Light in Hair and the Effects of Ascorbic Acid (Vitamin C) // Int. J. Cosmet. Sci. 2011. No. 33. P. 322-327. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2010.00628.x.
- Şeyda Çolak, Turan Özbey. An ESR Study on Biological Dosimeters: Human Hair. Rad. Meas. 2011. V.46, No. 5. P. 465-472. DOI: /10.1016/j.radmeas.2010.12.002.
- Trevedi A., Greenstock C.L. Use of Sugars and Hair for ESR Emergency Dosimetry // Appl. Radiat. Isot. 1993. No. 44. P. 85-90. DOI: 10.1016/0969-8043(93)90201-k.
- Tepe Çam S., Polat M., Seyhan N. The Use of Human Hair as a Biodosimeter // Appl. Radiat. Isot. 2014. No. 94. P. 272-281. DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.08.021.
- Ivanov D.V., Baytimirov D.R., Konev S.F., Aladova Ye.Ye., Vasilenko Ye.K. Possibility of Various Materials to Be Used for EPR Dosimetry in Cases of Emergency Radiation Exposure. Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti = Journal of Radiation Safety Issues. 2018;3:75-81 (In Russ).
- Gordy W., Ard W.B., Shields H. Proc. Nat. Acad. Sci. 1955;41:983-996. DOI: 10.1073/pnas.41.11.983.
- Chernova O.F., Tselikova T.N. Atlas of Hair of Mammals. Tonkaya Struktura Ostevykh Volos i Igl v Skaniruyushchem Elektronnom Mikroskope = The Fine Structure of Guard Hairs and Needle in a Scanning Electron Microscope. Moscow, Tovarishchestvo Nauchnykh Izdaniy KMK Publ., 2004 (In Russ).
- Goldstein B., Gibson J., Henderson R., et al. Biological Markers in Environmental Health Research. Environ. Health Persp. 1987;74:3-9. DOI: 10.1289/ehp.87743.
- Jaakkola M.S., Samet J.M. Occupational Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Health Risk Assessment. Environ. Health Persp. 1999;107:6:829-835. DOI: 10.1289/ehp.99107s6829.
- Klein J., Koren G. Hair Analysis—a Biological Marker for Passive Smoking in Pregnancy and Childhood. Hum. Exp. Toxicol. 1999;18:279-282. DOI: 10.1191/096032799678840048.
- Girod C., Staub C. Acetylcodeine as a Marker of Illicit Heroin in Human Hair: Method Validation and Results of a Pilot Study. J. Anal. Toxicol. 2001;25:106-111. DOI: 10.1093/jat/25.2.106.
- Cizdziel J.V., Gerstenberger S. Determination of Total Mercury in Human Hair and Animal Fur by Combustion Atomic Absorption Spectrometry. Talanta. 2004;64:918-921. DOI: 10.1016/j.talanta.2004.04.013.
- Revich B.A. Lead in Hair and Urine of Children and Adults from Industrialized Areas. Arch. Environ. Health. 1994;49:59-62. DOI: 10.1080/00039896.1994.9934416.
- Bustueva K.A., Revich B.A., Bezpalko L.E. Cadmium in the Environment of Three Russian Cities and in Human Hair and Urine. Arch. Environ. Health. 1994;49:284-288. DOI: 10.1080/00039896.1994.9937481.
- Daniel K.G., Harbach R.H., Guida W.C., Dou Q.P. Copper Storage Diseases: Menkes, Wilsons, and Cancer. Front. Biosci. 2004;9:2652-2662. DOI: 10.2741/1424.
- Di Donato P., Napolitano A. 1,4-Benzothiazines as Key Intermediates in the Biosynthesis of Red Hair Pigment Pheomelanins. Pigm. Cell Res. 2003;16:532-539. DOI: 10.1034/j.1600-0749.2003.00085.x.
- Greco G., Panzella L., Verotta L., d'Ischia M., Napolitano A. Uncovering the Structure of Human Red Hair Pheomelanin: Benzothiazolylthiazinodihydroisoquinolines as Key Building Blocks. J. Nat. Prod. 2011;74:675-682. DOI: 10.1021/np100740n.
- Costin G.-E., Hearing V.J. Human Skin Pigmentation: Melanocytes Modulate Skin Color in Response to Stress. FASEB J. 2007;21:976-994. DOI: 10.1096/fj.06-6649rev.
- Sealy R.C., Hyde J.S., Felix C.C., Menon I.A., Prota G. Eumelanins and Pheomelanins: Characterization by Electron Spin Resonance Spectroscopy. Science. 1982;217:4559:545-547. DOI: 10.1126/science.6283638.
- Chikvaidze E., Khachatryan I. ESR Study of Photoinduced Free Radicals by Visible Light in Hair and the Effects of Ascorbic Acid (Vitamin C). Int. J. Cosmet. Sci. 2011;33:322-327. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2010.00628.x.
- Şeyda Çolak, Turan Özbey. An ESR Study on Biological Dosimeters: Human Hair. Rad. Meas. 2011;46:5:465-472. DOI: /10.1016/j.radmeas.2010.12.002.
- Trevedi A., Greenstock C.L. Use of Sugars and Hair for ESR Emergency Dosimetry. Appl. Radiat. Isot. 1993;44:85-90. DOI: 10.1016/0969-8043(93)90201-k.
- Tepe Çam S., Polat M., Seyhan N. The Use of Human Hair as a Biodosimeter. Appl. Radiat. Isot. 2014;94:272-281. DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.08.021.

Ж.В. Шейх^{1,2}, Э.В. Николаев¹, Я.Р. Газарян¹, Т.Д. Сафонова¹, Е.В. Захарова^{1,2}

СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА С УМЕРЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК И ТОРПИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛЁГОЧНОГО ПРОЦЕССА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Контактное лицо: Шейх Жанна Владимировна; E-mail: zhanna.sheikh@mail.ru

РЕФЕРАТ

Синдром Гудпасчера – редкий системный васкулит с иммунокомплексным поражением мелких сосудов, протекающий с легочно-почечным синдромом. В основе заболевания лежит повреждение базальных мембран клубочков почек и альвеол легких антителами к не-коллагеновому домену $\alpha 3$ цепи коллагена IV типа. Поражение почек в большинстве случаев протекает в виде быстро прогрессирующего гломерулонефрита (морфологически – экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями), в половине случаев поражение почек сопровождается лёгочным кровотечением. Описаны примеры атипичного клинического течения этого заболевания. Представлен клинический случай атипичного течения синдрома Гудпасчера с нехарактерным умеренным поражением почек и лёгких. Основными КТ-проявлениями в лёгких были множественные мелкие центрилобулярные очаги по типу «матового стекла». Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что обнаружение при КТ диссеминированного процесса в лёгких в сочетании с умеренным поражением почек и высоким титром антител к гломерулярной базальной мембране является основанием для постановки диагноза синдрома Гудпасчера.

Ключевые слова: синдром Гудпасчера, гломерулонефрит, компьютерная томография, клинический случай

Для цитирования: Шейх Ж.В., Николаев Э.В., Газарян Я.Р., Сафонова Т.Д., Захарова Е.В. Синдром Гудпасчера с умеренным поражением почек и торпидным течением лёгочного процесса: клинический случай. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 96–100. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-96-100

Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease with Mild Kidney Failure and Without Progression of Lung Pathology: Case Report

Sheikh Zh.V.^{1,2}, Nikolaev E.V.¹, Gazaryan Ya.R.¹, Safonova T.D.¹, Zakharova E.V.^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continued Professional Education, Moscow, Russia.

² S.P. Botkin's City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Contact person: Zhanna V. Sheikh; E-mail: zhanna.sheikh@mail.ru

ABSTRACT

Anti-GBM antibody disease (Goodpasture syndrome) is a rare immunocomplex vasculitis, affecting small vessels, and characterized by rapidly progressive glomerulonephritis and alveolitis. Causative mechanism is defined by the hyperproduction of autoantibodies against the $\alpha 3$ -chain of type IV collagen (Goodpasture antigen) with immune complex formation on the glomerular and alveolar basement membrane. Typically patients with anti-GBM antibody disease present with rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis, more than in half of cases associated with alveolar hemorrhage. Cases of Anti-GBM antibody disease with atypical clinical presentation have been reported. We report a case of atypical clinical presentation anti-GBM antibody disease with mild renal damage and slow progression of pulmonary involvement. Main CT signs were multiple centrilobular ground glass nodules.

This case report demonstrates that CT with disseminated pulmonary process associated with even mild kidney involvement in patients with high anti-GBM antibodies titers gives a clue to the diagnosis of anti-GBM antibody disease.

Keywords: Goodpasture syndrome, anti-GBM antibody disease, glomerulonephritis, computed tomography, case report.

For citation: Sheikh ZhV, Nikolaev EV, Gazaryan YaR, Safonova TD, Zakharova EV. Anti-glomerular basement membrane antibody disease with mild kidney failure and without progression of lung pathology: case report. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):96-100. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-96-100

Введение

Синдром Гудпасчера – редко встречающийся иммунокомплексный системный васкулит с поражением мелких сосудов, протекающий с легочно-почечным синдромом. В основе заболевания лежит повреждение базальных мембран капилляров клубочков почек и легочных альвеол антителами к не-коллагеновому домену $\alpha 3$ цепи коллагена IV типа (антигену Гудпасчера) [1]. Антитела к антигену Гудпасчера обладают сродством к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) и альвеолярной базальной мембране, из-за чего возможно сочетание острого некротизирующего

гломерулонефрита с альвеолитом и лёгочным кровотечением [2]. При классическом течении поражение почек при синдроме Гудпасчера проявляется в виде быстро прогрессирующего гломерулонефрита (морфологически – экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями) [3], в подавляющем большинстве случаев с тяжелым, требующим диализного лечения нарушением функции почек, не всегда отвечающим на иммуносупрессивную терапию и плазмаобмены. Стандартом верификации диагноза является обнаружение антител к ГБМ в сыворотке крови и/или проведение биопсии почки с обнаружением при световой мик-

роскопии экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями, а при иммунофлюоресцентном исследовании – линейных отложений иммуноглобулина G [2].

Были описаны случаи атипичного течения синдрома Гудпасчера с умеренным поражением почек (уровень креатинина в сыворотке крови <300 мкмоль/л) у пациентов с антителами к ГБМ [4].

Нами представлен случай синдрома Гудпасчера с высоким титром антител к ГБМ в сыворотке крови, умеренным снижением функции почек и торпидным течением лёгочного процесса у подростка 15 лет.

Клинический случай

Пациентка А., 15 лет, госпитализирована в 24-е нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина 24.10.2016 г.

Жалобы при поступлении на выраженную общую слабость, одышку, отхождение мокроты с примесью крови.

Анамнез заболевания: заболела остро в мае 2016 года, когда после перенесенного ОРВИ появился сухой кашель, одышка, слабость. Через 2 недели после начала заболевания присоединилось кровохарканье в виде примеси крови в отделяемой мокроте. Был диагностирован острый бронхит и назначена антибиотикотерапия амоксициллином с клавулоновой кислотой в течение 7 дней, без эффекта. Симптомы нарастали, появилась лихорадка, усилились одышка и слабость. 20.06.2016 г. была госпитализирована в терапевтический стационар (находилась в Болгарии), где была диагностирована двусторонняя пневмония. Проводилась антибактериальная терапия (препарат уточнить не удалось), температура нормализовалась, однако оставался сухой кашель со свистящими хрипами. Выписана 30.06.2016 г., по возвращении в Россию возобновились лихорадка, кашель, одышка. 20.07.2016 г. была госпитализирована в инфекционную больницу, где были обнаружены эритроцитурия и рентгенологическая картина диффузного бронхита. Сохранялись сухой кашель и боль в грудной клетке при кашле. Получала цефтриаксон, азитромицин, отхаркивающие средства. 22.07.2016 г. переведена в ЦКБ №6 в состоянии средней тяжести. Аускультативно выявлялось жёсткое дыхание, с влажными мелкопузырчатыми хрипами в месте проекции нижних долей лёгких. Мокрота на КУМ отрицательна. Получала терапию АЦЦ, кларитромицин, метрогил, без эффекта. В ЦКБ №6 была выполнена КТ органов грудной клетки, при которой отмечалась картина диссеминированного процесса в обоих лёгких.

Был заподозрен туберкулёз лёгких, пациентка переведена в ТЛПО №1. При обследовании общий анализ крови (ОАК) без особенностей. При общем анализе мочи (ОАМ) обнаружены протеинурия (белок в моче 0,2 г/л, суточный белок в моче 0,247 г/сутки), микрогематурия (30-70 изменённых эритроцитов в поле зрения, 22000 в 1 мл по Нечипоренко) при отсутствии лейкоцитурии (лейкоциты 1540 в 1 мл). Анализы крови на T-spot ТБ от 04.08.16 и 04.10.16 отрицательные. Фибробронхоскопия (ФБС) от 04.08.16 без патологии. ФБС от 13.10.16 г.: на стенках нижней трети трахеи и крупных бронхов обоих лёгких суковичное отделяемое. В бронхоальвеолярном лаваже из S 2 правого лёгкого обнаружено множество эритроцитов, эритро- и сидерофаги, липофаги. При чрезбронхиальной биопсии лёгких через Б 4, 5 правого лёгкого на фоне эритроцитов было выявлено незначительное количество макрофагов с включениями гемосидерина, тучные клетки, скопления бокаловидных клеток, участки фиброза. Гистологическая картина отёка межальвеолярных перегородок, скудного серозного и фибринозного экссудата в отдельных альвеолах с очаговой лимфоидной инфильтрацией. КУМ не обнаружены. Признаков гранулематозного воспаления, опухолевого процесса выявлено

не было. КТ органов грудной клетки от 08.08.16, 31.08.16, 30.09.16: двусторонняя тотальная диссеминация в виде множественных центрилобулярных очаговых уплотнений по типу «магового стекла». В субплевральных отделах визуализируются многочисленные линейные уплотнения. Повысилась пневматизация лёгочной ткани при сохранении центрилобулярной диссеминации с уменьшением выраженности линейных уплотнений. Получала противотуберкулёзную терапию с 29.07.2016 г.: изониазид, рифампицин, пиразинамид, канамицин в/м 1 месяц. Изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол 1 месяц.

Диагноз лёгочного туберкулёза не был подтверждён. В связи с наличием эритроцитурии у пациентки с диссеминированными изменениями в лёгких диагностирован легочно-почечный синдром, обсуждался диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита, исследованы АНЦА – в пределах нормы. Консультирована нефрологом ГКБ им. С.П. Боткина, заподозрен синдром Гудпасчера. Рекомендовано исследование сыворотки крови на антитела к ГБМ – выявлены в титре 136,6 ед/мл (норма 0–20). Подтвержден диагноз синдрома Гудпасчера, в связи с чем пациентка была госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина.

Объективный статус при поступлении: состояние средней тяжести. Перкуторно над лёгкими ясный лёгочный звук. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. АД 110/70 мм рт.ст. Диурез адекватный. Моча светлая.

Данные лабораторного обследования:

ОАК от 24.10.2016 г.: лейкоциты $8,7 \cdot 10^9/\text{л}$, эр. $4,27 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нб 110 г/л. Биохимический анализ крови от 25.10.16: креатинин 82 мкмоль/л. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 14000/мл, эритроциты 198000/л. Анализ мокроты от 01.11.16: мокрота слизисто-гнояная, лейкоцитов много, единичные эритроциты.

С момента поступления начата «пульс»-терапия метилпреднизолоном, проведен «пульс» циклофосфамида. Через 2 дня - 26.10.2016 г. кровохарканье прекратилось, одышка уменьшилась, оставался только сухой кашель. Иммуносупрессивная терапия продолжена метилпреднизолоном внутрь.

Рентгенография органов грудной клетки от 26.10.2016 г.: лёгочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Лёгочный рисунок несколько усилен за счёт сосудистого компонента. Корни структурны. Сердце и крупные сосуды без особенностей.

Компьютерная томография от 26.10.2016 г.: в лёгочной ткани с обеих сторон определяется диффузное усиление лёгочного рисунка за счёт мелкоочаговой центрилобулярной диссеминации, стенки бронхов уплотнены. В S 4 правого лёгкого и S 8 левого лёгкого визуализируются участки линейной тяжистости с плевропульмональными спайками. Трахея и бронхи до уровня субсегментарных прослеживаются на всём протяжении, стенки бронхов уплотнены, просветы воздушны. Органы средостения и корни лёгких структурны. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Диафрагма обычно расположена, свободной жидкости в плевральных полостях нет. Листки перикарда тонкие. Периферические лимфатические узлы в диапазоне сканирования не увеличены. Костно-деструктивных изменений не выявлено.

Заключение: мелкоочаговая диссеминация лёгких, линейный пневмоплеврофиброз средней доли правого лёгкого и нижней доли левого лёгкого. (Рис. 1).

На фоне проводимого лечения с 02.11.2016 г. появился кашель с необильной мокротой без примеси крови. Одышки не было, однако отмечена отрицательная аускультативная динамика – присоединились крепитирующие хрипы, проводящиеся в базальных отделах до уровня лопаток, такие же хрипы выслушивались по передней поверхности в нижних отделах лёгких.

КТ органов грудной клетки от 02.11.2016 г.: По сравнению с КТ от 26.10.2016 г. отмечается отрицательная динамика в виде появления в S 10 левого лёгкого участка уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» с симптомом «воздушной бронхографии». В лёгочной ткани с обеих сторон отмечается усиление диффузной мелкоочаговой центрилобулярной диссеминации. В S 4 правого лёгкого в области фиброзного тяжа отмечается появление участка уплотнения вытянутой формы по типу инфильтрации. В S 8 левого лёгкого отмечается появление участков уплотнения неправильной формы и «матового стекла». Трахея и бронхи до уровня субсегментарных прослеживаются на всём протяжении, стенки бронхов уплотнены, просветы воздушны. Органы средостения и корни лёгких структурны. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Диафрагма обычно расположена, свободной жидкости в плевральных полостях нет. Листки перикарда тонкие. Периферические лимфатические узлы в диапазоне сканирования не увеличены. Костно-деструктивных изменений не выявлено.

Заключение: мелкоочаговая диссеминация лёгких, которую следует дифференцировать между проявлениями васкулита и бронхогенной инфекции, правосторонняя среднедолевая и левосторонняя нижнедолевая пневмония (рис. 2).

Проводилась антибактериальная терапия, на фоне чего кашель уменьшился, аускультативная картина в лёгких с положительной динамикой. Лабораторные данные – без существенной динамики.



Рис. 1. КТ органов грудной клетки в аксиальной проекции от 26.10.2016 г.: a, b, c – мелкоочаговая диссеминация лёгких.

Линейный пневмофиброз средней доли правого лёгкого и нижней доли левого лёгкого (b,c)

Fig. 1. CT scan of the chest organs in the axial projection on October 26, 2016: a, b, c – small-focal dissemination of the lungs.

Linear pneumofibrosis of the middle lobe of the right lung and lower lobe of the left lung (b,c)



Рис. 2. КТ органов грудной клетки в аксиальной проекции от 02.11.2016 г.: a, b, c – мелкоочаговая диссеминация лёгких, которую следует дифференцировать между проявлениями васкулита и бронхогенной инфекции. Правосторонняя среднедолевая и левосторонняя нижнедолевая пневмония (c)

Fig. 2. CT scan of the chest in the axial projection from 02.11.2016: a, b, c – small-focal dissemination of the lungs, which should be differentiated between manifestations of vasculitis and bronchogenic infection. Right-sided middle lobe and left-sided lower lobe pneumonia (c)

manifetations of vasculitis and bronchogenic infection. Right-sided middle lobe and left-sided lower lobe pneumonia (c)



Рис. 3. КТ органов грудной клетки в аксиальной проекции от 08.11.2016 г.: a, b, c – частичная регрессия диффузной мелкоочаговой центрилобулярной диссеминации обоих лёгких как проявления васкулита. Правосторонняя среднедолевая и левосторонняя нижнедолевая пневмония в фазе обратного развития. Линейный пневмофиброз средней доли правого лёгкого (b,c)

Fig. 3. CT scan of the chest organs in the axial projection from 08.11.2016: a, b, c – partial regression of diffuse small-focal centrilobular dissemination of both lungs as a manifestation of vasculitis. Right-sided middle lobe and left-sided lower lobe pneumonia in the phase of reverse development.

Linear pneumofibrosis of the middle lobe of the right lung (b,c)

Проведённое лечение: в/в: метилпреднизолон 500 мг №2, 25-26.10.2016 г., циклофосфан 400 мг 26.10.2016 г.; в/м: цефотаксим; внутрь: метилпреднизолон 48 мг в сутки с 27.10.2016 г., ципрофлоксацин, флуконазол, фромилит, мукалтин, лазолван, омез, альмагель.

Обсуждение

Синдром Гудпасчера – редкое заболевание с оцениваемой частотой 0,5–1 случаев на миллион населения [4,5]. Частота встречаемости заболевания среди детского и молодого населения значительно ниже, с пиками заболеваемости в тридцатилетнем возрасте, преимущественно у мальчиков. В старшем возрасте частота заболеваемости одинакова у лиц обоего пола [6,7]. В представленном случае описан синдром Гудпасчера в нетипичной половозрастной группе (у 15-летней девушки).

Основным проявлением синдрома Гудпасчера выступает быстро прогрессирующий гломерулонефрит выраженной гематурией, протеинурией и тяжелым нарушением функции почек, во многих случаях сочетающийся с поражением легких с кровохарканьем, легочными кровотечениями и дыхательной недостаточностью [2]. У пациентов с синдромом Гудпасчера в большинстве случаев наблюдается также выраженная анемия, обусловленная легочными кровотечениями или оккультной кровопотерей, а также почечной недостаточностью [11].

В литературе встречаются описания клинических случаев с атипичным течением синдрома Гудпасчера с сохранной функцией почек или с умеренным её снижением, с уровнем креатинина в сыворотке крови менее 300 мкмоль/л [5,8]. Настоящий клинический случай вызывает интерес тремя особенностями: 1) нехарактерное для синдрома Гудпасчера умеренное поражение почек без нарушения их функции; 2) медленное развитие лёгочной патологии; легкая степень анемии.

Рентгенологическим признаком синдрома Гудпасчера являются диффузные сливающиеся участки снижения воздушности лёгочной ткани по типу «матового стекла» или участки преимущественно симметрично поражающие оба лёгких в прикорневой области [9,10]. При рентгенологическом исследовании возможно отсутствие симптомов, даже при наличии кровохарканья [11,12]. Консолидация обычно разрешается через 2 дня, заменяясь линейными затемнениями, и рентгенологические признаки полностью исчезают в течение 2 недель, кроме случаев с рекуррентными кровотечениями, при которых ретикулярные изменения персистируют и представляют собой пневмофиброз [11–15]. В настоящем клиническом случае синдром Гудпасчера протекал с умеренным поражением почек, с уровнем креатинина при поступлении 82 мкмоль/л; с медленно прогрессирующим процессом в лёгких, без видимой патологии при традиционной рентгенографии органов грудной клетки и кровохарканьем в виде единичных эритроцитов в мокроте. Также из анамнеза известны результаты биопсии лёгких, что является редким диагностическим методом для данного заболевания. Цитологически были обнаружены эритроциты, макрофаги с включениями гемосидерина; гистологическая картина отёка межальвеолярных перегородок, что соответствует литературным данным [16].

По данным литературы КТ картина в острую фазу при синдроме Гудпасчера, как правило, представлена диффузными сливающимися участками «матового стекла» или консолидацией, симметрично поражающими оба лёгких в прикорневой области, обычно не затрагивая субплевральные области и верхушек лёгких [11–13]. В течение 2–7 дней возможно образование ретикулярных диффузных изменений лёгочной ткани и уплотнение междольковых перегородок за счёт отложений гемосидерина в альвеолах, так называемый симптом «булыжной

мостовой» [12, 14]. В подострой фазе развития или при умеренном течении возможно обнаружение мелких узелковых уплотнений без предпочтительной локализации [17–18]. В отличие от характерных КТ признаков описанный клинический случай представлен диффузной слабо выраженной очаговой центрилобулярной диссеминацией в лёгочной ткани, которая уменьшилась на фоне проводимой гормонотерапии.

Стандартом верификации диагноза является обнаружение антител к ГБМ в сыворотке крови и/или проведение биопсии почки с обнаружением при световой микроскопии экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями, а при иммунофлюоресцентном исследовании – линейных отложений иммуноглобулина G [2]. Пациентке было проведено иммунологическое обследование, при котором был обнаружен уровень антител к ГБМ 133,6 ед/мл, в шесть раз превышающий нормальные значения (0–20 ед/мл). Биопсия почки не выполнялась в связи с очевидностью диагноза – сочетание легочно-почечного синдрома с крайне высокими титрами антител к ГБМ.

Общепринятым стандартом терапии при классическом течении синдрома Гудпасчера является проведение процедур плазмаобмена (3 процедуры в неделю) до нормализации титра антител к ГБМ в крови и прекращения кровохарканья в сочетании с иммуносупрессивной терапией комбинацией преднизолона и циклофосфамида [16]. Пациентка получала лечение комбинацией метилпреднизолона и циклофосфамида, от проведения плазмаобменов было решено воздержаться в связи с отсутствием тяжелых клинических проявлений. Терапия была эффективна, кровохарканье прекратилось уже после первого пульсового введения метилпреднизолона. Отрицательная аускультативная динамика на фоне дальнейшего лечения потребовала проведения повторной КТ грудной клетки, результаты которой были интерпретированы как присоединение левосторонней нижнедолевой пневмонии. Была проведена коррекция антибиотикотерапии, отложено повторное введение циклофосфамида, пневмония разрешилась.

После выписки пациентка продолжала лечение в педиатрической клинике комбинацией метилпреднизолона и циклофосфамида (суммарно 6400 мг в течение полугода), достигнута полная ремиссия заболевания, функция почек остается сохранной, анемия компенсирована, анализы мочи без патологии. Введения циклофосфамида прекращены, продолжается терапия метилпреднизолоном внутрь с постепенным снижением дозы, что согласуется с общепринятой тактикой.

По данным литературы пациенты, впервые поступившие с уровнем креатинина в сыворотке крови менее 500 мкмоль/л, имеют 100% шанс выживаемости и 95% шанс сохранения почечной функции в течение года. Можно предположить, что наша пациентка имеет благоприятный прогноз, принимая во внимание, что при поступлении уровень креатинина у неё был равен 82 мкмоль/л [19] и обнаруженные при КТ изменения подверглись обратному развитию на фоне проводимой специфической терапии.

Заключение

КТ является высокоинформативным методом лучевой диагностики в оценке объёма поражения лёгочной ткани при синдроме Гудпасчера, даже при слабо выраженном поражении, позволяя визуализировать практически все элементы лёгочного рисунка, и в сочетании с клинолабораторными данными точно и своевременно установить характер поражения лёгких при синдроме Гудпасчера. КТ также позволяет с высокой точностью определить сопутствующую патологию в легких, определяя выбор адекватной лечебной тактики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Jennette J.C., Nickleleit V. Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis and Goodpasture Syndrome. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Eds. Jennette J.C., Silva F.G., Olson J.L., et al. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015. P. 657–684.
- Pusey C.D. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Kidney Int.* 2003;64:1535–1550.
- Fischer E.G., Lager D.J. Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis: a Morphologic Study of 80 Cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006;125:445–450.
- Silvarino R., Noboa O., Cervera R. Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014;16:727–732.
- Salama A.D., Levy J.B., Lightstone L., Pusey C.D. Goodpasture's Disease. *Lancet.* 2001;358:917–920.
- Nagano, et al. Case Report: Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease with Normal Renal Function. *BMC Nephrology.* 2015;16:185.
- Savage C.O., Pusey C.D., Bowman C., Rees A.J., Lockwood C.M. Antiglomerular Basement Membrane Antibody Mediated Disease in the British Isles 1980-4. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1986;292:301-304.
- Cui Z., Zhao M.H., Singh A.K., Wang H.Y. Antiglomerular Basement Membrane Disease with Normal Renal Function. *Kidney Int.* 2007;72:1403–1408.
- Bowley N.B., Steiner R.E., Chin W.S. The Chest X-Ray in Antiglomerular Basement Membrane Antibody Disease (Goodpasture's Syndrome). *Clin. Radiol.* 1979;30:419-429.
- Sheikh Zh.V., Zakharova Ye.V., Dunayev A.P. Sistemnyye Vaskulity: Vozmozhnosti Sovremennoy Meditsinskoj Vizualizatsii = Systemic Vasculitis: the Possibilities of Modern Medical Imaging. Moscow, Kraft+ Publ., 2019. 172 p. (In Russ.) [Шейх Ж.В., Захарова Е.В., Дунаев А.П. Системные васкулиты: возможности современной медицинской визуализации. М: Крафт+, 2019. 170 с.].
- Brant W.E., Helms C.A. *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN:0781765188.
- Collard H.R., Schwarz M.I. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Clin. Chest Med.* 2004;25:583–592.
- Hansell D.M. Small-Vessel Diseases of the Lung: CT-Pathologic Correlates. *Radiology.* 2002;225;3:639-653. DOI: 10.1148/radiol.2253011490.
- Sheikh Zh.W., Safonova T.D. Computed Tomography for the Diagnosis of Pulmonary Lesions in Patients with Systemic Vasculitis. *Prakticheskaya pulmonologiya.* 2019;2:69-74 (In Russ.) [Шейх Ж.В., Сафонова Т.Д. Компьютерная томография в диагностике легочных поражений при системных васкулитах // Практическая пульмонология. 2019. № 2. С. 69-74].
- Primack S.L., Miller R.R., Müller N.L. Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1995;164;2:295-300.
- Foster, Mary H., Basement Membranes and Autoimmune Diseases. *Matrix Biology.* 2017;57-58:149-168. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.07.008.
- Specks U. Diffuse Alveolar Hemorrhage Syndromes. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001;13:12–17.
- Reiser M.F. *Multislice CT*. Springer Verlag, 2010. ISBN: 3642069681.
- Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J., Pusey C.D. Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression. *Ann. Intern. Med.* 2001;134:1033–1042.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 28.03.2022. Принята к публикации: 23.05.2022.

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: 28.03.2022. Accepted for publication: 23.05.2022

А.В. Иванченко,^{1,2} В.А. Башарин,² И.С. Драчев,¹ А.Б. Селезнев,¹ А.Ю.Бушманов³
К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ
ПРИ ОБЛУЧЕНИИ В НЕПОРАЖАЮЩИХ ДОЗАХ:
ВОЗМОЖНО, НЕОБХОДИМО?

СООБЩЕНИЕ 2.
ОБЗОР ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ
ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург.

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Контактное лицо: Иванченко Александр Викторович, ivanchenko2@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Обзор и систематизация современных представлений о механизмах развития эффектов ионизирующих излучений в средних дозах на живой организм для оценки необходимости и возможности применения фармакологических средств, пригодных для целей модификации радиационных эффектов, о методах исследований в эксперименте; побуждение к дискуссии по рассматриваемому вопросу.

Результаты: Рассмотрены и систематизированы современные представления о генезе радиационных эффектов от облучения в средних дозах диапазона 0,2–1 Гр как предмета модификации противолучевыми средствами.

Выводы: Системность современных знаний о генезе радиационных эффектов от низкоэнергетического облучения в средних дозах диапазона 0,2–1 Гр, неоднородности и смешения механизмов может рассматриваться как основа для применения противолучевых средств, обладающих разными свойствами и направленными на мишенное (прямое) и немишенное (косвенное) действие излучений. Одной из проблем применения противолучевых средств (ПЛС) и прогнозирования их радиозащитной эффективности для рассматриваемого диапазона доз является слабая разработанность методов установления корреляций между показателями повышенной радиорезистентности (без облучения) с собственно противолучевым эффектом.

Ключевые слова: облучение, средние дозы, патогенез последствий, методы оценки в эксперименте, противолучевые средства, дискуссионность применения

Для цитирования: Иванченко А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю. К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 2. Обзор патогенетических направлений применения противолучевых средств в эксперименте. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 101–112. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-101-112

To the Question About Pharmacological Protection During Irradiation
In Non-infecting Doses: Maybe, Necessary?

Communication 2.

Review of Pathogenetic Aspects and Methods for Assessing the Efficiency
of Anti-Radiation Agents in Experiment

A.V.Ivanchenko,¹ V.A.Basharin,² I.S.Drachev,¹ A.B.Seleznev,¹ A.Yu.Bushmanov³

¹Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia.

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

³A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexander Viktorovich Ivanchenko, e-mail: ivanchenko2@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Review and systematization of modern ideas about the mechanisms of the development of the effects of ionizing radiation in medium doses on a living organism in order to assess the need and possibility of using pharmaceutical agents suitable for modification purposes, about research methods in experiment; stimulation of discussion on the issue under consideration.

Results: the current understanding of the genesis of radiation effects from irradiation at medium doses in the range of 0.2-1 Gy as a subject of modification with antiradiation agents is considered.

Conclusions: The systematic nature of modern knowledge about the genesis of radiation effects from low-power irradiation in medium doses of the range 0.2-1 Gy, heterogeneity and mixing of mechanisms can be considered as a basis for the use of antiradiation agents with different properties and aimed at target (direct) and non-target (indirect)) the effect of radiation. One of the problems of using and predicting the radioprotective efficiency of the PLC is the poor development of methods for establishing correlations between the indicators of increased radioresistance (without irradiation) with the actual antiradiation effect.

Keywords: irradiation, average doses, pathogenesis of consequences, methods of assessment in experiment, antiradiation agents, disputability of use

For citation: Ivanchenko AV, Basharin VA, Drachev IS, Seleznev AB, Bushmanov AY. To the Question About Pharmacological Protection During Irradiation In Non-infecting Doses: Maybe, Necessary? Communication 2. Review of Pathogenetic Aspects and Methods for Assessing the Efficiency of Anti-Radiation Agents in Experiment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):101-112. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-101-112

Введение

В первом Сообщении [1] нами сделано заключение о необходимости применения противолучевых средств (ПЛС) в условиях кратковременного и/или протяженного облучения с низкой мощностью дозы в диапазоне доз 0,2–1 Гр. Основанием для этого является возможность такого облучения, настроенность требований системы радиационной безопасности на консерватизм и ограничение доз, реальность детерминированных эффектов при превышении пределов поглощенных доз (отчасти преморбидного или доклинического уровня, с выраженными психогенными реакциями – компонентами итогового состояния), реальность случаев формирования симптомокомплекса острых лучевых поражений легкой степени с симптоматикой, требующей коррекции в ранние сроки, возможность стохастических эффектов сверх спонтанных (хотя и с незначительной частотой), значимость нерадиоогенных эффектов при воздействии ионизирующих излучений, в основном как последствий психоэмоционального стресса. Выдвинуто положение о том, что целевое применение противолучевых средств участниками ликвидации последствий радиационных аварий (ЛПА) может рассматриваться как фактор, обеспечивающий не только радиомодифицирующий эффект, но и «нерадиологический эффект» (связанный с психогенными последствиями).

Настоящее Сообщение (второе) по сути обозначает «переход» от оценки необходимости применения к оценке возможности радиомодифицирующего действия ПЛС на основе данных экспериментов, исходя из механизмов развития эффектов облучения, определяющих соответствующие фармакологические свойства предлагаемых/исследуемых лекарственных и иных средств, методов моделирования и оценки эффектов средних доз.

В последующих сообщениях будут рассмотрены научные публикации, относящиеся к систематике, опыту изучения противолучевых средств, перспектив их применения, к фармако-

логическим, фармацевтическим, медико-правовым, этическим и экономическим аспектам внедрения, применения и итоговым оценкам, основанным на комплексном учете всех видимых аспектов проблемы. Конечной целью обзоров является формирование предпосылок к ответу на вопрос, выведенный в заголовке серии наших сообщений, в практическом отношении – к основаниям для принятия решений при планировании защиты, включая исследования и разработки, производство и т.д.

Генез радиационных эффектов облучения в средних дозах как объект влияния противолучевых средств

После 2007 г. в мировом научном сообществе произошли изменения (обновления) оценок пороговых доз для повреждения тканей (после острого, фракционированного и протяженного облучения). Констатируется, что сам факт облучения в малых (*термин цитирован по источнику*) дозах *несомненно* вызывает отклики организма на разных уровнях иерархии, и что эти отклики могут быть биоиндикаторами воздействия [2-4]. Внесены изменения в терминологию, детерминированные эффекты обозначаются как *тканевые реакции*, поскольку некоторые из этих эффектов определяются не только во время облучения, но могут модифицироваться и после него [2]. Появились эпидемиологические данные, указывающие на возможность эффектов с поздней манифестацией при более низких порогах доз, чем предполагалось ранее.

Однако не все отклики являются одинаково значимыми для дальнейшей жизни облученного организма, что определяется разными механизмами их развития и, наверное, по-разному же влияет на необходимость их предупреждения или коррекции.

Рассмотрим основные звенья генеза последствий по схеме (рис. 1), составленной на основе материалов обобщений Европейского комитета по радиационному риску (2004) [5].



Рис. 1. Систематика эффектов облучения в малых дозах (по материалам [5])
 Fig. 1. Systematics of the effects of low-dose irradiation (based on materials [5])

По-видимому, каждый блок схемы может означать «точку приложения» противолучевого средства, выбираемого для профилактики или текущего применения в процессе длительного облучения.

Рассмотрение «точек приложения» целесообразно осуществлять в контексте режимов облучения, которые могут быть, в общем, в вариантах кратковременного, протяженного непрерывного или протяженного фракционированного (повторного), и соответственно фазам радиационной аварии – ранней, промежуточной и восстановительной [6]. Возможные соотношения фаз облучения и эффектов представлены схематично на рис. 2.

Гипотетически часть дозы в начале цикла облучения дает эффект гормезиса (при самых низких дозах увеличивается эффективность процесса репарации, индуцированного облучением) [7]. Происходит и адаптивная реакция клеток к острому или низкоинтенсивному воздействию ионизирующих излучений (ИИ) с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) [8,9]. Срочный этап адаптации определяется естественным уровнем антиоксидантов, физиологическими резервами функциональных клеток, долговременный этап – регенерационными и компенсаторными процессами [10].

Основные механизмы адаптивного ответа клеток обусловлены стимуляцией систем репарации повреждений ДНК [11]; индукцией синтеза новых белков (эффект экспрессии генов опосредован через протеинкиназу С и ядерный фактор κВ (транскрипционный фактор NF – κB) [12,13] в клетках критических органов), активацией радиозащитных систем (синтез эндогенных стрессорных белков – Hsp70, Hsp72; металлотионеины; антиоксиданты – глутатион, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и др.), что приводит к повышению радиорезистентности клеток (в том числе стволовых) [14-16].

Происходит усиление на короткое время системы иммунного контроля (с вероятными негативными долговременными последствиями). Существование радиационно-индуцируемой репарации означает, что сама репарационная система открыта для поражения, в том числе и радиацией.

Подавление иммунного ответа [17] ведет к увеличению риска возникновения рака. Именно этот аспект обеспечивает механизмы возникновения эффектов низкоуровневой радиации [5].

При этом предполагается, что множественность механизмов, высокая вариабельность проявлений, отсутствие способности к адаптивному ответу (АО) при ряде условий делает развитие АО малопредсказуемым [18], что скорее всего повлияет на реализацию свойств ПЛС.

Поэтому, по мере накопления дозы, радиация сначала приводит к «защитному» эффекту, а уже дальнейшее облучение происходит на фоне развернутого восстановления. Как поведут себя модификаторы – не ясно, как минимум с особенностями, связанными с развитием восстановительных процессов [19]. В связи с этим, как представляется, более уместно говорить о медикаментозной (фармакологической) поддержке, чем о применении профилактических средств, применяемых до начала облучения, но не в процессе. В контексте длительного облучения ПЛС могут быть представлены агентами длительного действия или относительно кратковременного, применяемыми в курсовом режиме. С практической точки зрения представляется важным, что применение медикаментозной поддержки должно иметь пределы длительности – на период цикла профессиональной деятельности (относительно фаз радиационной аварии).

Как известно, последствия облучения зависят не только от поглощенной дозы, типа и энергии излучения (учитываются в понятии эквивалентная доза взвешивающими коэффициентами), но и распределением дозы по времени (мощность дозы и продолжительность облучения). МКРЗ в системе радиационной безопасности (РБ) предлагает фактор снижения мощности дозы (Dose Rate Reduction Factor): доза в пределах длительного периода времени имеет пониженный эффект по сравнению с острым облучением. При этом МКРЗ не оценивает роль фракционирования дозы в репарационно-репликационных периодах клеточного цикла, что, однако, играет роль в реализации модифицирующих влияний противолучевых средств [20,21].

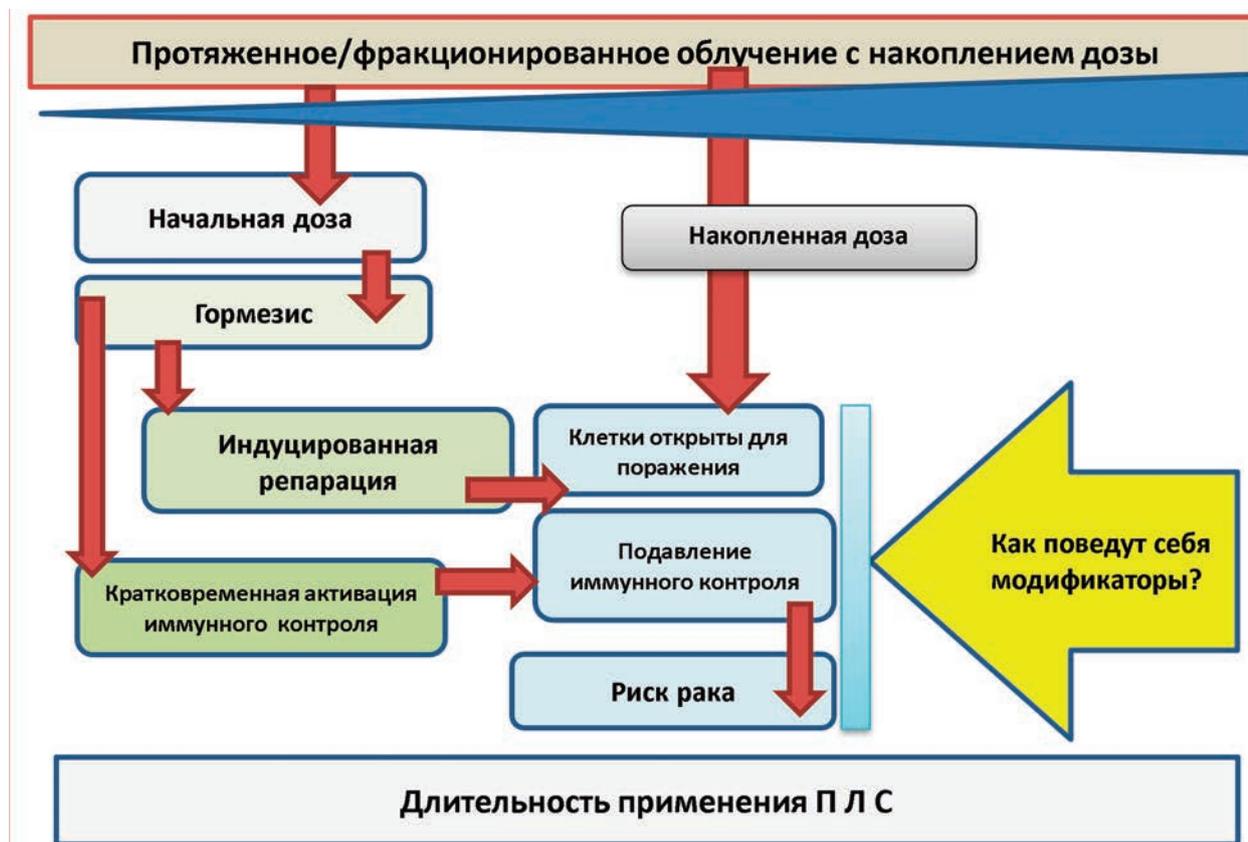


Рис.2. Схематизация роли фактора времени для реализации свойств ПЛС (по материалам [5]).
 Fig. 2. Schematization of the role of the time factor for the implementation of PLC properties (based on materials [5]).

В соответствии с пороговой концепцией развития отделенных соматических эффектов (неофициальной) [22, 23] появление злокачественной опухоли рассматривается не просто как процесс реализации редких и случайных событий, а как результат противоборства факторов, способствующих злокачественному перерождению клетки, и факторов, реализующих излечение или выбраковку клетки, инициированной к малигнизации (рис. 3). Организм на всех уровнях своей организации, начиная с молекулярно-клеточного, имеет мощные системы противодействия повреждающему эффекту ионизации молекул клетки. «Пороговая концепция» подчеркивает сложность процесса и наличие не только предсуществующих барьеров, каждый из которых может прервать патологический процесс, но и дополнительно включаемых радиацией противодействий на пути малигнизации облученной клетки (адаптивный ответ) [24].

В рамках пороговой концепции рассмотрению факторов, препятствующих или способствующих малигнизации облученных клеток, уделяется большое внимание. Преимущественно, конечно, рассматриваются факторы противодействия канцерогенному эффекту радиации и именно при низких уровнях радиации. Надо полагать, что обозначенные механизмы могут быть объектами воздействия ПЛС.

Адаптивные защитные ответы клетки на воздействие ионизирующего излучения представлены в группах: предотвращающие (повышение уровня глутатиона, СОД, активности тимидинкиназы, активация гена гамма-глутамил-цистеинсинтетазы) или восстанавливающие повреждения ДНК (повышение уровня репарации по выходу хромосомных aberrаций, микроядер, задержка синтеза ДНК), а также препятствующие прогрессии злокачественных клеток (апоптоз клеток, поврежденных ранее, и иммунный ответ – повышение числа цитотоксических лимфоцитов) [25].

Согласно [26], инициация факторов защиты (адаптивные защитные ответы) включает в себя противокислительные механизмы в ответ на кислородный стресс, репарацию ДНК, активацию белков ATM и ATR в ответ на повреждение ДНК, гибель клеток с повреждением ДНК.

В обобщенном виде факторы, способствующие развитию канцерогенного эффекта радиации, и факторы, ему препятствующие, представлены в табл. 1.

По мере снижения доз ближе к малым, то есть ниже 0,1-0,2 Гр, не вполне применимы молекулярные механизмы индукции канцерогенных мутаций, принятые для больших доз [28]: прямые мишенные эффекты облучения не являются основными [29–31,74,75], малозначимы последствия выхода активных форм кислорода и даже феномен нестабильности генома [28].

Модель риска рака, используемая в настоящее время международным сообществом радиационной защиты, утверждает, что любое увеличение радиационного воздействия пропорционально увеличивает риск развития рака. Однако эта стохастическая модель риска рака не учитывает какой-либо вклад немисленных эффектов [74].

К одному из немисленных эффектов облучения относят эффект свидетеля, который предлагается учитывать для прогнозирования последствий радиационного воздействия [32], однако, как отмечает автор, в области малых доз (0,1–0,2 сГр и менее) эффект не обнаруживается.

Все это говорит о том, что диапазон средних доз весьма неоднороден не только по внешним эффектам, но и по механизмам их возникновения, на которые следовало бы воздействовать противолучевыми средствами единой специализированной (по назначению) группы (что, собственно, находится в некотором противоречии с весьма различающимися фармакологическими свойствами этих средств – см. далее).

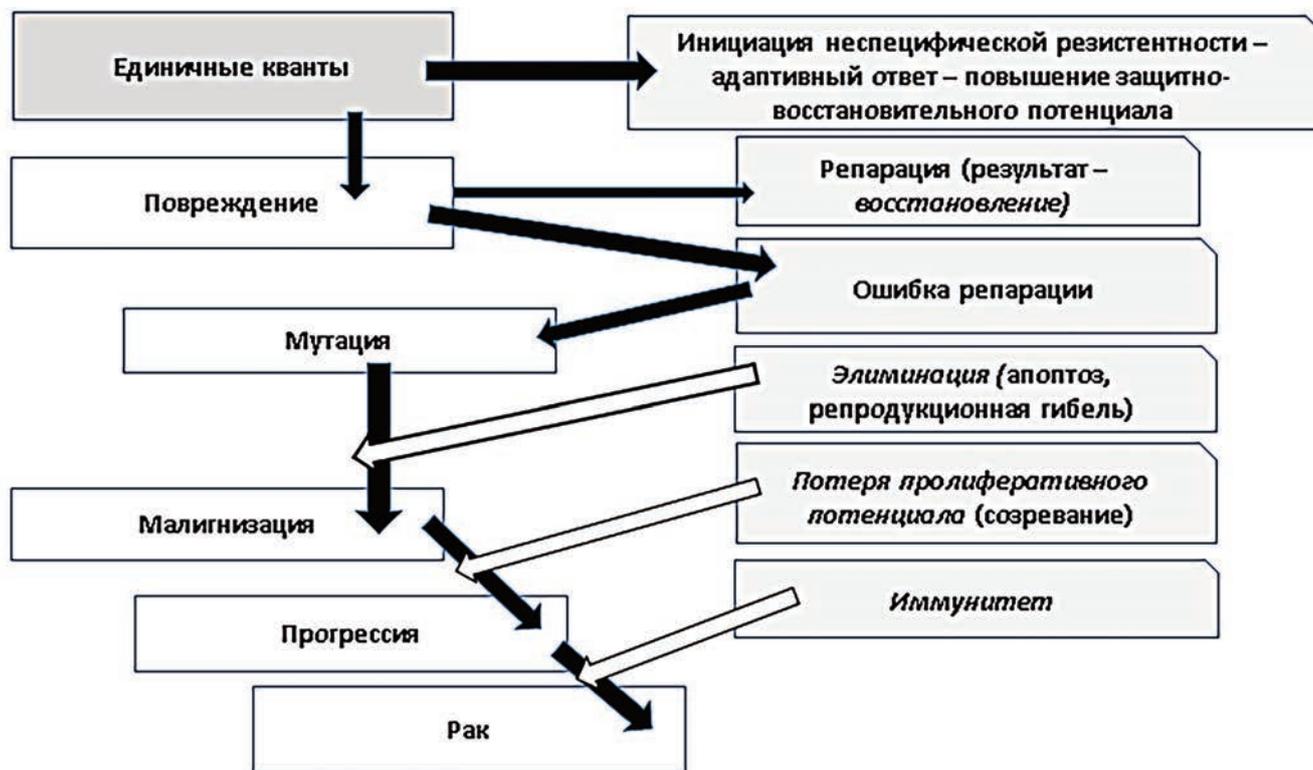


Рис.3. Схема развития радиационно-индуцированного канцерогенного эффекта и противодействующих ему процессов в рамках пороговой концепции. (Черные линии указывают на возможные пути развития процесса, светлые линии — на противодействие такому развитию; факторы, противодействующие канцерогенному эффекту, выделены курсивом). Цит. по [34]
 Fig. 3. Scheme of the development of the radiation carcinogenic effect and the processes counteracting it within the framework of the threshold concept. (Black lines indicate possible pathways for the development of the process, light lines - to counteract such a development; factors that counteract the carcinogenic effect are in italics). Cit. according to [34]

Таблица 1

Сравнительная эффективность действия факторов, непосредственно участвующих в определении исхода первичных радиационных поражений ДНК при малых и больших дозах радиационного воздействия [23, 34] (по данным [25–27])
Comparative effectiveness of the action of factors directly involved in determining the outcome of primary radiation damage to DNA at low and high doses of radiation exposure [23] (according to [25–27])

Факторы развития/устранения малигнизации клетки	Малые дозы	Большие дозы
Инициация первичных радиационных повреждений	Малочисленность и меньшая тяжесть повреждений	Многочисленность и большая тяжесть повреждений
Работа репарационных систем	Преимущественно безошибочная	Преимущественно ошибочная
Апоптоз как фактор элиминации клеток с повреждением ДНК	Эффективен	Недостаточно эффективен
Апоптоз как фактор опустошения ткани	Не эффективен	Эффективен
Эффект свидетеля	Восстанавливающее влияние на пораженные клетки	Дестабилизирующее влияние на геном пораженных клеток
Нестабильность генома	Роль в малигнизации клетки маловероятна	Роль в малигнизации клетки вероятна
Активизация адаптации	Выраженная	Слабовыраженная

Из табл. 1 следует, что между малыми и большими дозами должна быть существенная, может быть даже принципиальная, разница в реализации канцерогенного эффекта: речь должна идти не о некотором плавном уменьшении частоты канцерогенного эффекта, а о резком и значительном его снижении. Возможно, в данном случае уместно говорить о практическом пороге, представление о котором было высказано Л.А. Ильиным в связи с обобщением многочисленных и безуспешных попыток доказать статистически достоверное увеличение выхода рака в контингентах лиц с дозами облучения ниже 100–200 мГр [34]. И это вполне соответствует верхней границе диапазона малых доз (по критерию значимых стохастических эффектов).

В рассматриваемом диапазоне средних доз наблюдают эффекты, различающиеся по генезу, что требует их сопоставления и усложняет выделение механизмов, на которые следовало бы ориентироваться при выборе ПЛС: косвенный (опосредованный эффект радиации из-за радиолитиза воды) и прямой мишенный (при этом, как известно, только косвенное действие радиации, осуществляемое радикалами и ион-радикалами, может модифицироваться радиопротекторами). Так, применительно к немишенным эффектам следует, в частности, обратить внимание

на работу [33]: при нелетальном облучении с помощью метафазного метода учета хромосомных aberrаций в клетках красного костного мозга (ККМ; крысы, 2 Гр) установлена эффективность низкомолекулярных веществ, примененных в многократно уменьшенных, т.е. нетоксических дозах (гаммафос, селенит натрия, адамантоил-гидразон салицилового альдегида), а также винканора, проявившего пролонгированное радиозащитное действие. Сделан вывод о возможности использования традиционных радиопротекторов в дозах на 1–2 порядка меньших, чем оптимальные радиозащитные.

Из табл. 1 следует, что различия механизмов формирования эффектов средних или больших доз как бы «разобшают» ПЛС в системе фармакологической защиты, которые ориентированы преимущественно на «свой» сценарий облучения и на соответствующий механизм возникновения эффектов: такая специализация практически уже фактически сложилась (универсальность ПЛС под вопросом).

Приводим материал из монографии [35] Москалева А.А. и Шапошникова М.В., демонстрирующий различия в генезе эффектов малых и больших доз, а стало быть, и различия в возможностях медикаментозной защиты и поддержки (табл. 2).

Таблица 2

Пример сопоставлений механизмов действия малых и больших доз [35]
An example of comparisons of the mechanisms of action of small and large doses [35]

Сравнение биологических эффектов малых и больших доз ионизирующих излучений		
Тип реакции	Малые дозы	Большие дозы
Основной способ повреждения ДНК	Опосредованный свободными радикалами (прежде всего НО [•])	Прямое попадание в ДНК, свободные радикалы
Основные типы повреждения ДНК	Одноцепочечные разрывы, повреждения оснований	Одно- и двухцепочечные разрывы, повреждения оснований
Индукцируемые мутации	Точечные мутации, микроделеции в рецессивном гетерозиготном состоянии	Хромосомные aberrации (мосты и фрагменты)
Индукция киназы АТМ	Неэффективна	Эффективна
Изменение экспрессии генов	Гены, контролирующие передачу меж- и внутриклеточных сигналов	Гены, контролирующие пролиферацию клетки и апоптоз
Тип клеточной гибели	Апоптоз	Некроз, репродуктивная гибель клетки, апоптоз
Преобладающий тип радиационного ответа	Немишенный	Мишенный
Зависимость эффекта от дозы облучения	Повреждающий эффект нелинейно зависит от дозы (может наблюдаться гиперчувствительность или гормезис)	Повреждающий эффект прямо пропорционален дозе

Таким образом, на данном этапе обзора, можно констатировать перечень факторов и условий, важных для реализации и оценки противолучевых эффектов ПЛС: протяженность облучения (низкая мощность дозы); облучение на фоне развивающихся повреждений клеток; облучение на фоне развивающейся репарации; фракционированность доз; сочетание мишеных и немишеных эффектов. Сюда следует добавить и облучение на фоне активной деятельности и дополнительных факторов труда и среды обитания (включая психогенный фактор), которые, скорее всего, модифицируют не только радиационные эффекты, но и влияние противолучевых средств.

О возможностях модификации реакций малочувствительных (малообновляющихся) тканей

Концепция эффективной дозы в системе радиационной защиты предполагает учет повреждений не только активно пролиферирующих тканей, но и мало радиочувствительных (малообновляющихся). Согласно [20], клетки могут быть не способны репарироваться от некоторых кластерных повреждений, которые накапливаются (особенно в неделящихся клетках, не гибнущих репродуктивно); дозы 0,1 – 0,2 Гр приводят к накоплению ощутимого количества кластерных повреждений, хотя нарушения здоровья не наблюдаются. Причинами кластерных повреждений авторы называют эффекты, которые возникли посредством оксидативного удара реактивных химических радикалов, а не вследствие первичного ионизационного эффекта излучения.

Важно еще, что в 2007 г. МКРЗ пересмотрела радиочувствительность тканей категории «остальные», определив взвешивающий коэффициент $w_T = 0,12$ вместо 0,05, в чем проявился «повышенный» интерес к непролиферирующим тканям [20,21]. Если этот фактор учтен с большим «весом» в расчетах нормируемой величины (эффективной дозы), атрибутирующей к стохастическим эффектам, то он же, по-видимому, должен быть рассмотрен и как важный при планировании модификации механизмов развития эффектов в связи с различиями в радиочувствительности тканей.

В работе [36] показано, что мало обновляющиеся ткани, радиорезистентные в отношении проявления цитогенетического повреждения, все-таки высоко радиочувствительны и проявляют ответ на радиационное воздействие путем особых немутационных эффектов: скачкообразного перехода клеточных популяций в новое состояние, при котором резко повышается спонтанный уровень повреждения и гибели клеток. Показано, что достигнутый эффект не возрастал даже при значительном увеличении дозы излучения. В наиболее детально исследованных тканях (эндотелий кровеносных сосудов, гладкая мускулатура сосудистой стенки, эпителий почечных канальцев у крыс) клеточные изменения данного типа зарегистрированы уже при дозе 0,25—0,5 Гр. При этом уровень гибели клеток в опыте почти на порядок превышал соответствующее значение в контроле. Проявление повреждения не было связано с клеточным делением и первично локализовалось в структурах цитоплазмы. В рассмотренных малообновляющихся тканях повышение спонтанного уровня гибели клеток приводило к постепенному развитию значительной депопуляции, поскольку систематическая убыль клеток не компенсировалась их размножением.

В малообновляющихся тканях, состоящих в основном из постмитотических клеток, повреждение генетического аппарата находится в скрытом состоянии и проявляется лишь в случае активации клеточного деления, а не в обычных условиях [37,38]. В последние годы отдаленная соматическая патология зарегистрирована и после облучения в малых дозах, а характерными последствиями являются дозозависимые общесоматические заболевания [39–41].

На феноменологическом уровне сопоставлены формы индуцированной нестабильности генома, проявляющиеся в непредсказуемых по времени появления изменениях мутабельности пролиферирующих клеток, с особой ее формой, для которой

характерно возникающее в ранние сроки после воздействия независимое от клеточного цикла необратимое повышение уровня спонтанных повреждений. Эти особые эффекты возникают по принципу «все или ничего» (как по дозе, так и по времени) и осуществляются уже после относительно слабого радиационного воздействия. Они не зависят от клеточного цикла, поэтому могут иметь большое значение в патогенезе лучевого повреждения малообновляющихся тканей млекопитающих. Предполагается, что данные эффекты могут лежать в основе развития отдаленных неканцерогенных соматических пострадиационных последствий и ускорении естественного старения [42].

В тканях с низким пролиферативным потенциалом при хроническом и фракционированном облучении (печень, кровеносные сосуды и др.) возможность компенсаторной пролиферации значительно снижена [43]. Большое значение в развитии отдаленных тканевых эффектов отводится вкладу от повреждения сосудов в органах наряду с воспалительными процессами [44, 45]. Развитие отдаленных тканевых реакций связано не столько с клеточной гибелью, сколько с действием цитокинов и других медиаторов из поврежденных клеток, ведущих как к нарушению клеточной функции, так и клеточной гибели. Эти клеточные ответы (например, цитокиновые каскады) могут быть иницированы до клеточной гибели и сохраняться длительное время [44].

В тканях с низкой митотической активностью генотоксические эффекты, проявляющиеся в ходе пролиферативных процессов, не могут обеспечить развития выраженной морфологической патологии [46]. Даже после облучения в относительно высоких дозах наблюдается низкий выход или практическое отсутствие характерных для действия радиации хромосомных aberrаций [47,48]. Последние, равно как и грубые морфологические нарушения, ярко проявляющиеся в малообновляющихся тканях лишь при дополнительных воздействиях, вызывающих пролиферативные процессы, например в ходе посттравматической регенерации [49,50]. По признакам выхода хромосомных aberrаций и грубых морфологических нарушений указанные ткани относят к категории радиорезистентных [37], однако такие ткани являются критическими в развитии отдаленных неканцерогенных последствий облучения [37,51].

Естественно, возникает вопрос о фармакологическом влиянии на повреждения неделящихся клеток.

О возможности моделирования облучения в средних дозах и о методах оценки эффектов

Моделирование патологии в эксперименте, как вытекает из анализа доступных публикаций и общемирового опыта, складывается из адекватного модельного протяженного облучения, фактически в месте обитания биомоделей; диагностики развивающихся эффектов и их модификации, осуществляемой с помощью соответствующих методов; длительного применения ПЛС и моделирования влияния дополнительных факторов труда и среды обитания. С точки зрения обоснования и организации экспериментов в этой части трудностей нет: современные знания позволяют рассчитать видовые дозы, видовые длительности цикла облучения и прочие вопросы, в совокупности обеспечивающие корректность переноса к человеку радиобиологических данных [52]. Наиболее проблемным является подготовка излучателей (которыми располагают весьма немногие исследовательские учреждения) и дозиметрическое сопровождение для моделирования реалистических сценариев облучения,

Особое значение в развитии исследований в обсуждаемой области представляют методы диагностики радиационных повреждений тканей и клеток и приборно-методическое воплощение методов, ориентированных исключительно на прижизненные показатели радиационных эффектов и их модификации. Как показывает реальный опыт исследований, методы относятся к высокотехнологичным и дорогостоящим, практически безальтернативно (за некоторым исключением) в сравнении с методами, применяемыми при оценке эффектов от облучения в

больших дозах. Это не может не влиять на масштабность и эффективность исследований, делая их дорогими и влияя на стоимость цикла исследований вплоть до внедрения в практику соответствующих лекарственных препаратов.

В качестве примера приводим выборочно ряд методов и выявляемых с их помощью радиационных эффектов сообразно теме настоящего обзора (табл. 3)

Таблица 3

Демонстрационная выборка примеров сравнительных характеристик применяемых методов оценки радиационных эффектов и их модификации при облучении животных в диапазоне малых и средних доз (включая хроническое низкоинтенсивное)

Demonstration sample of examples of comparative characteristics of the methods used for assessing radiation effects and their modification during irradiation of animals in the range of low and medium doses (including chronic low-intensity)

Эффект (показатель)	Метод	Особенности применения метода	Источник
Изменения показателей крови, свободных радикалов, уровня ферментов	Спектрофотометрический, иммуноферментный и др.	Нестабильность показателей во времени, влияние других факторов	53
Мутагенный эффект в пневмоцитах, альвеолярных макрофагах легких, полихроматофильных эритроцитах костного мозга, уровни аномальных головок спермиев (АГС), количество реципрокных транслокаций в сперматоцитах. Уровни разрывов ДНК в лимфоцитах селезенки	Микроядерный тест. Гель-электрофорез единичных клеток (метод ДНК-комет)	Существенные различия в индивидуальной радиочувствительности мышей	54
Содержание нитрит-ионов (NO ₂ ⁻) в плазме, осмотическая резистентность эритроцитов	Использование реагента Грисса, обработка крови возрастающими концентрациями мочевины, хлорида натрия (кислотный гемолиз)	–	55
Повышение уровня генетических повреждений, хромосомной нестабильности, ускоренное возрастное накопление стабильных хромосомных aberrаций (ХА) у участников ЛПА на ЧАЭС и др.	Многopараметровая оценка состояния генома по частоте нестабильных и стабильных (FISH-метод) ХА, микроядер, GРА- и НРРТ-мутаций	–	56
Выраженность адаптивного ответа на облучение в малой дозе, определяемого по уменьшению эффекта от повторного (выявляющего) воздействия в большей дозе	Выживаемость, колониеобразование культивируемых клеток, образование генных мутаций (тест селезеночных макроколоний), подсчет микроядер в полихроматофильных эритроцитах КМ (цитогенетические повреждения)	–	57,58, 59
Реакция вкусового отвергания сахарина у животных	Метод по Kimeldorf D., 1955.	–	60
Экспрессия генов белков теплового шока (БТШ) с массой 25, 70 и 90 кДа, генов-онкосупрессоров p53 и p21, генов iap 1 и iap 2, кодирующих белки-ингибиторы апоптоза.	–	Использование в качестве возможных индикаторов повышенной радиорезистентности к началу облучения	61
Изменения уровня хромосомных aberrаций (ХА)	Оценка нестабильных и стабильных ХА Подсчет микроядер в клетках крови	Требуют дорогостоящего оборудования Более доступен (модификация метода с помощью флюоресцентной микроскопии увеличивает его чувствительность)	59,62
Повышение уровня разрывов ДНК в лимфоцитах селезенки (мыши), структурные перестройки хроматина	Метод ДНК-комет, микроядерный тест	–	63
Уменьшение продолжительности жизни, канцерогенез	Длительное наблюдение за облученными животными. Моделирование опухолевых процессов	Длительный срок наблюдения. Низкая воспроизводимость на животных конкретных онкозаболеваний, длительный срок наблюдения	–

Об индикации повышения радиорезистентности применительно к средним дозам

Для прогноза радиозащитной эффективности ПЛС у человека (в частности для низкомолекулярных радиопротекторов) предложен принцип, получивший название индикационного, основанный на учете механизмов действия радиопротекторов, когда в качестве индикатора радиозащитного действия используется

ведущий фактор состояния повышенной радиорезистентности, сформированной в клетке к моменту облучения, для которого установлена корреляция его количественной выраженности с противолучевой эффективностью [64].

Так, для низкомолекулярных радиопротекторов индикатор повышенной ими радиорезистентности искали среди физиологических и биохимических показателей. Для высокомолекулярных веществ (и цитокинов) ориентиром становится выяснение включаемых препаратом сигнальных проводящих путей, транскрипционных факторов и активируемых последними генов и их продуктов-эффекторов [65,66].

В свою очередь, знание внутриклеточных защитных реакций и процессов, инициируемых как радиационным воздействием, так и специфическими лигандами разных рецепторов, способствует поиску противолучевых средств на рациональной научной основе.

Необходимо выяснение строгой количественной связи между противолучевым эффектом и маркерами/индикаторами оценки состояния систем, определяющих устойчивость клетки и организма к неблагоприятным воздействиям: в первую очередь системы репарации ДНК, антиоксидантной системы, цитокриновой сети, но и, вероятно, каких-то иных систем [67].

Например, в качестве возможного индикатора повышенной радиорезистентности на модели пролонгированного облучения низкой мощности мышей оценивается уровень экспрессии генов белков теплового шока (под влиянием веществ – потенциальных радиомодификаторов: беталейкина, рибоксина, феноксана, лимонтара) [68].

Информативными индикаторами повышенной радиорезистентности на сегодня считают снижение напряжения свободного кислорода в коже и особенно в костном мозге, уровень цАМФ и соотношение цАМФ/цГМФ в крови. Есть и другие эффекты ПЛС, информативность которых как индикаторов неясна, в том числе вследствие нетождественности механизма повышения радиорезистентности организма любому фармакологическому эффекту ПЛС. Возможность расхождения фармакологической и радиозащитной эффективности особенно актуальна для относительно малых доз препаратов (переносимых для человека) [69].

По мнению авторов [70], в эксперименте повышение противолучевыми средствами адаптационных и компенсаторно-восстановительных возможностей организма на молекулярном уровне реализуется за счет ослабления ингибирующего эффекта облучения на биосинтез ДНК и белков в органах в ранние сроки, активации биосинтеза макромолекул – в более поздние сроки после облучения, что способствует развитию компенсаторно-восстановительных реакций; поддержки этих реакций пулами АТФ, синтез которой стимулирован ПЛС; уменьшению числа поврежденных ДНК.

Методы биоиндикации последствий облучения являют собой практически и индикацию действия ПЛС (при их приме-

нении): например, показатели частоты стабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах и соматических мутаций некоторых генетических локусов [4].

К методам оценки радиозащитной эффективности (РЗЭ) относят выявление показателей, отражающих состояние генетических структур как главной мишени лучевого поражения клетки: тесты на количество двунитевых разрывов ДНК путем определения фосфорилированного гистона H2AX и микроядерный тест в полихроматофильных эритроцитах костного мозга [59, 71, 72]. Применение рибоксина в условиях облучения крыс в дозе 1 -1,5 Гр (~0,15-0,2 видовой LD_{50/30}) показало информативность тестов на противолучевое действие препарата [71].

Однако, если для аминотиолов принят индикатор радиозащитного действия – сдвиг окислительно-восстановительного потенциала в сторону восстановителей [73], или для гипоксантов – снижение напряжения свободного кислорода [64], то для рибоксина, например, индикатор противолучевого действия (вне радиационного эффекта) не определен [65]. Как, впрочем, и для других представителей радиомодификаторов.

Заключение

Анализ и систематика доступных данных литературы показывает, что современная радиобиология и радиационная фармакология располагает некоторым потенциалом для осуществления модификации тех установленных радиационных эффектов, которые формируются при низкоэнергетическом облучении в средних дозах. Системность современных знаний в данной области доз – это объективизированные радиационные эффекты мишенного (прямого) действия излучений и немишенного (косвенного) действия, которые в том или ином соотношении определяют итоговые эффекты (детерминированные и стохастические), складываются на индуцированные излучением состояние повышенной радиорезистентности или ее снижение в зависимости от фазы протяженного облучения. Неоднообразие и смешение механизмов предполагает возможность применения фармакологически активных веществ с разными свойствами, выступающих в качестве противолучевых средств. Это определяет, по-видимому, перспективу поиска смешанного модифицирующего фармакологического влияния на организм, тем более с учетом присутствия в процессе облучения и нелучевых факторов. Технологии контроля радиационных эффектов и их модификации в целом доступны, хотя и дороги. При этом слабо разработаны вопросы установления корреляций между показателями повышенной радиорезистентности (без облучения) с собственно противолучевым эффектом, что принято называть индикационным подходом в прогнозе РЗЭ и при отборе ПЛС.

Более подробно возможности модификации современными средствами в связи с их свойствами и представлениями о патогенезе развития эффектов облучения в средних дозах будут рассмотрены в нашей следующей публикации (Сообщение 3).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Иванченко А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю. К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 1. Общий обзор медико-тактических и феноменологических аспектов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66, № 4. С. 89-100.
2. Публикация 118 МКРЗ. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты / Перевод с англ. // Труды МКРЗ. Челябинск, 2012. 384 с.
3. Легеза В.И., Загородников Г.Г., Резник В.М., Аксенова Н.В. Средства и методы биоиндикации «малых» доз радиационного воздействия на организм человека: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // Биомедицинский журнал MEDLINE.RU. 2020. Т.21, № 31. С. 377-395.
4. Дударев А.Л. Комар В.Е. Основные проблемы биологической индикации лучевых воздействий // Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях: Материалы конференции. СПб., 1992. С. 64-66.
5. ЕКРР. Рекомендации-2003 Европейского Комитета по радиационному риску. Выявление последствий для здоровья облучения ионизирующей радиацией в малых дозах для целей радиационной защиты. Брюссель, 2003 / Перевод с англ. М., 2004.
6. МР 2.6.1.0063-12. Контроль доз облучения населения, проживающего в зоне наблюдения радиационного объекта, в условиях его нормальной эксплуатации и радиационной аварии: Методические рекомендации.
7. Mattson M.P. Hormesis Defined // Ageing Res. Rev. 2008. V.7, No. 1. P. 1-7.
8. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Афанасьев Г.Г. и др. Феномен повышения радиочувствительности после облучения лимфоцитов в малых адаптирующих дозах // Радиационная биология. Радиозология. 2000. Т.40, № 5. С. 544-548.
9. Morgan W.F. Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to

Ionizing Radiation: II. Radiation-Induced Genomic Instability and Bystander Effects In Vivo, Clastogenic Factors and Transgenerational Effects // *Rad. Res.* 2003. V.159, No. 5. P. 581-596.

10. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука, 1993. 157 с.
11. Ikushima T., Aritomi H., Morisita J. // *Mutat. Res.* 1996. No. 358. P. 193-198.
12. Котеров А.Н., Никольский А.В. и др. Адаптация к облучению in vivo // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1999. Т.39, № 6. С. 648-662.
13. Ahmed K.M., Li J.J. // *Free Radical Biol. Med.* 2008. No. 44. P. 1-13.
14. Smirnova O.A., Yonezawa M. // *Health Physics.* 2004. V.87, No. 4. P. 366-374.
15. Nogami M., Huang J.T., James S.J., et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1993. V.63, No. 6. P. 775-783.
16. Kojima S., Ischida Y., Tarahashi M., Yamaoka R. // *Radiat. Res.* 2002. V. 157, No. 3. P. 275-280.
17. Шубик В.М. Иммунологические изменения в отдаленные сроки после воздействия малых доз ионизирующего излучения // III Международный симпозиум «Механизмы действия малых доз». Москва, 3-6 декабря, 2002 г. М., 2002. С. 154.
18. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М. и др. Изменение радиочувствительности после облучения в малых дозах, возможные механизмы и закономерности // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2015. Т.55, № 1. С. 57-62.
19. Бутомо Н.В., Иванов В.Б. Влияние на развитие лучевого поражения у мышей изменений в стволовом отделе кроветворной системы, наблюдаемых под действием гемопоэтических ростовых факторов. Активация кроветворения и радиорезистентность организма // *Материалы Всесоюзной научной конференции. НИИ медрadiологии АМН СССР. Обнинск, 1990. С. 9.*
20. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К.Шандалы; Пер. с англ. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009.
21. Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009.
22. Рождественский Л.М. Анализ данных эпидемиологических исследований радиоканцерогенного эффекта и подходов к определению границы малых доз в аспекте пороговости биологически вредного действия ионизирующей радиации // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2003. Т.43, № 2. С. 227-236.
23. Рождественский Л.М. Порог стохастических эффектов ионизирующего излучения: аргументы «PRO» и «CONTRA». Прикладная реализация // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2011. Т.51, № 5. С. 576-594.
24. Рождественский Л.М. Pro и contra пороговости/беспороговости поражающего действия ионизирующих излучений // *Материалы IV Съезда по радиационным исследованиям.* Москва, 20-24 ноября 2001 г. Т.1. М., 2001. С. 312.
25. Bond V.P., Feinendegen L.E., Booz J. What Is a «Low Dose» of Radiation? // *Int. J. Rad. Biol.* 1988. V.53, No. 1. P. 1-12.
26. Tubiana M., Aurngo A. Dose Effect Relationship and Estimation of the Carcinogenic Effects of Low Doses of Ionizing Radiation: the Joint Report of the Academie Des Sciences (Paris) and of the Academie Nationale De Medicine // *Int. J. Low Radiat.* 2006. No. 3-4. P. 135-153.
27. Rossi H.H., Kellerer L.M. Radiation Carcinogenesis at Low Doses // *Science.* 1972. No. 175. P. 200-202.
28. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологическое обоснования // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2013. Т.58, № 2. С. 5-21.
29. Koterov A.N. Genomic Instability at Exposure of Low Dose Radiation with Low LET Mythical Mechanism of Unproved Carcinogenic Effects // *Int. J. Low Radiat.* 2005. No. 4. P. 376-451.
30. Котеров А.Н. Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне in Utero // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006. Т.46, № 5. С. 585-596.
31. Котеров А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Основные понятия и нестабильность генома: Монография. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2010. 283 с. (<http://fmbcfmba.org/default.asp?id=6000>).
32. Котеров А.Н. Перспективы учета «эффекта свидетеля» для целей радиационной защиты // *Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Материалы Российской научн. конф. с междунаро. участием.* СПб, 19-20 мая, 2011 г. СПб: Издательство Фолиант, 2011. С. 135-136.
33. Жаковель Е.Б., Красильников И.И., Деев С.П. Цитогенетическое исследование радиозащитного действия соединений различных химических классов // *Прикладные аспекты радиобиологии: Материалы конференции.* М., 1994. С. 32.
34. Рождественский Л.М. Основы биологического действия ионизирующего излучения (дуальный характер действия радиации на биообъекты). Лекция 1. ФМБЦ им. АИ. Бурназяна. https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyushego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobekt#293.
35. Москалев А.А., Шапошников М.В. Генетические механизмы воздействия ионизирующих излучений в малых дозах. СПб.: Наука, 2009. 137 с.
36. Бычковская И.Б., Степанов Р. П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2003. Т.48, № 6. С. 5-17.
37. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 1977. 368 с.
38. Бычковская И.Б., Комаров Е.И., Федорцева Р.Ф. Особая категория вредных радиационных последствий: альтернативные изменения // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2005. Т.50, № 5. С. 5-15.
39. Кирик О.В. Ультраструктурные изменения в эпителии канальцев почки в отдаленные сроки после воздействия ионизирующих излучений // *Актуальные проблемы биологии и экологии: Материалы VII молодежной научной конференции.* Сыктывкар, 2000. С. 99.
40. Azizova T. K., Sumina M. K. Abote Role of Ionizing Radiation in Forming Early Cerebral Atherosclerosis of Radiation-Dangerous Manufacture'S Professionals // *Materials Russian-Norwegian Satellite Symposium on Nuclear Accidents, Radioecology and Health.* 27-28 Oct. 1994. 2nd International Conference «Radiobiological Consequence of nuclear accidents». 25-26 Oct. 1994. Moscow, 1994. P. 23
41. Приложение J. Уровни облучения и эффекты в результате Чернобыльской аварии // *НКДАР Отчет за 2000.* М.: РАДЭ-КОН, 2001.
42. Бычковская И.Б., Гильяно Н.Я., Федорцева Р.Ф. и др. Об особой форме радиоиндуцированной нестабильности генома // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2005. Т.45, № 6. С. 688-693.
43. Michalowski A. // *Radiat. Environ. Biophys.* 1981. V.19, No. 3. P. 157-172.
44. Аклеев А.В. Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2009. Т.49, № 1. С. 53-20.
45. Denham J. W., Hauer-Jensen M., Peters L.J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. V.50, No. 5. P. 1105- 1106.
46. Бычковская И.Б., Кирик О.В., Федорцева Р.Ф. К проблеме немутагенных немишеных эффектов в малообновляющихся тканях. Анализ действия радиации в малой дозе на эпителий почечных канальцев крысы // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014. Т.54, № 4. С. 360-366.
47. Степанов Р.П. Ультраструктурная основа патологии сосудистого эндотелия // *Тр. Ленингр. об-ва патологоанатомов.* Л., 1981. № 23. С. 275-279.
48. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующая радиация и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат, 1985. 124 с.
49. Стрелин Г.С. Регенерационные процессы в развитии и ликвидации лучевого повреждения. М.: Медицина, 1978. 208 с.
50. Стрелин Г.С., Ярмоненко С.П. Процессы восстановления в облученном организме // *Современные проблемы радиобиологии. Пострадиационная репарация.* М.: Атомиздат, 1970. С. 264-318.
51. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 462 с.
52. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Иванченко А.В., Насонова Т.А. От эксперимента на животных – к человеку: поиски и решения: Монография. Воронеж: Научная книга, 2010. 237 с.
53. Ставицкий Р.В., Лебедев Л.А., Ермолаев И.В. и др. Многопараметрический анализ показателей периферической крови для оценки действий малых доз // *Механизмы действия малых доз: Материалы III Международного симпозиума.* Москва, 3-6 декабря 2002 года. М., 2002. С. 138.

54. Елаков А.Л., Осипов А.Н., Померанцева М.Д. и др. Сравнительная оценка генетических эффектов хронического воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения цитогенетическими методами и методом ДНК-комет // Механизмы действия малых доз: Материалы III Международного симпозиума. Москва, 3-6 декабря 2002 года. М., 2002. С. 78.
55. Коробов В.Н. Малые дозы рентгеновского облучения активируют NO-синтазную компоненту цикла оксида азота // Механизмы действия малых доз: Материалы III Международного симпозиума. Москва, 3-6 декабря 2002 года. М., 2002. С. 93
56. Воробцова И.Е. Роль цитогенетических исследований в оценке отдаленных последствий действия ионизирующей радиации на человека // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Материалы Российской научн. конф. с международ. участием. Санкт-Петербург, 19-20 мая 2011 г. СПб: Издательство Фолиант, 2011. С. 59.
57. Пархоменко И.М., Граевская Е.Э., Гонсалес Г.М. Адаптивный ответ как модель для изучения радиозащитного действия при облучении в малых дозах // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Материалы III съезда по радиационным исследованиям. Москва, 14-17 октября, 1997 г. М., 1997. Т.1. С. 159-160.
58. Заичкина С.И., Розанова О.М., Клоков Д.Ю. и др. Закономерности формирования радиационного адаптивного ответа в клетках костного мозга мышей in vivo // Материалы IV Съезда по радиационным исследованиям. Москва, 20-24 ноября, 2001 г. М., 2001. Т.1. С. 291.
59. Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных млекопитающих микроядерным методом: Методические рекомендации. М.: Межведомственный научный совет по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ, 2001.
60. Салин Е.Н., Знаменский В.В. Вкусовое отвергание сахараина, вызванное облучением, как метод поиска противолучевых средств при несмертельных дозах воздействия // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Материалы III съезда по радиационным исследованиям. Москва, 14-17 октября, 1997 г. М., 1997. Т.2 С.213-214.
61. Рождественский Л.М., Михайлов В.Ф., Шлякова Т.Г. и др. Поиск противолучевых средств и индикаторов их эффективности на модели пролонгированного облучения мышей с низкой мощностью дозы // Радиобиология. Радиоэкология. Радиационная безопасность: Материалы VII Съезд по радиационным исследованиям. Москва, 21-24 октября, 2014 г. М., 2014. С. 169.
62. Росина Й., Хон З., Зоелзер Ф. и др. Новые возможности биодозиметрического определения малых доз излучения // Радиобиология. Радиоэкология. Радиационная безопасность: Материалы VI Съезда по радиационным исследованиям. Москва, 25-28 октября, 2010 г. М.: РУДН, 2010. Т.П. С. 79.
63. Сыпин В.Д., Осипов А.Н., Елаков А.Л. и др. Оценка генетических эффектов хронического воздействия низкоинтенсивного γ -излучения цитогенетическими методами и методом ДНК-комет // Радиационная биология. Радиоэкология, 2003. Т.43, № 2. С. 156-169.
64. Рождественский Л.М. Механизмы радиозащитного эффекта и индикация эффективности радиопротекторов. М.: Энергоатомиздат, 1985. С. 128 с.
65. Рождественский Л.М. Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряжения со стадией развития лучевого поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т.57, № 2. С. 117-135.
66. Рождественский Л.М. Модификация лучевых поражений: защита и лечение. Лекция 5. ФМБЦ им. АИ. Бурназяна. https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyushego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobekt#29367.
67. Рождественский Л.М. Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств // Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация: Сборник тезисов Российской научной конференции. Москва, 13-14 ноября 2012 г. М., 2012. С. 8.
68. Рождественский Л.М., Михайлов В.Ф., Шлякова Т.Г. и др. Поиск противолучевых препаратов на модели пролонгированного облучения мышей с низкой мощностью дозы и оценка их влияния на экспрессию генов белков теплового шока // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т.55, № 4. С. 420-430.
69. Беляев И.К., Жорова Е.С., Журавлев В.Ф. и др. Радиозащитные и противоопухолевые эффекты отечественных субстанций бета-каротина // Химия, фармакология и механизмы противолучевых средств: Материалы IV Конференции. М., 1990. С. 8-10.
70. Шлякова Т.Г., Чернов Г.А., Пулатова М.К. и др. Биологическая индикация противолучевого действия радиопротекторов при несмертельных дозах облучения // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Материалы III съезда по радиационным исследованиям. Москва, 14-17 октября, 1997 г. М., 1997. Т.2. С. 218-219.
71. Игнатов М.А., Блохина Т.М., Сычева Л.П. и др. Оценка эффективности противолучевых препаратов по фосфорилированию гистона H2AX и микроядерному тесту // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, № 6. С. 585-591.
72. Гребеньков С.В. Постчернобыльский синдром: сохранение здоровья военнослужащих и населения в условиях радиационно дестабилизированной среды. СПб.: Редактор, 2004. 160 с.
73. Сумаруков Г.В. Окислительное равновесие и радиочувствительность организмов. М.: Атомиздат, 1970. 104 с.
74. Burt J.J., Thompson P.A., Lafrenie R.M. Non-targeted effects and radiation-induced carcinogenesis: a review // J. Radiol. Prot. 2016. No. 36. P. R23-R35.
75. Bordini L., Taino G. Gli Effetti Stocastici Delle Radiazioni Ionizzanti // G. Ital. Med. Lav. Erg. 2017. V.39, No. 2. P. 116-123.

REFERENCES

1. Ivanchenko A.V., Basharin V.A., Drachev I.S., Seleznev A.B., Bushmanov A.Yu. On the Question of Pharmacological Protection in Exposure to Non-Damaging Doses: Perhaps Necessary? Communication 1. General Overview of Medico-Tactical and Phenomenological Aspects. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;4:89-100 (In Russ.).
2. Publication 118 of the ICRP. ICRP Report on Tissue Reactions, Early and Long-Term Effects in Normal Tissues and Organs - Threshold Doses for Tissue Reactions in the Context of Radiation Protection. Annals of the ICRP. ICRP, Elsevier Ltd., 2012;41;1-2.
3. Legeza V.I., Zagorodnikov G.G., Reznik V.M., Aksenova N.V. Means and Methods of Bioindication of "Small" Doses of Radiation Exposure to the Human Body: Current State of the Problem (Analytical Review). Biomeditsinskiy Zhurnal MEDLINE.RU. 2020;21;31:377-395 (In Russ.).
4. Dudarev A.L. Komar V.Ye. The Main Problems of Biological Indication of Radiation Effects. Vosstanovitelnyye i Kompensatornyye Protssesy pri luchevykh Porazheniyakh = Rehabilitation and Compensatory Processes in Radiation Injuries. Materials conf. St. Petersburg Publ., 1992. P. 64-66 (In Russ.).
5. 2003 Recommendations of the ECRR. The Health Effects of Ionising Radiation Exposure at Low Doses and Low Dose Rates for Radiation Protection Purposes. Brussels, 2003.
6. MR 2.6.1.0063-12. Kontrol Doz Oblucheniya Naseleniya, Prozhivayushchego v Zone Nablyudeniya Radiatsionnogo Obyekta, v Usloviyakh Yego Normalnoy Eksploatatsii i Radiatsionnoy Avarii = Control of Radiation Doses to the Population Living in the Observation Area of a Radiation Object Under Conditions of Its Normal Operation and a Radiation Accident. Methodical Recommendations (In Russ.).
7. Mattson M.P. Hormesis Defined. Ageing Res. Rev. 2008;7;1:1-7.
8. Pelevina I.I., Aleshchenko A.V., Afanasyev G.G., et al. The Phenomenon of Increased Radiosensitivity after Irradiation of Lymphocytes in Small Adaptive Doses. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2000;40;5: 544-548 (In Russ.).
9. Morgan W.F. Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation: II. Radiation-Induced Genomic Instability and Bystander Effects In Vivo, Clastogenic Factors and Transgenerational Effects. Rad. Res. 2003;159;5:581-596.
10. Meyerson F.Z., Malyshev I.Yu. Fenomen Stabilizatsii Struktur i Zashchita Serdtsa = The Phenomenon of Stabilization of Structures and Protection of the Heart. Moscow, Nauka Publ., 1993.157 p. (In Russ.).
11. Ikushima T., Aritomi H., Morisita J. Mutat. Res. 1996;358:193-198.
12. Koterova A.N., Nikolskiy A.V., et al. Adaptation to Irradiation in Vivo. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 1999;39;6:648-662 (In Russ.).

13. Ahmed K.M., Li J.J. Free Radical Biol. Med. 2008;44:1-13.
14. Smirnova O.A., Yonezawa M. Health Physics. 2004;87;4:366-374.
15. Nogami M., Huang J.T., James S.J., et al. // Int. J. Radiat. Biol. 1993;63;6:775-783.
16. Kojima S., Ischida Y., Tarahashi M., Yamaoka R. // Radiat. Res. 2002; 3(157): 275-280
17. Shubik V.M. Immunological Changes in the Long Term after Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation. III Mezhdunarodnyy Simpozium Mekhanizmy Deystviya Malykh Doz = III International Symposium Mechanisms of Action of Small Doses. Moscow, 3-6 December, 2002. Moscow Publ., 2002. P. 154 (In Russ.).
18. Pelevina I.I., Aleshchenko A.V., Antoshchina M.M., et al. Changes in Radiosensitivity after Exposure to Low Doses, Possible Mechanisms and Patterns. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2015;155;1:57-62 (In Russ.).
19. Butomo N.V., Ivanov V.B. The Effect of Changes in the Stem Section of the Hematopoietic System Observed under the Influence of Hematopoietic Growth Factors on the Development of Radiation Injury in Mice. Activation of Hematopoiesis and Radioresistance of the Body. Materials All-Union Scientific Conference. Research Institute of Medical Radiology, USSR Academy of Medical Sciences. Obninsk Publ., 1990. P. 9 (In Russ.).
20. Publication 103 of the International Commission on Radiation Protection (ICRP). Annals of the ICRP. ICRP, Elsevier Ltd., 2007.
21. Sanitary Rules and Regulations SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards NRB-99/2009 (In Russ.).
22. Rozhdestvenskiy L.M. Analysis of Data from Epidemiological Studies of the Radiocarcinogenic Effect and Approaches to Determining the Limit of Low Doses in Terms of the Threshold of Biologically Harmful Effects of Ionizing Radiation. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2003;43;2:S.227-236 (In Russ.).
23. Rozhdestvenskiy L.M. The Threshold of Stochastic Effects of Ionizing Radiation: Arguments "PRO" and "CONTRA". Applied Implementation. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2011;51;5:576-594 (In Russ.).
24. Rozhdestvenskiy L.M. Pro and Contra Threshold/Non-Threshold of the Damaging Effect of Ionizing Radiation. Materialy IV Syezda po Radiatsionnym Issledovaniyam = Proceedings of the IV Congress on Radiation Research. Moscow, 20-24 November, 2001. V.1. Moscow Publ., 2001. P. 312 (In Russ.).
25. Bond V.P., Feinendegen L.E., Booz J. What Is a «Low Dose» of Radiation? Int. J. Rad. Biol. 1988;53;1:1—12.
26. Tubiana M., Auerco A. Dose Effect Relationship and Estimation of the Carcinogenic Effects of Low Doses of Ionizing Radiation: the Joint Report of the Academie Des Sciences (Paris) and of the Academie Nationale De Medicine. Int. J. Low Radiat. 2006;3-4:135-153.
27. Rossi H.H., Kellerer L.M. Radiation Carcinogenesis at Low Doses. Science. 1972;175:200-202.
28. Koterov A.N. From Very Small to Very Large Doses of Radiation: New Data on the Establishment of Ranges and Their Experimental Epidemiological Justification. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58;2:5-21 (In Russ.).
29. Koterov A.N. Genomic Instability at Exposure of Low Dose Radiation with Low LET Mythical Mechanism of Unproved Carcinogenic Effects. Int. J. Low Radiat. 2005;4:376-451.
30. Koterov A.N. Absence of Facts of Genome Instability after Irradiation with Low Doses of Radiation with Low LET Cells Without Obvious Defects and the Organism Outside in Utero. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2006;46;5:585-596 (In Russ.).
31. Koterov A.N. Malyye Dozy Radiatsii: Fakty i Mify. Osnovnyye Ponyatiya i Nestabilnost Genoma = Small Doses of Radiation: Facts and Myths. Basic Concepts and Genome Instability. Monograph. Moscow, SRC-FMBC Publ., 2010. 283 p. (<http://fm-bcfmba.org/default.asp?id=6000>) (In Russ.).
32. Koterov A.N. Prospects for Taking into Account the "Bystander Effect" for the Purposes of Radiation Protection. Actual Problems of Toxicology and Radiobiology. Materialy Rossiyskoy Nauchn. Konf. c Mezhdunarodn. Uchastiyem = Materials of the Russian Scientific. Conf. c intl. Participation. St. Petersburg, 19-20 May, 2011. St. Petersburg, Foliant Publ., 2011. P. 135-136 (In Russ.).
33. Zhakovko Ye.B., Krasilnikov I.I., Deyev S.P. Cytogenetic Study of the Radioprotective Action of Compounds of Various Chemical Classes. Materialy konferentsii «Prikladnyye Aspekty Radiobiologii» = Proceedings of the Conference "Applied Aspects of Radiobiology". Moscow Publ., 1994. P. 32 (In Russ.).
34. Rozhdestvenskiy L.M. Osnovy Biologicheskogo Deystviya Ioniziruyushchego Izlucheniya (Dualnyy Kharakter Deystviya Radiatsii na Bioobyekty) = Fundamentals of the Biological Effect of Ionizing Radiation (the Dual Nature of the Effect of Radiation on Biological Objects). Lecture 1. FMBC Named A.I. Burnazyan. https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyushchego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobekt#293 (In Russ.).
35. Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V. Geneticheskiye Mekhanizmy Vozdeystviya Ioniziruyushchikh Izlucheniye v Malykh Dozakh = Genetic Mechanisms of Exposure to Ionizing Radiation in Low Doses. St. Petersburg, Nauka Publ., 2009. 137 p. (In Russ.).
36. Bychkovskaya I.B., Stepanov R. P., Kirik O.V. Some New Aspects of the Problem of Radiosensitivity of Low-Renewing Tissues. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2003;48;6:5-17 (In Russ.).
37. Yarmonenko S.P. Radiobiologiya Cheloveka i Zhivotnykh = Radiobiology of Humans and Animals. Moscow, Vysshaya Shkola Publ., 1977. 368 p. (In Russ.).
38. Bychkovskaya I.B., Komarov Ye.I., Fedortseva R.F. A Special Category of Harmful Radiation Consequences: Alternative Changes. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2005;50;5:5-15 (In Russ.).
39. Kirik O.V. Ultrastructural Changes in the Epithelium of the Kidney Tubules in the Long Term after Exposure to Ionizing Radiation. Aktualnyye Problemy Biologii i Ekologii = Actual Problems of Biology and Ecology. Materials of the VII Youth Scientific Conference. Syktyvkar Publ., 2000. P. 99 (In Russ.).
40. Azizova T. K., Sumina M. K. Abote Role of Ionizing Radiation in Forming Early Cerebral Atherosclerosis of Radiation-Dangerous Manufacture'S Professionals. Materials Russian-Norwegian Satellite Symposium on Nuclear Accidents, Radioecology and Health. 27-28 Oct. 1994. 2nd International Conference «Radiobiological Consequence of Nuclear Accidents». 25-26 Oct. 1994. Moscow Publ., 1994. P. 23.
41. Prilozheniye J. Urovni Oblucheniya i Effekty v Rezultate Chernobylskoy Avarii = Appendix J. Exposure Levels and Effects from the Chernobyl Accident. UNSCEAR 2000 Report. Moscow Publ., RADEKON, 2001 (In Russ.).
42. Bychkovskaya I.B., Gilyano N.Ya., Fedortseva R.F., et al. About a Special form of Radio-Induced Genome Instability. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2005;45;6:688-693 (In Russ.).
43. Michalowski A. Radiat. Environ. Biophys. 1981;19;3:157-172.
44. Akleyev A.V. Tissue Reactions to Chronic Exposure to Ionizing Radiation. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2009;49;1:53-20 (In Russ.).
45. Denham J.W., Hauer-Jensen M., Peters L.J. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001;50;5:1105-1106.
46. Bychkovskaya I.B., Kirik O.V., Fedortseva R.F. On the Problem of Non-Mutagenic Non-Targeting Effects in Low-Renewable Tissues. Analysis of the Effect of Low-Dose Radiation on the Epithelium of the Rat Renal Tubules. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2014;54;4: 360-366 (In Russ.).
47. Stepanov R.P. Ultrastructural Basis of Vascular Endothelial Pathology. Tr. Leningr. ob-va patologoanatomov = Tr. Leningrad. About-va of Pathologists. Leningrad Publ., 1981. No. 23. P. 275-279 (In Russ.).
48. Vorobyev Ye.I., Stepanov R.P. Ioniziruyushchaya Radiatsiya i Krovenosnyye Sosudy = Ionizing Radiation and Blood Vessels. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1985. 124 p. (In Russ.).
49. Strelin G.S. Regeneratsionnyye Protssesy v Razvitiy i Likvidatsii Luchevogo Povrezhdeniya = Regeneration Processes in the Development and Elimination of Radiation Damage. Moscow, Meditsina Publ., 1978. 208 p. (In Russ.).
50. Strelin G.S., Yarmonepko S.P. Recovery Processes in an Irradiated Organism. Sovremennyye Problemy Radiobiologii. Postradiatsionnaya Reparatziya = Modern Problems of Radiobiology. Post-Radiation Repair. Moscow, Atomizdat Publ., 1970. P. 264-318 (In Russ.).
51. Moskalev Yu.I. Otdalennyye Posledstviya Ioniziruyushchikh Izlucheniya = Long-Term Effects of Ionizing Radiation. Moscow, Meditsina Publ., 1991. 462 p. (In Russ.).
52. Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V., Ivanchenko A.V., Nasonova T.A. Ot Eksperimenta na Zhivotnykh – k Cheloveku:

- Поиски и Решения = From an Experiment on Animals to a Person: Searches and Solutions. Monograph. Voronezh, Nauchnaya Kniga Publ., 2010. 237 p. (In Russ.).
53. Stavitskiy R.V., Lebedev L.A., Yermolayev I.V., et al. Multivariate Analysis of Peripheral Blood Parameters to Assess the Effects of Small Doses. Mekhanizmy Deystviya Malykh Doz = Mechanisms of Action of Small Doses. Materials of the III International Symposium. Moscow, 3-6 December, 2002. Moscow Publ., 2002. P. 138 (In Russ.).
 54. Yelakov A.L., Osipov A.N., Pomerantseva M.D., et al. Comparative Assessment of the Genetic Effects of Chronic Exposure to Low-Intensity Gamma Radiation by Cytogenetic Methods and the DNA Comet Method. Mekhanizmy Deystviya Malykh Doz = Mechanisms of Action of Small Doses. Materials of the III International Symposium. Moscow, 3-6 December, 2002. Moscow Publ., 2002. P. 78 (In Russ.).
 55. Korobov V.N. Small Doses of X-Ray Irradiation Activate the NO-Synthase Component of the Nitric Oxide Cycle. Mekhanizmy Deystviya Malykh Doz = Mechanisms of Action of Small Doses. Materials of the III International Symposium. Moscow, 3-6 December, 2002. Moscow Publ., 2002. P. 93 (In Russ.).
 56. Vorobtsova I.E. The Role of Cytogenetic Studies in Assessing the Long-Term Effects of Ionizing Radiation on Humans. Aktualnyye Problemy Toksikologii i Radiobiologii = Actual problems of toxicology and radiobiology. Materials of the Russian scientific. Conf. from International Participation. St. Petersburg, 19-20 May, 2011. St. Petersburg, Foliant Publ., 2011. P. 59 (In Russ.).
 57. Parkhomenko I.M., Grayevskaya Ye.E., Gonsales G.M. Adaptive Response as a Model for Studying the Radioprotective Effect of Low-Dose Irradiation. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the III Congress on Radiation Research. Moscow, 14-17 October, 1997. Moscow Publ., 1997. V.1. P. 159-160 (In Russ.).
 58. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Klokov D.Yu., et al. Regularities of the Formation of a Radiation Adaptive Response in Bone Marrow Cells of Mice in Vivo. Materialy IV Syezda po Radiatsionnym Issledovaniyam = Materials of the IV Congress on Radiation Research. Moscow, 20-24 November, 2001. Moscow Publ., 2001. V.1. P. 291 (In Russ.).
 59. Otsenka Mutagennoy Aktivnosti Faktorov Okruzhayushchey Sredy v Kletkakh Raznykh Mlekopitayushchikh Mikroyadernym Metodom = Evaluation of the Mutagenic Activity of Environmental Factors in the Cells of Different Mammals by the Micronucleus Method. Guidelines. Moscow Publ., 2001 (In Russ.).
 60. Salin Ye.N., Znamenskiy V.V. Irradiation Induced Saccharin Taste Rejection as a Method for Finding Radiation Controls at Non-lethal Exposure Doses. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the III Congress on Radiation Research. Moscow, 14-17 October, 1997. Moscow Publ., 1997. V.2. P. 213-214 (In Russ.).
 61. Rozhdestvenskiy L.M., Mikhaylov V.F., Shlyakova T.G., et al. Search for Antiradiation Agents and Indicators of Their Effectiveness on the Model of Prolonged Irradiation of Mice with a Low Dose Rate. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the VII Congress on Radiation Research. Moscow, 21-24 October, 2014. Moscow Publ., 2014. P. 169 (In Russ.).
 62. Rosina Y., Khon Z., Zoyelzer F., et al. New Possibilities of Biosimetric Determination of Low Doses of Radiation. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the VI Congress on Radiation Research. Moscow, 25-28 October, 2010. Moscow, RUDN Publ., 2010. V. II. P. 79 (In Russ.).
 63. Sypin V.D., Osipov A.N., Yelakov A.L., et al. Evaluation of the Genetic Effects of Chronic Exposure to Low-Intensity γ -Radiation by Cytogenetic Methods and the Method of DNA Comets. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2003;43:2:156-169 (In Russ.).
 64. Rozhdestvenskiy L.M. Mekhanizmy Radiozashchitnogo Effekta i Indikatsiya Effektivnosti Radioprotektorov = Mechanisms of the Radioprotective Effect and Indication of the Effectiveness of Radioprotectors. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1985. 128 p. (In Russ.).
 65. Rozhdestvenskiy L.M. Classification of Antiradiation Agents in the Aspect of Their Pharmacological Signal and Conjugation with the Stage of Development of Radiation Injury. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2017;57;2:117-135 (In Russ.).
 66. Rozhdestvenskiy L.M. Modifikatsiya Luchevykh Porazheniy: Zashchita i Lecheniye = Modification of Radiation Injuries: Protection and Treatment. Lecture 5. Moscow, FMBC Im. A.I. Burnasyan Publ. https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyushchego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobekt#29367 (In Russ.).
 67. Rozhdestvenskiy L.M. Topical Issues of Search and Research of Antiradiation Agents. Ostryye Problemy Razrabotki Protivoluchevykh Sredstv: Konservatizm ili Modernizatsiya = Acute Problems in the Development of Antiradiation Agents: Conservatism or Modernization. Collection of Abstracts of the Russian Scientific Conference. Moscow, 13-14 November, 2012. Moscow Publ., 2012. P. 8 (In Russ.).
 68. Rozhdestvenskiy L.M., Mikhaylov V.F., Shlyakova T.G., et al. Search for Antiradiation Drugs on the Model of Prolonged Irradiation of Mice with a Low Dose Rate and Assessment of their Effect on the Expression of Genes of Heat Shock Proteins. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2015;55:4:420-430 (In Russ.).
 69. Belyayev I.K., Zhorova Ye.S., Zhuravlev V.F., et al. Radioprotective and Antitumor Effects of Domestic Beta-Carotene Substances. Khimiya, Farmakologiya i Mekhanizmy Protivoluchevykh Sredstv = Chemistry, Pharmacology and Mechanisms of Antiradiation Agents. Materials of the IV Conference. Moscow Publ., 1990. P. 8-10 (In Russ.).
 70. Shlyakova T.G., Chernov G.A., Pulatova M.K., et al. Biological Indication of Anti-Radiation Action of Radioprotectors at Non-Lethal Doses of Radiation. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the III Congress on Radiation Research. Moscow, 14-17 October, 1997. Moscow Publ., 1997. V.2. P. 218-219 (In Russ.).
 71. Ignatov M.A., Blokhina T.M., Sycheva L.P., et al. Evaluation of the Effectiveness of Antiradiation Drugs for Phosphorylation of Histone H2AX and Micronucleus Test. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;6:585-591 (In Russ.).
 72. Grebenkov S.V. Postchernobylskiy Sindrom: Sokhraneniye Zdorovya Voyennosluzhashchikh i Naseleniya v Usloviyakh Radiatsionno Destabilizirovannoy Sredy = Post-Chernobyl Syndrome: Preserving the Health of Servicemen and Population in a Radiation-Destabilized Environment. St. Petersburg, Redaktor Publ., 2004. 160 p. (In Russ.).
 73. Sumarukov G.V. Okislitelnoye Ravnovesiye i Radiochuvstvitelnost Organizmov = Oxidative Equilibrium and Radiosensitivity of Organisms. Moscow, Atomizdat Publ., 1970. 104 p. (In Russ.).
 74. Burt J.J., Thompson P.A., Lafrenie R.M. Non-targeted effects and radiation-induced carcinogenesis: a review. J. Radiol. Prot. 2016;36:R23-R35.
 75. Bordini L., Taino G. Gli Effetti Stocastici Delle Radiazioni Ionizzanti. G. Ital. Med. Lav. Erg. 2017;39;2:116-123 (In Italian).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 28.03.2022. Принята к публикации: 23.05.2022.

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: 28.03.2022. Accepted for publication: 23.05.2022

И.Л. Ефимова
ИГОРЬ БОРИСОВИЧ КЕИРИМ-МАРКУС
(К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

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

Контактное лицо: Ирина Леонидовна Ефимова, e-mail: irina19031@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Статья содержит материал о научной деятельности и жизненном пути известного учёного в области радиационной безопасности, первого руководителя лаборатории аварийной и индивидуальной дозиметрии, одного из разработчиков первого в СССР нейтронного дозиметра. Данная публикация – исторический обзор материалов из фонда музея ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, архива семьи учёного, печатных изданий, представляет научный интерес поскольку здесь целостно представлен жизненный и научный путь известного учёного, отдавшего 58 лет служению науке в стенах Института биофизики (ныне входящего в состав ФМБЦ им.А.И. Бурназяна). Учёный внёс большой вклад в формирование нового направления науки на стыке дозиметрии, радиобиологии и радиационной медицины, названного по его предложению эквидозиметрией. В музее хранится книга И.Б. Кеирим-Маркуса «Эквидозиметрия», где впервые в мировой научной литературе обобщены материалы по основным разделам эквидозиметрии, истории её возникновения, задачам, критериям оценки действия излучения, в частности в больших дозах, величинам эквидозиметрии, методам и приборам для их измерения.

Ключевые слова: *Кеирим-Маркус И.Б., биофизика, дозиметрия, радиационная безопасность, эквидозиметрия, лучевая болезнь, чернобыльская катастрофа, юбилей*

Для цитирования: Ефимова И.Л. Игорь Борисович Кеирим-Маркус (к 100-летию со дня рождения) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 119–122. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-119-122

Igor Borisovich Keirim-Markus (on the Occasion of His 100th Birthday)

I.L. Efimova

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

Contact person: Efimova Irina Leonidovna, e-mail: irina19031@yandex.ru

ABSTRACT

The article contains material on the scientific activity and life path of a well-known scientist in the field of radiation safety, the first head of the laboratory of emergency and individual dosimetry, one of the developers of the first neutron dosimeter in the USSR. This publication is a historical review of materials from the collection of the Museum of the FMBTS. A.I. Burnazyan, the archive of the scientist's family, printed publications, is of scientific interest because it holistically presents the life and scientific path of the famous scientist who gave 58 years of service to science within the walls of the Institute of Biophysics (now part of the A.I. Burnazyan FMBC).

The scientist made a great contribution to the formation of a new area of science at the intersection of dosimetry, radiobiology and radiation medicine, named equidosimetry at his suggestion. The museum keeps the book of I.B. Keirim-Markus "Equidosimetry", where for the first time in the world scientific literature summarized materials on the main sections of equidosimetry, the history of its occurrence, tasks, criteria for assessing the effect of radiation, in particular in large doses, the values of equidosimetry, methods and instruments for their measurement.

Keywords: *Keirim-Markus I.B., biophysics, dosimetry, radiation safety, equidosimetry, radiation sickness, Chernobyl accident*

For citation: Efimova I.L. Igor Borisovich Keirim-Markus (on the occasion of his 100th birthday). Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):113-116. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-113-116

Игорь Борисович Кеирим-Маркус – известный учёный-биофизик, доктор технических наук, профессор, дважды лауреат Государственной премии, 58 лет отдавший служению науке в Институте биофизики.

Игорь Борисович родился 9 сентября 1922 года в Рязани. Отец, Тардый (Фатер) Тимофей Сидорович, член партии левых эсеров, потом ВКП (б), участник гражданской войны, занимал ответственные партийные должности в Рязани, Тамбове, Башкирии, Москве, был генеральным (ответственным) секретарём Главконцескома в Париже. Мать – Кейрим (Голодническая) Александра Михайловна, участница гражданской войны, сотрудник издательства, студентка – парттысячница.

14 июля 1937 г. за активную контрреволюционную троцкистскую деятельность Тардый осуждён на 5 лет и сослан на работу в бухту Нагаево. 23 апреля 1938 г. приговорен к расстрелу «за антисоветскую агитацию». В 1956 году полностью реабилитирован.

Александра Михайловна в 1928 году вышла замуж за Бориса Львовича Маркуса, служащего наркомата труда РСФСР, впоследствии профессора, ответственного редактора журнала «Проблемы экономики», директора Института экономики АН СССР. После расстрела Тардыя Борис Львович усыновил его детей Игоря и Майю, дал им своё отчество и фамилию Кейрим-Маркус.

В 1939 году, после окончания школы им. А.Н.Радищева, Игорь Борисович поступил на физфак МГУ. Великая Отечественная война круто изменила жизнь семьи. Борис Львович ушёл в ополчение, мать с сестрой эвакуировались. Игорь вместе с товарищами по учёбе строил оборонительные сооружения в Орловско-Курском регионе. По возвращении в Москву зачислен в 3-й стрелковый полк московских рабочих 3-ей Коммунистической дивизии. Вот как об этом вспоминал Игорь Борисович: «Выдали винтовки, и мы маршем пошли в Хлебниково. Была гололедица, некоторые падали, кто-то потерял за-

твор винтовки. В деревне жили по избам. Было морозно, но на том берегу канала березы стояли рыжие. Задача была охранять мост через канал. 7 ноября меня направили в секрет, в поле на западном берегу канала. Что в каком случае должен был делать, не сказали. Было холодно лежать за стожком в одной шинели. Из деревни пришла собака, легла рядом, и мы вместе дрожали. Когда стемнело, вернулся в часть.

Затем нас перевели в казармы на окраине Химок. Активно занимались, учились ходить на лыжах. Экипировали по-зимнему: выдали белые полушубки, валенки, теплые штаны, ушанки и рукавицы. Запомнился наряд по охране складов. Была морозная звездная ночь, один за другим завывали фашистские бомбардировщики, на встречу им со стороны Москвы тянулись лучи прожекторов, ловили, скрещивались. Трассировали зенитные снаряды. Изредка на горизонте вспыхивали зарницы взрывов и пожаров».¹

Игорь Борисович прошёл всю войну. Воевал на Западном, Южном и 4-м Украинском фронтах. Командир миномётного и стрелкового взводов, переводчик отдела работы с противником, участвовал в освобождении Крыма и Латвии. «Мы оказались в Латвии, в направлении на Либаву, – вспоминал Игорь Борисович. – Немцы контратаковали, и дивизия вела тяжёлые бои. Другие фронты брали Ригу, освобождали Литву, а наш к 1945 г. стабилизировался. Засекали позиции орудий, систематически захватывали языков, разведчики ходили в рейды по тылам. 8 мая 1945 г. радисты сообщили, что немцы капитулировали. 9-го с утра над их траншеями появились белые тряпки. 8 мая меня вызвали в штаб корпуса. Но начальник штаба дивизии полковник Соколов сказал: поезжай с генералом к немцам принимать капитуляцию дивизии. Примешь, потом отправишься в корпус. Мы поехали на виллисе. Генерал Дёме в парадном мундире с красными отворотами и золотыми погонами вручил Родионову свой кортик. Затем по спискам принимали личный состав, вооружение. Оказалось, что по разведанным мы знали почти все: технику, фамилии командиров, начиная от взводов. Через два дня я прибыл в корпус. Начальник разведки корпуса меня обложил и сказал: был вызов в Москву для продолжения учебы (собирали недоучек для подготовки к участию в ядерной программе). Самолет улетел, иди, служи дальше. Всю войну отдавал свое табачное довольствие однополчанам, а тут с горя закурил вовсю».¹

После войны Игорь Борисович служил старшим переводчиком бюро писем оргучётного отдела штаба Советской военной администрации в Берлине, награждён Орденом Красной Звезды и многими медалями. В мае 1946-го вернулся в Москву и уже весной 1948-го получил диплом по специальности «физика строения вещества». Женился на довоенной однокурснице Югановой Софье Алексеевне, которая закончила физфак МГУ, работала в Центральном институте авиационных топлив и масел, училась в заочной аспирантуре. В семье появилась дочь Татьяна. После окончания университета Игорь Борисович получил распределение на Урал в г. Верх-Нейвинск на строящийся завод по обогащению урана в диффузионных камерах. Завод не работал, специальность для молодого учёного была далека от его научных интересов. К тому же семья осталась в Москве и очень бедствовала. Помог с переводом В.В.Бочкарев, товарищ по физфаку, заведующий лабораторией в Институте биофизики АМН

СССР, а также директор института академик Г. М. Франк. Благодаря их протекции 14 декабря 1948 г. Игоря Борисовича приняли на работу в должности младшего научного сотрудника с окладом 130 рублей. С 1962 по 2006 годы И.Б.Кеирим-Маркус заведовал лабораторией аварийной и индивидуальной дозиметрии, в 1958-м защитил кандидатскую, в 1977-м – докторскую диссертации, в 1980-м ему присвоено звание профессора.

Одной из главных задач, поставленных перед лабораторией, стала разработка и внедрение в практику дозиметрической аппаратуры, поскольку пуск атомных объектов немислим без наличия надёжной системы радиационного контроля. В 1954 году в экспериментально-производственных мастерских Института биофизики изготовили универсальный сцинтилляционный радиометр РУС, разработанный И.Б.Кеирим-Маркусом, Л.Н.Успенским и В.В.Маркеловым. Это был первый в СССР нейтронный дозиметр. При помощи прибора было впервые показано, что за защитой реакторов промежуточные нейтроны вносят существенный вклад в создаваемую дозу. Это послужило основанием для усиления защиты, в результате чего удалось снизить лучевые нагрузки в обслуживаемых помещениях транспортных ядерно-энергетических установок.

В лаборатории И.Б.Кеирим-Маркуса созданы оригинальные методы индивидуальной дозиметрии (фотографического – ИФКН, вспышечного – ИЛК, термолюминесцентного – ИКС, трекового – ГНЕЙС), нашедшие широкое приложение в индивидуальном дозиметрическом контроле, контроле окружающей среды, радиобиологическом эксперименте.²

Существенным этапом в развитии индивидуальной дозиметрии явился начатый с 1950 года под руководством И.Б.Кеирим-Маркуса цикл работ по изучению дозиметрических характеристик детекторов, в которых используется явление люминесценции. В экспозиции музея ФМБЦ им. А.И.Бурназяна представлен люминесцентный дозиметр ИКС-А для измерения поглощённой дозы гамма-излучения у персонала в аварийных ситуациях, при ремонтных работах, при повседневной работе, для экспериментальных работ. 17 мая 1986 года бригада дозиметристов во главе с Игорем Борисовичем, используя ИКС-А, проводила дозиметрический контроль в Чернобыльской зоне.

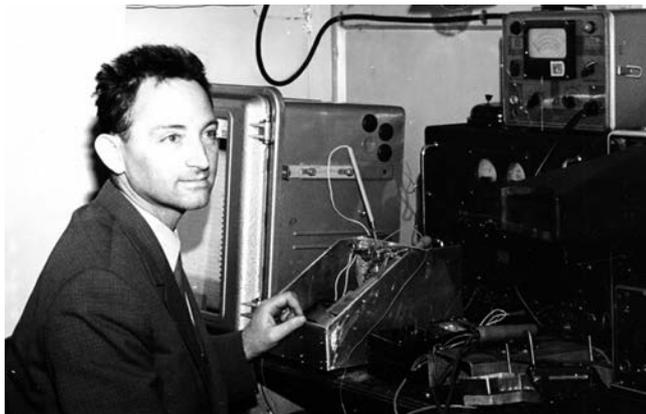
Вот как об этом вспоминает коллега Игоря Борисовича В.Н.Клочков: «Свою первую поездку в командировку на Чернобыльскую АЭС я совершил в бригаде специалистов Института биофизики под руководством Игоря Борисовича Кеирим-Маркуса.

Игоря Борисовича я знал и очень уважал задолго до поездки в Чернобыль, но эта поездка в мае 1986 года мне позволила еще ближе узнать этого великого ученого и замечательного человека.

Сразу после аварии на ЧАЭС в апреле и в начале мая многие сотрудники Института биофизики были командированы в зону ЧАЭС, однако меня не привлекали к работе в Чернобыле в течение почти трех недель. И вот в пятницу 16 мая 1986 года меня вызвал к себе заместитель директора Института биофизики Лев Александрович Булдаков и сообщил, что назавтра, 17 мая, мне предложено поехать в командировку на ЧАЭС в составе бригады сотрудников института. Руководитель бригады – И.Б. Кеирим-Маркус. Вылет – спецрейсом из аэропорта Быково.

¹ Воспоминания И.Б.Кеирим-Маркуса. Об ополчении и дальнейшем. Из архива семьи И.Б.Кеирим-Маркуса. Интернет-ресурсы. сайт <http://jolaf.jnm.ru/keirim-markus/>

² Приказ №55 директора ГНЦ-РФ-Института биофизики Л.А.Ильина об объявлении благодарности И.Б.Кеирим-Маркусу. 5.09.1997 год. Фонд музея ФМБЦ им. А.И.Бурназяна



В Институте биофизики. 1965 год

Вместе в У.Я.Маргулисом и В.И.Бадьным мы на нашем микроавтобусе поехали в обратную сторону почти до самого КПП «Дитятки» – сотрудники Института биофизики размещались в пионерском лагере «Сказочный» на самом краю 30-километровой зоны, недалеко от КПП. Приехали, прошли санпропускник на входе в пионерлагерь. Нам выдали спецодежду и спецобувь, а свою одежду и обувь мы положили в большие полиэтиленовые мешки, чтобы она не запачкалась.

Наутро мы приступили к изучению ситуации на станции и определению направлений предстоящей работы – каждый в своей области. И сразу возникла неожиданность: член Правительственной комиссии, глава штаба Третьего главного управления на ЧАЭС, заместитель директора Института биофизики Юрий Григорьевич Григорьев, приехавший в Чернобыль на несколько дней раньше нас, попал в



Сотрудники лаборатории индивидуальной и аварийной дозиметрии Института биофизики (в центре И.Б.Кеирим-Маркус). 1972

Когда приехали в Чернобыль к штабу Минздрава на центральной площади города, было уже совсем темно. Нас встретили сотрудники Института биофизики, которые приехали в Чернобыль в начале мая, и теперь мы должны были их сменить: Ушер Яковлевич Маргулис и Валентин Иванович Бадьин. В это время на ЧАЭС работал и третий сотрудник Института биофизики – Анатолий Викторович Симаков, но он работал с военными вертолетчиками на обследовании 4-го блока и прилегающей территории, поэтому в этот момент он был в другом месте.

Сразу бросилось в глаза, что У.Я. Маргулис и В.И. Бадьин разговаривали шепотом – у них не было голоса. Тогда это называли «радиационная ангина», которой переболели почти все, кто въезжал в 30-ти километровую зону. В чем ее причина – мне не известно. На мой взгляд, главной причиной явился хронический ожог гортани и дыхательных путей озоном (вследствие высоких радиационных полей его в воздухе было много) в сочетании с патогенной микрофлорой, которая быстро распространялась из-за скученности людей и неблагоприятных санитарно-бытовых условий.

автомобильную аварию, сильно ударился головой и получил сотрясение мозга. Заменить его в Правительственной комиссии на время поручили Игорю Борисовичу Кеирим-Маркусу. Но так получилось, что Юрий Григорьевич, пролежав неделю после травмы, не смог продолжить работу в Чернобыле и уехал в Москву. Так Игорь Борисович совершенно неожиданно для себя стал членом Правительственной комиссии по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Запомнился стиль его работы – очень доброжелательный и демократичный. Когда мы в конце дня (а это примерно в 9-10 часов вечера) возвращались в «Сказочный», то Игорь Борисович собирал всех сотрудников Института биофизики и подробно рассказывал, какова ситуация на ЧАЭС, какие ведутся работы, какие задачи поставлены на ближайшие дни. Также спокойно и доброжелательно он заслушивал наши отчеты о выполняемой работе, давал советы и рекомендации».³

Эффективность дозиметров ИКС-А высоко оценил директор Института биофизики, непосредственный участник тех событий, академик Л.А.Ильин: «Находясь в то

³ Воспоминания В.Н.Клочкова. Фонд музея ФМБЦ им. А.И.Бурназяна

время в Чернобыле, я попросил собрать всю наличность индивидуальных дозиметров в Институте биофизики и организовать бригаду специалистов для работы на ЧАЭС. Прибывшая группа, в частности была оснащена комплектами аварийных дозиметров ИКС-А и в течение июня 1986 года обеспечивала контроль облучаемости около 6 тыс человек. Не останавливаясь на состоянии индивидуальных дозиметрического парка приборов, использованных различными ведомствами в те дни, отметим лишь, что только дозиметры ИКС-А и дозиметры Д-2 обеспечивали в полном объёме задачи оперативного индивидуального контроля».⁴

После аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) размещенные вокруг нее дозиметры ИКС были досрочно сняты и направлены в лабораторию для измерений. Они показали, что за короткое время накопленные населением дозы гамма-излучения достигали 0,5–0,8 Гр, что послужило фактической основой для принятия решения об эвакуации окружающих ЧАЭС населенных пунктов. В 1987 г. группа сотрудников лаборатории оснастила дозиметрами ИКС жителей одного населенного пункта Белоруссии, подвергшегося облучению от ЧАЭС. Получили уникальные сведения о распределении индивидуальных доз жителей в течение полугода и влиянии сезонных изменений условий их жизнедеятельности на уровни облучения.

Дозиметрические приборы, разработанные в лаборатории И.Б.Кеирим-Маркуса, можно было увидеть на атомных электростанциях, атомных подводных лодках, на космических кораблях. Так, на первом космическом корабле «Восток» установили малогабаритные высокочувствительные дозиметры, не требующие электропитания и телеметрии. За участие в обеспечении космического полёта Ю.А.Гагарина Игорь Борисович был награждён орденом «Знак почёта». За участие в обеспечении радиационной безопасности экипажей атомных подводных лодок и персонала атомных предприятий учёный получил две Государственные премии СССР по науке, за участие в ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы – медаль «За трудовую доблесть». Он стал автором и соавтором более 400 научных работ, в том числе монографий и изобретений, подготовил 20 кандидатских наук, из них впоследствии четверо защитили докторские диссертации. Был членом секции Научно-технического совета Минатома, ученого совета Института и диссертационного совета при нем, Национальной комиссии по радиационной защите. Участвовал в создании Норм радиационной безопасности – 69, 76/87. По поручению СЭВ И. Б. Кеирим-Маркус возглавил рабочую группу СЭВ, которая выпустила Международный словарь терминов по радиационной безопасности на 8 языках. Последняя книга — перевод Публикации МКРЗ №89 — вышла через год после его смерти.

Учёный внёс большой вклад в формирование нового направления науки на стыке дозиметрии, радиобиологии и радиационной медицины, названного по его предложению эквидозиметрией. В музее хранится книга И.Б.Кеирим-Маркуса «Эквидозиметрия», где впервые в мировой научной литературе обобщены материалы по основным разделам эквидозиметрии, истории её возникновения, задачам, критериям оценки действия излучения, в частности в больших дозах, величинам эквидозиметрии, методам и приборам для их измерения.

⁴ Л.А.Ильин. Реалии и мифы Чернобыля. М., 1996, с.274

⁵ Памяти И.Б.Кеирим-Маркуса // Аппаратура и новости радиационных измерений. 2006, №3(46), с.71

⁶ Воспоминания об отце Т.И.Югановой. Из архива семьи И.Б.Кеирим-Маркуса. 2022 год

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 19.02.2022. Принята к публикации: 23.03.2022.

Игорь Борисович стал физиком, но мог бы стать художником – одновременно поступил на Физический факультет МГУ и в Художественный институт (будущий – им. В.И.Сурикова). В часы отдыха брал в руки краски и кисти, писал картины, делал зарисовки. Более 100 работ Кеирим-Маркуса сохранилось в семье и у друзей учёного. Профессиональные художественные произведения выполнены в различной технике. Это портреты, пейзажи, гравюры, скульптуры. Талант художника пригодился и во время войны: работая переводчиком в отделе работы с противником политотдела 5-ой ударной армии, Игорь Борисович готовил листовки с линогравюрами для заброски немецким войскам. Весной 1944-го при освобождении Севастополя наносил на карту разведанные, подготовил для комдива генерала Родионова панораму Сапун-горы со всеми выявленными объектами, как она выглядела из командного пункта.

Более 50 лет Игорь Борисович собирал коллекцию бабочек. 2000 экземпляров переданы в Зоологический музей МГУ.

Всю послевоенную жизнь Игорь Борисович посвятил науке, в его трудовой книжке – только одна запись о месте работы: Институт биофизики, где он работал до последних своих дней. По воспоминаниям коллег: «Красивый, улыбчивый, элегантный – Игорь Борисович всегда был человеком общественным. Бессменный руководитель и неподражаемый ведущий физического семинара, происходившего по средам в актовом зале Института Биофизики, и живой пример великолепного литературного русского языка, которого Игорь Борисович был большим ревнителем и знатоком. Для нас семинар был основным источником идей, сведений, тенденций. Тематика охватывала практически все – устройство газоразрядных счетчиков, оптимальную организацию дозконтроля персонала предприятий ЯТЦ, корреляционные соотношения в аварийных выпадениях ЧАЭС, радиобиологические аспекты дозиметрии внутреннего облучения».⁵

Семейная жизнь учёного сложилась: любимая жена Софья Алексеевна, дочь Татьяна, внук Василий всегда были рядом. «Он был очень привязан к своей семье: жене, дочери, внуку, – вспоминает Татьяна Игоревна. – Всегда много работал, был очень принципиальным, добросовестным, дисциплинированным и аккуратным, тщательно распределял свое время, умел отдыхать. Хорошо знал классическую музыку и изобразительное искусство, посещал концерты и выставки. Любил природу, особенно лес, хорошо ориентировался на местности. Спортом не занимался, но много гулял, пешком и на лыжах, с детства собирал бабочек. Был очень скромным, честным, добрым и щедрым человеком, всегда старался помочь друзьям и коллегам, если они в этом нуждались.

Характер был тяжелый, взрывной, но отходчивый. После тяжелой травмы в автомобильной аварии стал инвалидом, потом почти ослеп, но продолжал работать дома до последних дней».⁶

Родные и коллеги И.Б.Кеирим-Маркуса бережно сохраняют память о талантливом учёном, художнике и человеке. В интернете размещён сайт об Игоре Борисовиче, где представлены его воспоминания, полный список научных работ, фотографии, художественное творчество учёного.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. The article was prepared by one author.

Article received: 19.02.2022. Accepted for publication: 23.03.2022

РОСАТОМ ПОЛУЧИЛ РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ НА КОМПЛЕКС ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ



РУСАТОМ
ХЭЛСКЕА
РОСАТОМ

29 июля АО «Русатом Хэлскеа» (дивизион, аккумулирующий экспертизу Госкорпорации «Росатом» в области здравоохранения) получило регистрационное удостоверение Росздравнадзора на комплекс лучевой терапии на базе ускорителя электронов «Оникс» - 6 МэВ (КЛТ-6). Первые поставки медоборудования в лечебные учреждения начнутся в 2023 году.

Разработчиком «Оникса» является Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации, входящий в контур управления АО «Русатом Хэлскеа», дивизиона Госкорпорации «Росатом».

Производственные мощности Росатома позволят восполнить дефицит линейных ускорителей на территории Российской Федерации и повысить доступность населения к услугам качественной высокотехнологичной онкологической помощи. «Росатом» готов обеспечить большую часть потребностей в этом оборудовании.

В Российской Федерации по данным Росстата на 2021 год находилось в эксплуатации 262 аппарата, при этом значительная часть имеющегося парка оборудования устарела - 71 линейный ускоритель имеют срок эксплуатации более 10 лет и требуют замены. При этом потребность в линейных ускорителях в нашей стране очень высокая. Так, в соответствии с приказом Минздрава России «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» №116н от 19.02.2021г., в стране необходимо иметь 1 линейный ускоритель в расчете на 300 тыс. населения, то есть не менее 485 аппаратов такого назначения.

В 2020-2021 гг. сохранялся высокий объем закупок данного оборудования за счет реализации целевых программ, было установлено еще порядка 90 линейных ускорителей, в том числе вместо устаревшего и демонтированного оборудования. Несмотря на это, потребность в линейных ускорителях все еще находится на высоком уровне и составляет не менее 200 аппаратов.

Комплекс лучевой терапии «Оникс» создан на базе компактного медицинского линейного ускорителя с пучком тормозного излучения номинальной энергией 6 МэВ – в большинстве случаев такой энергии достаточно для проведения лучевой терапии, к тому же это снижает требования к защите помещений и персонала от радиации.

«Оникс» реализует современные методики дистанционной лучевой терапии (трехмерной конформной, с применением средств визуализации для контроля положения пациента, с модуляцией интенсивности, ротационной с объемной модуляцией интенсивности пучка и пр.) при лечении пациентов в радиологических отделениях онкологических учреждений всех уровней.

По сравнению с аналогами этот комплекс отличается низкими эксплуатационными затратами с сохранением надежности, большей доступностью сервисной службы и отечественных комплектующих на протяжении всего жизненного цикла оборудования.

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

«На данный момент в России осуществляется лечение ряда онкологических заболеваний на оборудовании иностранного производства. «Оникс» - это полностью российская разработка. Доля отечественных компонентов достигает 80%. При этом цена «Оникса» не зависит от волатильности курса. Сервис и гарантийное обслуживание обеспечивает АО «НИИТФА» в Москве, что гарантирует высокую скорость обслуживания. Мы уверены, что конкурентноспособные характеристики и широкий спектр решения задач онкологического профиля позволят нашему комплексу лучевой терапии стать лидером при выборе оборудования для дистанционной лучевой терапии».

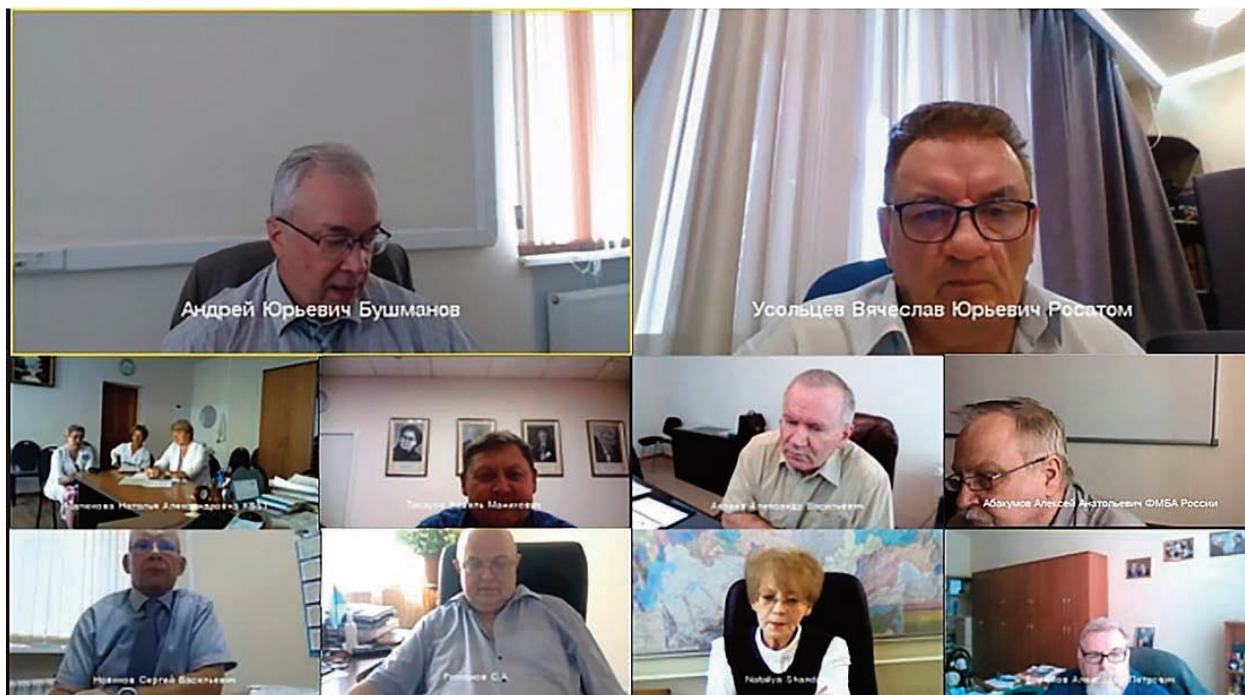
Дивизион «Русатом Хэлскеа» приступает к серийному производству медоборудования. Первые поставки комплекса лучевой терапии на базе ускорителя электронов «Оникс» в лечебные учреждения запланированы на 2023 год.





КОНТРОЛЬ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ ПРИ ОБРАЩЕНИИ С НОВЫМИ ВИДАМИ ЯДЕРНОГО ТОПЛИВА

15 июля 2022г.



15 июля на заседании Проблемной комиссии № 8 "Медико-санитарные проблемы обеспечения безопасности работ, выполняемых в условиях воздействия радиационных и других факторов физической природы" НТС ФМБА России прошло обсуждение вопросов контроля радиационной обстановки и определения доз облучения персонала при обращении с новыми видами ядерного топлива.

В заседании приняли участие 30 профильных специалистов, среди которых представители Генеральной инспекции Госкорпорации "Росатом", ФГУП "ГХК" Госкорпорации "Росатом" и специалисты местного здравоохранения ЦКБ №51 (г. Железнодорожск).

ФМБА России представляли начальник Управления организации научных исследований Игорь Александрович Берзин, заместитель начальника Управления организации научных исследований – начальник отдела организации научных исследований в области радиобиологии, радиационной безопасности и экстремальных воздействий Алексей Анатольевич Абдукулов, начальник отдела радиационных проблем Управления организации научных исследований Сергей Викторович Салынкин.

Были заслушаны четыре доклада, 3 из которых подготовлены специалистами ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна:

1. Цовьянов А.Г., Самойлов А.С., Лебедев А.О., Шинкарев С.М. "Результаты радиационно-гигиенических исследований СНУП и МОКС топлива, проводимые в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна на СХК и ГХК";

2. Поцяпун Н.П., Самойлов А.С., Квачева Ю.Е. "Научно-методическое обеспечение деятельности лабораторий дозиметрии внутреннего облучения ЦГиЭ ФМБА России";

3. Паринов О.В., Самойлов А.С., Шандала Н.К. "Проблемы и решения оценки состояния здоровья персонала, работающего в условиях новых технологий производства ядерного топлива".

В результате обсуждения установлено, что система радиационной защиты может развиваться на основе полученных в последние годы результатов радиационно-гигиенических исследований и изучения состояния здоровья персонала при производстве СНУП топлива на Сибирском химкомбинате, а также значительного опыта ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, полученного в ходе работ с новыми топливными материалами на предприятиях Госкорпорации "Росатом": СНУП (АО "СХК"), МОКС (ФГУП "ГХК"), РЕМИКС (ФГУП "ГХК"), уран-силицидное ядерное топливо (АО "МСЗ").

Основной акцент планируется сделать на существенное усиление кадрового, материально-технического и финансового обеспечения деятельности лабораторий дозиметрии внутреннего облучения (ЛДВО) и основного научно-методического подразделения этой системы – лаборатории биофизических методов дозиметрии внутреннего облучения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.