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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2023

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2023 68 1

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATSIONNAIA BEZOPASNOST

5

2023

ИЛЬИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ

Секции научно-практической конференции:

- Актуальные вопросы радиационной безопасности и гигиены;
- Радиационная биология, физика и химия;
- Биомедицинские технологии и генетика;
- Инновационные методы в медицине.

15–16 МАРТА

МОСКВА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2023. Том 68. № 1

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;
Шандала 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

Алексанин 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-jornal-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 10.02.2023. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 12,75 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2023
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

SCIENTIFIC AND INFORMATION-ANALYTICAL JOURNAL FOUNDED IN 1956

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

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2023. Vol. 68. No 1

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)

Mission of the journal is to publish original scientific articles on radiobiology, radiation medicine, radiation safety, radiotherapy, nuclear medicine, and scientific reviews.
Purpose of the journal is to highlight the advanced achievements of radiation medicine, radiation biology, epidemiology, medical physics and technology.

Editor-in-Chief: ***Samoylov A.S.*** – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;
Deputy Eitor-in-Chief: ***Bushmanov A.Yu.*** – Dr. Sci. Med., Prof.;
Deputy Eitor-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 10.02.2023. Format 60×90/8. Offset printing. 12,75 printed sheets. 1000 copies. Order 2023
Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2023. ТОМ 68. № 1

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

5 **Цитогенетический анализ клеточной линии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека при длительном культивировании после воздействия рентгеновского излучения в малых и средних дозах**
Никитина В.А., Астрелина Т.А., Нугис В.Ю., Кобзева И.В., Ломоносова Е.Е., Сучкова Ю.Б., Маливанова Т.Ф., Брунчуков В.А., Усупжанова Д.Ю., Брумберг В.А., Расторгуева А.А., Добровольская Е.И., Карасева Т.В., Козлова М.Г., Пустовалова М.В., Чигасова А.К., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н., Самойлов А.С.

15 **Механизмы противоопухолевого действия малых доз радиации, связанные с активацией защитных систем клетки**
Салеева Д.В., Рождественский Л.М., Раева Н.Ф., Воробьева Е.С., Засухина Г.Д.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

19 **Разработка концепции цифрового двойника работника радиационно- и ядерно-опасного предприятия и производства**
Петрова В.В., Шулепов П.А., Симагова Т.Д., Петров А.А.

25 **Распространение углерода-14 в окружающей среде при нормальных условиях эксплуатации Курской АЭС**
Барчуков В.Г., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Еремина Н.А., Сурин П.П., Максимов А.А., Кабанов Д.И., Величко В.К., Богданенко Н.А., Алсагаев Ж.И.

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

34 **Особенности динамики лимфоцитов периферической крови в течение первой недели при комбинированных радиационно-механических поражениях**
Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Кончаловский М.В., Кретов А.С., Нугис В.Ю., Метляева Н.А., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В., Давтян А.А., Дубовой Д.А.

41 **Токсический пневмосклероз как последствие хронического воздействия плутония**
Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Щербатых О.В., Кончаловский М.В., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В.

РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

48 **Сравнительная оценка поглощённых доз производственного и диагностического облучения у пациентов, обследованных методом компьютерной томографии**
Осипов М.В., Ria F., Дружинина П.С., Сокольников М.Э.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

58 **Пороговые тепловые дозы локальной гипертермии при термолучевой терапии опухолей**
Курпешев О.К.

72 **Лучевая терапия и беременность (обзор литературы)**
Лемаева А.А., Гулидов И.А.

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

78 **Методика экспертной оценки качества ПЭТ-изображений пациентов**
Петрякова А.В., Чипига Л.А., Тлостанова М.С., Иванова А.А., Важенина Д.А., Станжевский А.А., Рыжкова Д.В., Сухов В.Ю., Бойков И.В., Припорова Ю.Н., Балабанова А.А., Захс Д.В., Митусова Г.М., Зыков Е.М., Пронин А.И., Рыжова О.Д.

86 **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозой в оценке эффективности и прогнозе результатов лечения лимфопролиферативных заболеваний**
Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Медведева А.А., Рыбина А.Н., Муравлева А.В., Кравчук Т.Л., Гольдберг В.Е.

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ

92 **Дозиметрия трития на клеточном уровне**
Роднева С.М., Гурьев Д.В.

НОВЫЕ КНИГИ

101 **РЕЦЕНЗИЯ на книгу Померанцева Николая Алексеевича «Чернобыль: летчики и авиационные медики. Как это было…» (Историко-документальное научное издание)**
И.Б. Ушаков

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY. 2023. VOL 68. № 1

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY

5 **Cytogenetic Analysis of the Cell Line of Multipotent Human Mesenchymal Stromal Cells during Long-Term Cultivation after Exposure to X-Ray Radiation at Low and Medium Doses**
Nikitina V.A., Astrelina T.A., Nugis V.Yu., Kobzeva I.V., Lomonosova E.E., Suchkova Yu.B., Malivanova T.F., Brunchukov V.A., Usupzhanova D.Yu., Brumberg V.A., Rastorgueva A.A., Dobrovolskaya E.I., Karaseva T.V., Kozlova M.G., Pustovalova M.V., Chigasova A.K., Vorobyeva N.Yu., Osipov A.N., Samoilov A.S.

15 **Mechanisms of Antitumor Activity of Low Doses of Radiation Associated with Activation of Cells' Defense System**
Saleeva D.V., Rozhdestvensky L.M., Raeva N.F., Vorobeva E.S., Zasukhina G.D.

RADIATION SAFETY

19 **The Concept of the Digital Twin of the Radiation and Nuclear Facilities' Worker**
Petrova V.V., Shulepov P.A., Simagova T.D., Petrov A.A.

25 **Distribution of Radiocarbon in the Environment under Normal Conditions of Operating of Kurskaya Nuclear Power Plant**
Barchukov V.G., Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Eremina N.A., Surin P.P., Maximov A.A., Kabanov D.I., Velichko V.K., Bogdanenko N.A., Alsagaev Zh.I.

RADIATION MEDICINE

34 **Features of the Dynamics of the Peripheral Blood Lymphocytes during the First Week in Combined Radiation-Mechanical Lesions**
Galstian I.A., Bushmanov A.Yu., Konchalovsky M.V., Nugis V.Yu., Metlyaeva N.A., Torubarov F.S., Korenkov V.V., Davtian A.A., Dubovoy D.A.

41 **Toxic Pneumosclerosis as a Consequence of Chronic Plutonium Exposure**
Metlyaeva N.A., Bushmanov A.Yu., Galstyan I.A., Shcherbatykh O.V., Konchalovsky M.V., Torubarov F.S., Korenykov V.V.

RADIATION EPIDEMIOLOGY

48 **Comparative Assessment of the Absorbed Doses Resulted from Occupational Exposure and Computed Tomography**
Osipov M.V., Ria F., Druzhinina P.S., Sokolnikov M.E.

RADIATION THERAPY

58 **Threshold Thermal Dose of Local Hyperthermia in Thermoradiation Therapy of Tumors**
Kurpeshev O.K.

72 **Radiation Therapy and Pregnancy (Literature Review)**
Lemaeva A.A., Gulidov I.A.

NUCLEAR MEDICINE

78 **Method of Experts' Quality Evaluation of the PET Images of the Patients**
Petryakova A.V., Chipiga L.A., Tlostanova M.S., Ivanova A.A., Vazhenina D.A., Stanzhevsky A.A., Ryzhkova D.V., Sukhov V.Yu., Boikov I.V., Priporova Yu.N., Balabanova A.A., Zakhs D.V., Mitusova G.M., Zykov E.M., Pronin A.I., Ryzhova O.D.

86 **Single-Photon Emission Computed Tomography with ^{99m}Tc-1-Thio-D-glucose in Evaluation of the Effectiveness and Prediction of the Results of Treatment of Lymphoproliferative Diseases**
Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Bragina O.D., Medvedeva A.A., Rybina A.N., Muravleva A.V., Kravchuk T.L., Goldberg V.E.

RADIATION PHYSICS, ENGINEERING AND DOSIMETRY

92 **Tritium Dosimetry at the Cellular Level**
Rodneva S.M., Guryev D.V.

NEW BOOKS

101 **REVIEW of the book by Pomerantsev Nikolay Alekseevich "Chernobyl: pilots and aviation doctors. How it was..." (Historical and documentary scientific publication)**
Ushakov I.B.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-5-14

В.А. Никитина, Т.А. Астрелина, В.Ю. Нугис, И.В. Кобзева, Е.Е. Ломоносова, Ю.Б. Сучкова, Т.Ф. Маливанова, В.А. Брунчуков, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брумберг, А.А. Расторгуева, Е.И. Добровольская, Т.В. Карасева, М.Г. Козлова, М.В. Пустовалова, А.К. Чигасова, Н.Ю. Воробьева, А.Н. Осипов, А.С. Самойлов

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ И СРЕДНИХ ДОЗАХ

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

Контактное лицо: Виктория Андреевна Никитина, e-mail: nikitinava@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить влияние однократного воздействия рентгеновского излучения в дозах 80, 250 и 1000 мГр на частоты и спектр хромосомных аберраций (ХА) в клеточной линии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) человека в процессе длительного культивирования.
Материал и методы: ММСК выделяли из слизистой ткани десны человека ферментативным способом и культивировали в бессывороточной среде. Присутствие поверхностных антигенов определяли с помощью метода проточной цитометрии. Способность клеточной линии дифференцироваться в остеогенном, адипогенном и хондрогенном направлениях исследовали с использованием индукционных сред. Аутентификацию осуществляли методом генотипирования полиморфных STR-локусов, цитогенетический анализ – методом мультицветной флуоресцентной гибридизации *in situ* (mFISH). Облучение проводили на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия) при мощности дозы 40 мГр/мин, напряжении 100 кВ, токе 0,8 мА.
Результаты: На первом пассаже после облучения статистически достоверное увеличение частоты неклональных ХА по сравнению с контролем зафиксировано после облучения в дозе 80, но не 250 и 1000 мГр. На поздних этапах культивирования средняя частота разрывов на хромосому в группе необлученных клеток не отличалась от значений, полученных после облучения в дозах 80, 250 и 1000 мГр ($p > 0,05$). Однако в ММСК, облученных в дозе 80 мГр, чаще происходили повреждения в парах хромосом 6 и 10, а в дозе 1000 мГр – в паре хромосом 9. Однократное облучение ММСК *in vitro* не повлияло на рост и прогрессию характерных для исследованной первичной клеточной линии ММСК клональных клеток с хромосомными транслокациями и моносомией X, но привело к увеличению представленности клона с тетрасомией 8. Общее количество возникших *de novo* случайных клонов с хромосомными транслокациями увеличилось только после облучения в дозе 1000 мГр.
Заключение: Незначительные колебания доли клеток с неклональными ХА в зависимости от полученной дозы на ранних сроках после облучения (1–4 пассаж) исчезали на поздних этапах культивирования (8–14 пассаж). Средние частоты разрывов в хромосомах облученных и необлученных ММСК не отличались, но после облучения повреждения в некоторых хромосомах могли происходить чаще, чем в других. Однократное рентгеновское облучение ММСК может способствовать росту и прогрессии первичных патологических цитогенетических клонов независимо от полученной дозы, а также увеличению общего количества возникших *de novo* клеточных клонов с хромосомными транслокациями.

Ключевые слова: *мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, хромосомные аберрации, mFISH, рентгеновское излучение, малые дозы*

Для цитирования: Никитина В.А., Астрелина Т.А., Нугис В.Ю., Кобзева И.В., Ломоносова Е.Е., Сучкова Ю.Б., Маливанова Т.Ф., Брунчуков В.А., Усупжанова Д.Ю., Брумберг В.А., Расторгуева А.А., Добровольская Е.И., Карасева Т.В., Козлова М.Г., Пустовалова М.В., Чигасова А.К., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н., Самойлов А.С. Цитогенетический анализ клеточной линии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека при длительном культивировании после воздействия рентгеновского излучения в малых и средних дозах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 5–14. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-5-14

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-5-14

V.A. Nikitina, T.A. Astrelina, V.Yu. Nugis, I.V. Kobzeva, E.E. Lomonosova, Yu.B. Suchkova, T.F. Malivanova, V.A. Brunchukov, D.Yu. Usupzhanova, V.A. Brumberg, A.A. Rastorgueva, E.I. Dobrovolskaya, T.V. Karaseva, M.G. Kozlova, M.V. Pustovalova, A.K. Chigasova, N.Yu. Vorobyeva, A.N. Osipov, A.S. Samoilov

Cytogenetic Analysis of the Cell Line of Multipotent Human Mesenchymal Stromal Cells during Long-Term Cultivation after Exposure to X-Ray Radiation at Low and Medium Doses

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

Contact person: V.A. Nikitina, e-mail: nikitinava@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the frequency and spectrum of chromosome aberrations under X-Ray exposure at doses of 80, 250, and 1000 mGy in a human multipotent mesenchymal stromal cell (MMSC) cell line during long-term cultivation.
Material and methods: MMSCs were isolated from human gingival mucosa by an enzymatic method and cultured in a serum-free medium. The presence of surface antigens was determined using the method of flow cytometry. The ability of the cell line to differentiate in the osteogenic, adipogenic, and chondrogenic directions was studied using induction media. Authentication was performed by genotyping of

polymorphic STR loci, cytogenetic analysis was performed by multicolor fluorescent *in situ* hybridization (mFISH). Irradiation was carried out on an X-ray biological unit RUB RUST-M1 (Russia) at a dose rate of 40 mGy/min, a voltage of 100 kV, and a current of 0.8 mA.
Results: At the first passage after irradiation, a statistically significant increase in the frequency of non-clonal CA compared with the control was recorded at a dose of 80, but not 250 and 1000 mGy. At the late stages of cultivation, the average frequency of breaks per chromosome in the group of non-irradiated cells did not differ from the values obtained after irradiation at doses of 80, 250, and 1000 mGy ($p > 0.05$). However, in MMSCs irradiated at a dose of 80 mGy, damage occurred more often in pairs of chromosomes 6 and 10, and at a dose of 1000 mGy, in a pair of chromosomes 9. A single irradiation of MMSCs *in vitro* did not affect the growth and progression of MMSCs characteristic of the studied primary cell line, of clonal cells with chromosome translocations and monosomy X, but led to an increase in the representation of a clone with tetrasomy 8. The total number of random clones with chromosome translocations that arose *de novo* increased after irradiation at a dose of 1000 mGy.
Conclusion: Minor fluctuations in the proportion of cells with non-clonal CA, depending on the dose received in the early stages after irradiation (passage 1–4), disappeared at the later stages of cultivation (passage 8–14). There were no differences in mean frequencies between irradiated and non-irradiated MMSCs, but after irradiation, damage to some chromosomes could occur more frequently than others. A single X-ray irradiation of MMSCs can promote the growth and progression of primary pathological cytogenetic clones, regardless of the dose received, as well as an increase in the total number of de novo cell clones with chromosomal translocations that have arisen. A single X-ray irradiation of MMSCs can promote the growth and progression of primary pathological cytogenetic clones, regardless of the dose received, as well as an increase in the total number of *de novo* cell clones with chromosomal translocations that have arisen.

Keywords: *mesenchymal multipotent stromal cells, chromosome aberrations, mFISH, X -ray irradiation, low doses*

For citation: Nikitina VA, Astrelina TA, Nugis VYu, Kobzeva IV, Lomonosova EE, Suchkova YuB, Malivanova TF, Brunchukov VA, Usupzhanova DYu, Brumberg VA, Rastorgueva AA, Dobrovolskaya EI, Karaseva TV, Kozlova MG, Pustovalova MV, Chigasova AK, Vorobyeva NYu, Osipov AN, Samoilov AS. Cytogenetic Analysis of the Cell Line of Multipotent Human Mesenchymal Stromal Cells during Long-Term Cultivation after Exposure to X-Ray Radiation at Low and Medium Doses. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):5–14. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-5-14

Введение

Соматические или тканевые стволовые клетки – это недифференцированные, характеризующиеся свойствами самообновления и пластичности, долгоживущие клетки, присутствующие во всех тканях организма человека. Для сохранения функциональной активности и генетической стабильности тканевые стволовые клетки *in vivo* могут длительное время не вступать в стадию митоза [1–3]. Состояние покоя, с одной стороны, позволяет избежать ошибок репликации и сохранить клеточный пул стволовых клеток в тканях, а с другой – способствует накоплению генетических нарушений, возникающих в результате спонтанного мутагенеза. Преимущественным способом репарации в неделящихся клетках является негомологичная рекомбинация (NHEJ), подверженная ошибкам, приводящим к формированию различных структурных хромосомных перестроек [1, 4–7]. После активации пролиферации возможным механизмом сохранения исходной ДНК-матрицы стволовых клеток является асимметричное деление, при котором одна дочерняя клетка остаётся стволовой и сохраняет способность к самоподдержанию, а вторая – вступает на путь дифференциации. Предполагается, что пространственное разделение таких клеток *in vivo* обеспечивает тканевое микроокружение: клетки с матричной ДНК остаются в «стволовой нише», а клетки с дочерней вновь синтезированной цепочкой ДНК, с возможными ошибками, дифференцируются, утрачивая способность к делению [4, 8].

Способность к самообновлению, морфологическая и иммунофенотипическая схожесть, зависимость от микроокружения, подтвержденная экспериментально возможность опухолевой трансформации – это свойства не только нормальных соматических, но и раковых стволовых клеток. Происхождение опухолевых стволовых клеток из клеточного пула тканевых стволовых клеток является предметом обсуждения, в том числе и Международной комиссии по радиационной защите, один из докладов которой посвящен исследованиям механизмов радиационно-индуцированного канцерогенеза и биологии стволовых клеток [1]. Особое внимание уделяется исследованию отдаленных эффектов ионизирующего излучения в малых дозах, получаемых в результате воздействия естественного радиационного фона, при использовании диагностических и лечебных медицинских процедур, связанных с применением ионизирующих излучений. Проблема обсуждается в аспекте сравнительной оценки радиочувствительности соматических стволовых клеток, выделенных из разных тканей, и взаимосвязи механизмов радиационного канцерогенеза с возраст-зависимым истощением «стволового» пула.

ММСК – гетерогенная популяция соматических мультипотентных стромальных фибробластоподобных клеток, обнаруженных во многих тканях и органах человека. Они демонстрируют свойства пластичности, высокой пролиферативной активности и генетической стабильности при культивировании [9], а по радиорезистентности *in vitro*, по мнению M.F. Chen et al [10], сопоставимы с опухолевой иммортализованной клеточной линией аденокарциномы легкого человека A549. После воздействия ионизирующего излучения в больших дозах *in vitro* ММСК могут сохранять профиль поверхностных рецепторов (иммунофенотип) и способность к дифференцировке в трех направлениях (хондрогенном, адипогенном, остеогенном), но при этом их пролиферативная активность и способность к клонообразованию могут снижаться, сопровождаясь появлением экспрессии биологических маркеров, ассоциированных со старением [11–13]. *In vivo* стромальные клетки костного мозга считаются более радиорезистентными по сравнению с гемопоэтическими. Об этом свидетельствуют факты обнаружения аутологичных ММСК в костном мозге пациентов после тотального облучения и высокодозной химиотерапии с последующей успешной аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [2, 14]. Механизмы радиорезистентности ММСК до конца не изучены, но есть сведения об эффективном ответе ММСК *in vitro* на радиационно-индуцированные повреждения ДНК на уровне сигнальных путей, регулирующих контрольные точки клеточного цикла и запуск репарации [10].

Исследование цитогенетических эффектов воздействия радиации на стволовые клетки человека, в частности ММСК, позволяет оценить не только количественный кластогенный эффект облучения (способность к образованию двунитевых разрывов ДНК), но и, при использовании технологии длительного культивирования *in vitro*, отследить отсроченные эффекты, обусловленные некорректной репарацией радиационно-

индуцированных разрывов ДНК, открывая возможность интерпретации канцерогенной индукции без привязки к моделям дозовых кривых. В этом случае при анализе учитывается не только общее количество хромосомных повреждений, но и особенности клонообразования, клеточной прогрессии и отбора клеток с ХА, а также распределения спонтанных и радиационно-индуцированных разрывов хромосом по геному.

Увеличение частоты возникновения ХА разного типа является одним из самых чувствительных и специфичных биологических маркеров радиационного поражения [15]. Для оценки влияния ионизирующего излучения на частоты ХА в ММСК человека в настоящем исследовании был использован метод мультицветного FISH окрашивания хромосом (mFISH), который, благодаря точной идентификации всех пар хромосом кариотипа человека, позволяет описать все известные типы хромосомных повреждений размером более 5 Мб и уменьшить объём статистически значимой выборки анализируемых метафазных клеток.

Материал и методы

Выделение и культивирование ММСК

Биоптат слизистой десны инкубировали в среде, содержащей DMEM F12, 2 % фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, 200 Ед/мл пенициллина, 200 мг/мл стрептомицина, 200 Ед/мл амфоторицина и 100 Ед/мл гентамицина (StemCell Technology, США), при 37 °С не менее 8 ч. Затем диспергировали и инкубировали в 0,25 %-ном растворе трипсин-EDTA при 37 °С в течение 1 ч, отмывали фосфатно-солевым буфером и инкубировали в 0,15 %-ной коллагеназе II типа (Sigma, США) при 37 °С в течение 2 ч. Полученные клеточные суспензии отмывали фосфатно-солевым буфером и высаживали в вентилируемые культуральные флаконы при 37 °С и 5 % CO_2 в культуральной среде MesenCult™ MSC Basal Medium Human (Stem Cell Biology, США). Через 1–3 сут неприлипшие клетки удаляли сменой среды. Через 14 сут клетки снимали с пластика с помощью 0,25 %-ного раствора трипсин–ЭДТА и затем пассировали каждые 7 сут в бессывороточной среде MesenCult™ MSC Basal Medium Human (Stem Cell Biology, США).

Оценка дифференцировочного потенциала и иммунофенотипа ММСК

Принадлежность к ММСК оценивали с учетом требований Международной организации клеточной терапии [16]. Дифференцировку клеток осуществляли по стандартным методикам согласно инструкции производителя (Biological Industries, США). На 3-ем пассаже при достижении клетками 80–90 % конфлюэнтности производили смену питательной среды на индукционные среды: полные питательные среды с дифференцировочными факторами для остеогенной (MSCgo™ Osteogenic XF differentiation media; Biological Industries, США), хондрогенной (MSCgo™ Chondrogenic differentiation medium; Biological Industries, США) и адипогенной (MSCgo™ Adipogenic XF differentiation media; Biological Industries, США) дифференцировки. В качестве контроля использовали ММСК тех же образцов и пассажей, культивированных в стандартной ростовой среде без добавления дифференцировочных добавок.

Иммунофенотип ММСК исследовали на проточном цитометре BDFACS Canto II. Окрашивание клеток проводили с помощью моноклональных антител против поверхностных антигенов CD90, CD73, CD105, CD34, CD45, HLA-DR, конъюгированных с флюорохромами в соответствии с рекомендациями производителя (BDBiosciences, США).

Аутентификация ММСК с использованием STR–типирования

Для контроля происхождения и отсутствия кросс-контаминации клеточной линии выполняли анализ коротких тандемных повторов (STR-типирование) с использованием набора реагентов COrDIS Plus (Гордиз, Россия). Для выделения ДНК применяли ПЦР-совместимый реагент для лизиса COrDIS Sprint (Гордиз, Россия), затем запускали мультиплексную амплификацию 19-ти STR-маркеров и локуса амелогенина человека и разделяли фрагменты с использованием капиллярного электрофореза (Гордиз, Россия).

Облучение ММСК

Облучение клеток проводили однократно на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 40 мГр/мин, напряжении 100 кВ и силе тока 0,8 мА (фильтр 1,5 мм А1) с охлаждением термогранулами до температуры 4 °С. Культуральные флаконы с конфлюэнтным монослоем ММСК облучали в среде культивирования, полученные дозы составили 80, 250 и 1000 мГр. Погрешность отпускаемой дозы не превышала 15 %.

Цитогенетический анализ препаратов ММСК

Цитогенетический анализ ММСК проводили до начала эксперимента на 5-ом пассаже культивирования, а затем после облучения – на 1, 4, 8, 10, 12 и 14-ом пассажах после воздействия рентгеновского излучения. На каждом пассаже исследовали четыре группы культур: необлученные клетки в качестве контроля и облученные в дозах 80, 250 и 1000 мГр. Для проведения цитогенетического исследования через 2–3 сут после пассирования при достижении клетками фазы логарифмического роста во флакон добавляли колхицин до конечной концентрации 0,005 мкг/мл на 4–5 ч для накопления митотических клеток. После этого клетки снимали со дна флакона с помощью раствора трипсин-ЭДТА (StemCell, США) (2–5 мин при 37 ºС). Гипотонизацию осуществляли 0,55 %-ным раствором KCl (10 мин при 37 ºС). Фиксировали клетки смесью метилового спирта и ледяной уксусной кислоты (в объёмном соотношении 3:1) с использованием трех смен фиксатора. Полученные клеточные суспензии раскапывали на охлажденные влажные стекла и подсушивали.

Для окраски mFISH цитогенетические препараты подвергали щелочной денатурации, проводили гибридизацию с дифференциально меченными специфичными ДНК-зондами (24XCyte; MetaSystems, Germany) в течение 24–48 ч. Затем препараты отмывали в растворе 0,4-кратного SSC при 72 ºС в течение 2 мин и в растворе 2-кратного SSC-Tween 20 в течение 30 с при комнатной температуре, контрастировали красителем DAPI, следуя протоколу производителя (MetaSystems, Germany). Препараты автоматически сканировали и фотографировали, а затем анализировали с помощью программного обеспечения ISYS (Metasystems, Германия). Для анализа отбирали метафазные пластинки по принципу общей цитологической пригодности. Признаком клональности в соответствии с международной цитогенетической номенклатурой [17] считали выявление трех идентичных клеток с гипоплоидией или двух с гиперплоидией или структурной хромосомной аномалией.

Статистическая обработка

Статистический анализ экспериментальных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7. Значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера и *t*-критерия Стью-

дента. Различия считали достоверными при вероятности нулевой гипотезы с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клеточная линия ММСК слизистой десны человека была охарактеризована до начала эксперимента и соответствовала требованиям Международной организации клеточной терапии [16]. На 5-ом пассаже культивирования она представляла собой морфологически гомогенную фибробластоподобную монослойную культуру клеток с четко очерченными ядрами, перинуклеарной зернистостью и длинными отростками. Способность клеток к дифференцировке в остеогенном, адипогенном и хондрогенном направлениях была подтверждена согласно протоколу производителя. При анализе иммунофенотипа с помощью проточной цитометрии было выявлено присутствие в большом количестве (более 96 %) маркеров, характерных для ММСК: CD90 (N-гликозилированный заякоренный белок с вариабельным иммуноглобулиноподобным доменом), CD105 (эндоглин), CD73 (экто-5´-нуклеотидаза) и малое количество (менее 1,7 %) маркеров гемопоэтического и лимфоцитарного происхождения – CD34, CD45, а также HLA-DR.

С использованием мультилокусного генотипирования полиморфных STR-локусов хромосомной ДНК была описана уникальная комбинация 19 STR-маркеров (табл. 1). После длительного культивирования и облучения не было обнаружено мутаций, меняющих последовательности или количество STR повторов, что свидетельствует об отсутствии кросс-контаминации в исследованных клеточных образцах и о стабильности генетических профилей клеточной линии.

Таблица 1

Локусы STR–повторов исследованной клеточной линии ММСК

Loci of STR (short tandem repeats) in the studied MMSC cell line

Маркер	Расположение на хромосоме	Локусы STR–повторов
X/Y амелогенин	Xp22.1–22.3 Yp11.2	Присутствует Присутствует
D3S1358	3p21.31	15 / 16
TH01	11p15.5	9,3 / 9,3
D12S391	12p13.2	18 / 19
D1S1656	1q42	17,3 / 17,3
D10S1248	10q26.3	11 / 15
D22S1045	22q12.3	11 / 17
D2S441	2p14	14 / 15
D7S820	7q21.11	9 / 10
D13S317	13q31.1	8 / 11
FGA	4q31.3	21 / 21
TPOX	2p25.3	8 / 8
D18S51	18q21.33	12 / 14
D16S539	16q24.1	11 / 12
D8S1179	8q24.13	13 / 14
CSF1PO	5q33.1	10 / 11
D5S818	5q23.2	11 / 12
VWA	12p13.31	17 / 17
D21S11	21q21.1	29 / 30
SE33	6q14	22 / 35,2

Для цитогенетического описания исследованной клеточной линии ММСК на пятом пассаже культивирования были проанализированы 252 митотические клетки, исходный кариотип которых был охарактеризован как нормальный мужской (46,XY) (табл. 2). В 3,2 % клеток наблюдали полиплоидию, кратное увеличение набора

Таблица 2

Цитогенетическая характеристика исходной клеточной линии ММСК человека

Cytogenetic characterization of the original human MMSC cell line

Характеристика	Цитогенетическое описание	Доля клеток, %
Кариотип конституциональный	46,XY [221]	87,7±2,1
Полиплоидия	92,XXYY [8]	3,2±1,1
Неклональные транслокации	46,XY,t(X;1)(p22.1;p22) [1] 46,XY,t(X;2)(p21;q12) [1] 46,XY,t(Y;1)(p11.2;p13) [1] 46,XY,t(2;6)(q37;q13),t(16;22)(q22;q13) [1] 46,XY,t(2;7)(q14;p15) [1] 46,XY,t(2;17)(p21;p11.2) [1] 46,XY,t(7;13)(p22;q12) [1] 46,XY,t(6;9)(q24;q34) [1] 46,XY,t(6;9)(q21;q31) [1] 46,XY,t(5;16)(q11.2;p13.3) [1]	4,0±1,2
Клональные клетки (всего)		5,2±1,4
Тетрасомия 8	48,XY,+8,+8 [6]	2,4±1,0
Моносомия X	45,X,–Y [3]	1,2±0,7
Транслокация 1	46,XY,t(1;16)(p13;q13) [2]	0,8±0,6
Транслокация 2	46,XY,t(5;9)(p13;q34) [2]	0,8±0,6

Примечание: В квадратных скобках дано количество клеток с указанным кариотипом

хромосом, что соответствует ранее полученным данным о частоте полиплоидии в ММСК человека из разных источников и от разных доноров [18]. В 4 % клеток были выявлены неклональные ХА, в 5,2 % – клональные хромосомные аномалии (табл. 2). Частота спонтанных неклональных ХА соответствует полученным ранее результатам об уровне хромосомных аберраций в линиях ММСК, выделенных из разных тканей человека [18]. Среди клеток с клональными хромосомными аномалиями, 3,6 % были анеуплоидными: с моносомией X (потерей хромосомы Y) и тетрасомией 8 (двумя дополнительными хромосомами 8); а остальные 1,6 % содержали хромосомные транслокации: t(1;16)(p13;q13) и t(5;9)(p13;q34). Ранее было показано, что для части культур ММСК уже на ранних пассажах в процессе адаптации к условиям культивирования *in vitro* характерно подобное клонообразование клеток с аномальным кариотипом. Это связывают с нерегулируемым накоплением ХА и дальнейшим отбором тех из них, которые влияют на селективную пролиферацию, а также колониеобразующим характером роста фибробластоподобных клеточных линий [19–21]. Все выявленные цитогенетические клоны были небольшими и не превышали 10 %-ный уровень, допустимый Международным обществом клеточной терапии [22]. Этот факт наряду с описанным STR профилем и низким уровнем неклональных ХА позволяет сделать вывод о генетической стабильности исследованной клеточной линии до пятого пассажа культивирования.

Дальнейший цитогенетический анализ проводили, ведя отсчёт пассажей от дня рентгеновского облучения (1, 4, 8, 10, 12 и 14 пассажи) и сравнивая группы необлученных (0 мГр) и облученных (80, 250 и 1000 мГр) ММСК. На первом пассаже после облучения статистически достоверное увеличение доли клеток с неклональными ХА по сравнению с контрольной группой (0 мГр) наблюдали только при дозе 80 мГр ($p < 0,05$), в отличие от групп 250 и 1000 мГр ($p > 0,05$). На последующих пассажах ни одна из групп облученных клеток (80, 250, 1000

Таблица 3

Частоты ХА в клеточной линии ММСК на разных пассажах культивирования после облучения в различных дозах

Frequencies of CA (chromosomal aberrations) in the MMSC cell line at different passages of cultivation after irradiation at different doses

Пассаж	Число метафаз	Транслокации неклональные	Транслокаций всего	Хромосомные и хроматидные фрагменты	Другие ХрА^	Частота клеток с неклональными ХрА, %
		Частота ХрА на 1 клетку				
0 мГр						
1	75	0,013	0,013	0,027	0	4,00±2,26
4	92	0,065	0,065	0,000	0	6,52±2,57
8	103	0,087	0,087	0,010	0	9,71±2,92
10	100	0,050	0,060	0,030	0	8,08±2,74
12	109	0,064	0,064	0,018	0	8,26±2,64
14	63	0,032	0,032	0,048	0	7,94±3,41
80 мГр						
1	93	0,054	0,054	0,065	0,011	12,90±3,48*
4	93	0,086	0,108	0	0	8,79±2,97
8	110	0,045	0,055	0,018	0,018	8,26±2,64
10	95	0,042	0,042	0,011	0	5,26±2,29**
12	56	0,036	0,036	0,018	0,018	7,14±3,44
14	112	0,018	0,018	0,036	0	5,36±2,13**
250 мГр						
1	97	0,021	0,021	0,041	0	6,19±2,45
4	97	0,113	0,155	0	0	11,83±3,35
8	103	0,068	0,117	0,010	0,010	9,18±2,92
10	100	0,020	0,030	0,040	0	6,06 ±2,4
12	91	0,055	0,066	0,011	0	6,67±2,63
14	66	0,015	0,015	0,030	0,015	6,06±2,94
1000 мГр						
1	103	0,068	0,126	0,010	0,010	9,28±1,47
4	78	0,103	0,103	0,013	0	11,54±3,62
8	113	0,097	0,106	0,009	0	10,71±2,92
10	94	0,053	0,053	0,011	0	6,38±2,52
12	74	0,027	0,041	0	0	2,74±1,91
14	111	0,063	0,126	0,036	0	10,58±3,02

Примечания:
^ – Центрические кольца, дицентрики, инсерции;
* – Статистически существенные отличия при сравнении с контрольной группой (0 мГр);
** – Статистически существенные отличия при сравнении с первым пассажем после облучения в дозе 80 мГр

мГр) существенно не превышала контрольные значения (табл. 3). При этом уровень ХА в ММСК, облученных в дозе 80 мГр, снижался в процессе культивирования, статистически значимые отличия были выявлены между первым и десятым, а также первым и четырнадцатым пассажами (12,90 ± 3,48 против 5,26 ± 2,29 и 5,36 ± 2,13 соответственно, табл. 3). Наблюдаемые флуктуации доли клеток с ХА в зависимости от полученной дозы на ранних сроках после облучения (1–4 пассаж) не вписывались в линейно-квадратичную модель ($Y=\alpha D + \beta D^2$) дозовой зависимости. Более того, на поздних этапах культивирования (8-14 пассаж) они были нивелированы (рис. 1). Средние частоты неклональных ХА на поздних пассажах не отличались в облученных (80, 250, 1000 мГр) и необлученных культурах (0 мГр) и в среднем составили 7,53 ± 0,68 % (от 6,5 до 8,5 %). При сравнении с уровнем ХА в необлученных ММСК до начала эксперимента на 5 пассаже (4,0 ± 1,2 %) были выявлены статистически существенные отличия ($p < 0,05$). Повышение частоты ХА на поздних пассажах, видимо, связано с эффектом накопления аберрантных клеток в диплоидных клеточных линиях при культивировании [18–20]. После облучения в спектре ХА появлялись центрические

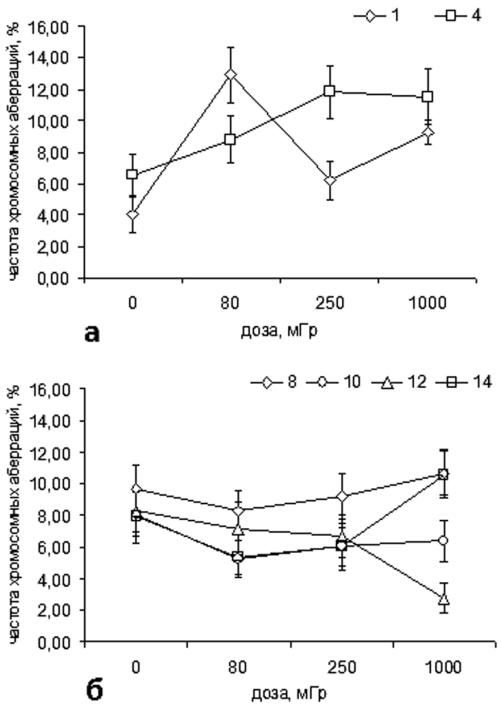


Рис. 1. Кривые зависимости частот ХА от дозы облучения на ранних (а) и поздних (б) пассажах культивирования ММСК

Fig.1. Dependency curves for CA frequencies and irradiation dose at early (a) and late (б) passages of MMSC cultivation

кольца, дицентрики и инсерции (вставка участка одной хромосомы в другую), а также комплексные ХА, сочетающие транслокации по трем и более хромосомам одновременно. Таким образом, был зафиксирован «кластерный эффект» радиации, связанный с формированием пострепарационных сложных (комплексных) перестроек. В то же время, при учёте только количественных параметров, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значимого влияния однократного рентгеновского облучения в дозах 80, 250 и 1000 мГр на уровень неклональных ХА в исследованной клеточной линии ММСК человека на поздних этапах культивирования.

Отсутствие значимого повышения уровня ХА на ранних пассажах после облучения 250 и 1000 мГр может быть связано с временной остановкой клеточного цикла в клетках с радиационными повреждениями ДНК [10], в этом случае получение метафазных клеток методически невозможно. Нельзя исключать и известные факты о радиорезистентности ММСК *in vitro* [10–14], связанные с эффективными процессами активации контрольных точек клеточного цикла, антиоксидантной защитой и репарации разрывов ДНК в них. Интересен тот факт, что кинетика репарации двойных разрывов в культивируемых ММСК человека после облучения в малых и средних дозах может отличаться. Через 24 ч после воздействия рентгеновского излучения в дозе 80 мГр наблюдали феномен длительного поддержания повышенного числа фокусов γH2AX (до 33 %), тогда как в тот же временной промежуток после облучения в дозе 1000 мГр только 1,3 % γH2AX фокусов было зафиксировано в ядрах ММСК [23, 24].

Кроме того, осуществление экспериментов по оценке радиочувствительности адгезивных клеточных линий *in vitro* затрудняет асинхронность процесса пролиферации в них. Даже при тщательном планировании невозможно избежать вариабельности количественных эффектов из-за нахождения клеток в культуре на разных стадиях клеточного цикла с разной степенью чувствительности

к облучению. Поэтому дальнейший анализ был связан с описанием и интерпретацией качественных эффектов однократного облучения на длительно-культивируемые ММСК, таких как изменение представленности существующих цитогенетических клонов, отбор клеток с новыми генетическими нарушениями и клонообразование, клеточная прогрессия, а также распределение спонтанных и радиационно-индуцированных разрывов хромосом в кариотипе.

Для выявления нестабильности отдельных пар хромосом была рассчитана частота возникновения и распределения повреждений в них в облученных и необлученных культурах ММСК. Для этого средние частоты разрывов на каждые 100 проанализированных метафаз были пересчитаны на 1 Мб (1 млн пар оснований) длины каждой из хромосом с использованием геномной базы Human Genome Assembly, версии GRCh38.p14 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/grc/human/data] (рис. 2). Средняя частота разрывов на пару хромосом в группе необлученных клеток (0,0020 ± 0,0003) не отличалась от значений, полученных после облучения в дозах 80, 250 и 1000 мГр, соответственно: 0,0021 ± 0,0003; 0,0018 ± 0,0002; 0,0023 ± 0,0002 (p > 0,05). Однако при анализе внутригрупповых распределений частот разрывов по разным хромосомам оказалось, что в клетках, получивших дозу 80 мГр, повреждения в хромосомах 6 и 10 происходили чаще, чем в остальных. Также как в группе после облучения в дозе 1000 мГр, средняя частота разрывов в хромосоме 9 была выше, чем в других. Частоты разрывов по этим парам хромосом находились за пределами двух стандартных отклонений от средних значений при нормальном распределении в группах (80 и 1000 мГр) и выпадали за 95 % основных данных, то есть принадлежали другой генеральной совокупности. Значения частот разрывов по хромосомам 6 (0,0047) и 10 (0,0047) после облучения в дозе 80 мГр и 9 (0,0050) после облучения в дозе 1000 мГр были выше среднегрупповых даже с учетом поправки на множественность сравнений (t-критерий, p < 0,05). Небольшое количество выявленных мутационных событий пока не позволяет сделать вывод о специфичности хромосомных повреждений в исследованной линии ММСК после облучения. В то же время, полученные результаты могут лечь в основу дальнейших исследований радиочувствительности отдельных хромосом, их районов и локусов.

Ранее нами было показано, что у участника ликвидации Чернобыльской аварии (цитогенетическая доза 3,2 Гр) распределение разрывов хромосом по геному было неравномерным, частота их возникновения оказалась значительно ниже в хромосомах 13 и 20. Наибольшее количество разрывов было описано в хромосомных регионах: 1p32–p36.1, 3p21–22, 5q31–q35, 6p21–p22, 8q11.2–q13, 10q24–q26, 12p13, 14p10–q13, 14q24 [25]. Радиочувствительными могут быть сегменты хромосом, характеризующиеся повышенной мутагенностью. К ним относятся участки ДНК, прикрепленные к ядерному матриксу, находящиеся в конформационном состоянии изгиба или петли [6, 7]. Репарация в них индуцированных и неиндуцированных двунитевых разрывов ДНК посредством несовершенной негомологичной рекомбинации, характерной для неделящихся тканевых

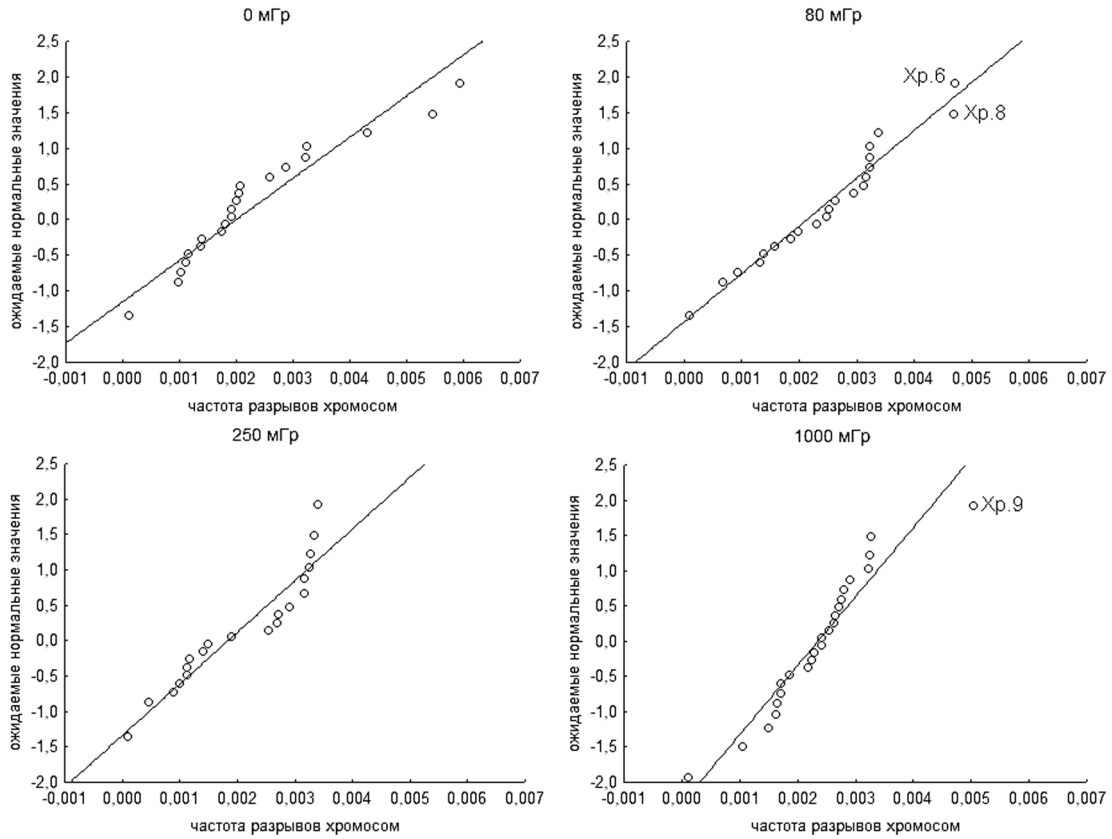


Рис. 2. Распределение частот разрывов хромосом на 1 млн пар оснований (1 Мб) в ММСК до и после облучения. Прямые линии – ожидаемые значения нормального распределения, ○ – хромосомы. Статистически достоверные отличия (p < 0,05) от основной генеральной совокупности данных выявлены для хромосом 6 и 10 (Хр.6 и Хр.10) после облучения 80 мГр и хромосомы 9 (Хр.9) после облучения 1000 мГр

Fig.2. Frequency distribution of chromosome breaks per 1 million base pairs (1 Mb) in MMSC before and after irradiation. Straight lines are the expected values of the normal distribution, ○ are chromosomes. Statistically significant differences (p < 0.05) from the main general dataset were found for chromosomes 6 and 10 (Xp.6 and Xp.10) after exposure to 80 mGy and chromosome 9 (Xp.9) after exposure to 1000 mGy

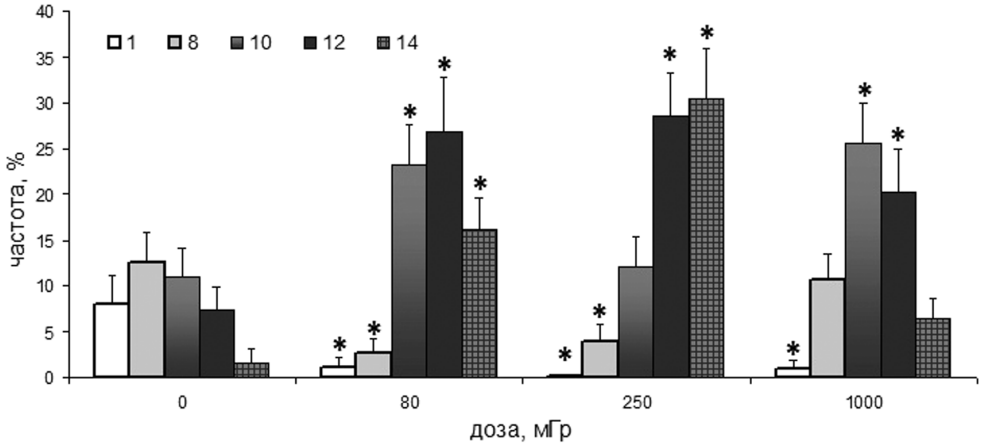


Рис. 3. Частота выявления клональных клеток с тетрасомией по восьмой хромосоме (48,XY,+8,+8) в зависимости от дозы рентгеновского облучения и пассажа культивирования ММСК: 1–14 – пассажи культивирования, * – статистически достоверные отличия от контрольной группы (0 мГр)

Fig. 3. The frequency of detection of clonal cells with tetrasomy on the eighth chromosome (48,XY,+8,+8) depending on the dose of X-ray irradiation and passage of MMSC cultivation: 1–14 – cultivation passages, * – statistically significant differences from the control group (0 mGy)

стволовых клеток, может приводить к возникновению хромосомных перестроек, таких как транслокации и инверсии. Точки разрывов в этих участках хромосом ассоциированы с риском развития лейкозов [6, 26]. Накопление экспериментальных результатов о частотах появления таких «горячих точек» после облучения в разном диапазоне доз в процессе культивирования может стать одним из подходов для оценки качественных эффектов ионизирующего излучения с использованием диплоидных клеточных линий ММСК человека.

Выявление в исследованной первичной клеточной линии ММСК постоянных цитогенетических клонов (табл. 2) позволило, наряду с поставленной целью, оценить влияние рентгеновского излучения в дозах 80, 250 и 1000 мГр на рост и прогрессию клональных клеток с хромосомными (транслокации) и геномными (анеуплоидии) мутациями. В трех из четырех описанных клонов (моносомия X, транслокация 1 и 2, табл. 2) статистически достоверных различий в необлученных и облученных культурах не выявлено. Количественные изменения в процессе культивирования были зафиксированы только для клона с тетрасомией по хромосоме 8 (рис. 3). В необлученных ММСК доля клона с тетрасомией 8 достигала максимума на восьмом пассаже культивирования, а затем уменьшалась. Высокий пролиферативный потенциал клеток с кариотипом 48,XY,+8,+8, скорее всего, связан с увеличением числа копий онкогена c-MYC, который расположен на длинном плече хромосомы 8. Клоны с полисомией 8 ранее были описаны в диплоидных клеточных линиях ММСК, колонии таких клеток могут достигать довольно больших размеров благодаря селективному преимуществу перед клетками с нормальным кариотипом [19]. В облученных культурах ММСК значительный рост клона с тетрасомией 8 наблюдали позже, только на 10, 12 и 14-ом пассажах (рис. 3). Наибольшие значения были после облучения в дозе 80 мГр на 12-ом пассаже, в дозе 250 мГр на 12 и 14 пассажах и в дозе 1000 мГр на 10-ом пассаже культивирования. В этих точках отношение частот метафазных клеток с тетрасомией 8 к остальным варьировало от 25:75 до 30:70. Для сравнения, в первичной необлученной линии ММСК (на пятом пассаже культивирования) доля этого клона от общего количества метафаз составляла всего 3 %, а в необлученном контроле (т.е. при продолжении культивирования) не превышала 12 %. Таким образом, после облучения количество клональных делящихся клеток с тетрасомией 8 в ММСК значительно увеличивалось (рис. 3). Выявление клона с полисомией по 8 хромосоме является диагностическим критерием для некоторых злокачественных заболеваний крови, более того, его наличие может указывать на резистентность к химио- и радиотерапии и влиять на показатели продолжительности жизни у пациентов [27]. В нашем исследовании после облучения ММСК в клональных клетках с тетрасомией 8 наблюдали и качественные изменения – дополнительные ХА: хромосомные фрагменты, транслокации, инверсии и дицентрики. Выявленные ХА наблюдали в части клональных клеток с тетрасомией 8 во всех группах, начиная с первого пассажа после облучения и независимо от полученной дозы (80, 250 или 1000 мГр). На рис. 4 показаны примеры метафаз с ХА в клоне с тетрасомией по 8 хромосоме. В одной из них имеется дицентрик с сопутствующим хромосомным фрагментом, а в другой – дополнительная транслокация t(11;14) (между хромосомами 11 и 14). Дополнительные ХА в клональных опухолевых клетках являются показателями генетической нестабильности клона [28]. Возможно, это и стало причиной клональной прогрессии на поздних этапах культивирования после облучения и

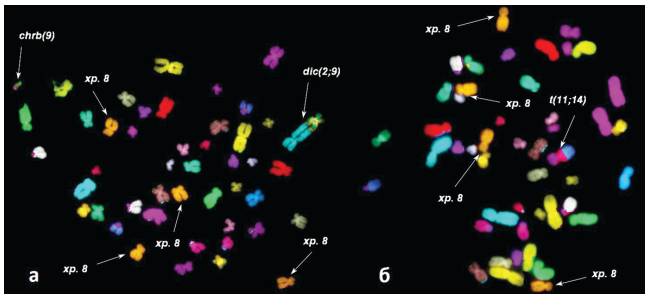


Рис. 4. Примеры метафазных пластинок клональных клеток с тетрасомией по хромосоме 8 и дополнительными аберрациями в виде: а – дицентрической хромосомы и б – транслокации: Хр. 8 – хромосома 8; dic(2;9) – дицентрическая хромосома, включающая хромосомы 2 и 9, с сопутствующим хромосомным фрагментом – chrb(9); t(11;14) – транслокация между хромосомами 11 и 14

Fig. 4. Metaphase plates of clonal cells with tetrasomy on the 8 chromosome and scattered aberrations: a – dicentric chromosome and б – translocation: Xp. 8 – chromosome 8; dic(2;9) is a dicentric chromosome, including chromosomes 2 and 9, with an accompanying chromosomal fragment, chrb(9); t(11;14) – translocation between chromosomes 11 and 14

вызывает очевидные аналогии с возникновением радиорезистентных клонов злокачественных клеток при лечении онкологических заболеваний и, в целом, с отсроченными канцерогенными эффектами ионизирующего излучения в малых дозах у человека.

Кроме описанных выше, в облученных и необлученных культурах в процессе культивирования было выявлено еще восемь цитогенетических клонов, возникших *de novo* (табл. 4). В клональные хромосомные транслокации были вовлечены хромосомы X, 1, 2, 4–10, 12, 13, 15 и 16. Все выявленные клональные хромосомные транслокации описаны как сбалансированные, то есть при их возникновении не произошло грубых изменений кариотипа, связанных с потерей генетического материала. Пролиферативная способность клональных клеток с транлокациями, по всей видимости, не отличалась от остальных (с нормальным кариотипом), что, в свою очередь, определило их малочисленность в культуре ММСК. Этот факт затрудняет проведение достоверного статистического анализа представленности каждого клона на отдельных пассажах культивирования в каждой из групп до и после облучения. Более того, методически невозможно отсортировать клоны, закономерно возникающие при культивировании *in vitro* интактной ММСК от тех, что были индуцированы в результате облучения. Однако при сравнении общей (суммарной) доли вновь возникнувших клональных клеток с хромосомными транслокациями в необлученных и облученных культурах, было выявлено, что их количество увеличивалось после однократного рентгеновского облучения в дозе 1000 мГр (табл. 4). Полученные результаты подтверждают данные о том, что при культивировании ММСК характер прироста патологических клонов может значительно меняться: увеличиваться, приостанавливаться или полностью прекращаться [9, 18–20, 29, 30]. При этом наибольшей представленностью, по-видимому, характеризуются цитогенетические клоны с изменениями, влияющими на скорость пролиферации. Однократное воздействие рентгеновского излучения на клеточную линию ММСК человека может вызвать рост и прогрессию наиболее пролиферативно-активных и злокачественных первичных клеточных клонов и увеличить вероятность возникновения новых клональных ХА.

Таблица 4

Процент клеток с клональными транслокациями в клеточной линии ММСК человека после облучения в различных дозах

Percentage of cells with clonal translocations in the human MMSC cell line after irradiation

Доза, мГр	0	80	250	1000
t(X;2)(p21;q12)	–	0,54	–	1,22
t(2;4)(p24;q12), t(6;12)(q24;q12)	0,38	–	0,72	–
t(2;10)(q11.2;q26)	0,13	0,18	–	–
t(2;15)(p13;q22)	–	–	–	1,75
t(6;9)(q13;p23)	–	–	0,54	–
t(7;15)(p22;q22)	–	0,36	–	–
t(8;15)(q24;p10)	–	–	–	0,35
t(9;13)(p13;q12)	0,38	0,36	1,26	0,17
Доля клеток с клональными транслокациями	1,3±0,5	1,4±0,5 (p = 0,1991)	2,5±0,7 (p = 0,0598)	3,5±0,8* (p = 0,0094)

Примечание: * – Статистически существенные отличия при сравнении с контрольной группой (0 мГр)

Заключение

Незначительные колебания доли клеток с неклональными ХА в зависимости от полученной дозы на ранних сроках после облучения (1–4 пассаж), исчезали на поздних этапах культивирования (8–14 пассаж). Средняя частота неклональных ХА на поздних пассажах культивирования как облученных, так и необлученных ММСК превышала спонтанный уровень ХА исследованной клеточной линии до начала эксперимента, что скорее связано с накоплением хромосомных мутаций в условиях длительного культивирования, а не с облучением. В то же время, в спектре хромосомных повреждений облученных ММСК были обнаружены характерные для радиационного поражения нестабильные аберрации (центрические кольца и дицентрические хромосомы), а также стабильные комплексные ХА и инсерции. Средняя частота разрывов на хромосому в группе необлученных клеток не отличалась от значений, полученных после облучения в дозах 80, 250 и 1000 мГр ($p > 0,05$). Однако в клетках, получивших дозу 1000 мГр, чаще происходили повреждения в хромосоме 9, а дозу 80 мГр – в хромосомах 6 и 10 ($p < 0,05$). Однократное рентгеновское облучение в дозах 80, 250 и 1000 мГр не влияло на рост и прогрессию характерных для исследованной первичной клеточной линии ММСК клональных клеток с хромосомными транслокациями t(1;16), t(5;9) и моносомией по хромосоме X(45,X,–Y), но приводило к увеличению представленности клона с двумя дополнительными копиями хромосомы 8(48,XY,+8,+8). После однократного облучения в дозе 1000 мГр общее количество возникших *de novo* клеточных клонов с хромосомными транслокациями увеличивалось по сравнению с контрольной группой. Детальное исследование количественных и качественных цитогенетических характеристик с применением высокотехнологичных методов позволяет рассмотреть особенности процессов формирования и накопления ХА в длительно культивируемых ММСК после облучения. Модельные системы на основе облученных культивируемых *in vitro* соматических стволовых клеток человека не позволяют в полной мере отразить физическую величину поглощенной дозы в диапазоне до 1 Гр с использованием цитогенетического метода, но могут быть использованы для исследования отдаленных стохастических эффектов ионизирующего излучения, механизмов радиорезистентности, а также индивидуальной и тканевой радиочувствительности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Niwa O., Barcellos-Hoff M.H., Globus R.K., Harrison J.D., Hendry J.H., Jacob P., et al. ICRP Publication 131: Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection // Ann. ICRP. 2015. V.44, No. 3-4. P. 7-357. DOI: 10.1177/0146645315595585.
2. Hendry J.H., Niwa O., Barcellos-Hoff M.H., Globus R.K., Harrison J.D., Martin M.T., et al. ICRP Publication 131: Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection // Ann. ICRP. 2016. V.45, No. 1. P. 239-252. DOI: 10.1177/0146645315621849.
3. Morikawa S., Mabuchi Y., Kubota Y., Nagai Y., Niibe K., Hiratsu E., et al. Prospective Identification, Isolation, and Systemic Transplantation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells in Murine Bone Marrow // J. Exp. Med. 2009. V.206, No. 11. P. 2483-2496. DOI: 10.1084/jem.20091046.
4. Cairns J. Mutation Selection and the Natural History of Cancer // Nature. 1975. No. 255. P. 197–200. DOI: 10.1038/255197a0.
5. Ильин Л.А., Рождественский Л.М., Котеров А.Н., Борисов Н.М. Актуальная радиобиология: Курс лекций. М.: Издательский дом МЭИ. 2015. 240 с. ISBN 978-5-383-00932-1.

6. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. СПб.: Специальная Литература, 1997. 287 с. ISBN 5-87685-076-4.
7. Gothe H.J., Minneker V., Roukos V. Dynamics of Double-Strand Breaks: Implications for the Formation of Chromosome Translocations // Adv. Exp. Med. Biol. 2018. No. 1044. P. 27-38. DOI:10.1007/978-981-13-0593-1_3.
8. Терских В.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А. Поляризация и ассиметричное деление столовых клеток // Цитология. 2007. Т.49, № 11. С. 933-938.
9. Бочков Н.П., Никитина В.А. Цитогенетика стволовых клеток человека // Молекулярная медицина. 2008. № 3. С. 40-47.
10. Chen M.F., Lin C.T., Chen W.C., Yang C.T., Chen C.C., Liao S.K., et al. The Sensitivity of Human Mesenchymal Stem Cells to Ionizing Radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. V.66, No. 1. P. 244-253. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.03.062.
11. Fekete N., Erle A., Amann E.M., Fürst D., Rojewski M., Langonné A., et al. Effect of High-Dose Irradiation on Human Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells // Tissue Engineering Part C Methods. 2015. V.21, No. 2. P. 112-122. DOI: 10.1089/ten.TEC.2013.0766.
12. Nicolay N.H., Lopez Perez R., Saffrich R., Huber P.E. Radio-Resistant Mesenchymal Stem Cells: Mechanisms of Resistance and Potential Implications for the Clinic // Oncotarget. 2015. V.6, No. 23. P. 19366-19380. DOI: 10.18632/oncotarget.4358.
13. Sugrue T., Lowndes N.F., Ceredig R. Mesenchymal Stromal Cells: Radio-Resistant Members of the Bone Marrow // Immunol Cell. Biol. 2013. V.91, No. 1. P. 5-11. DOI: 10.1038/icb.2012.61.
14. Rieger K., Marinets O., Fietz T., Körper S., Sommer D., Mükke C., et al. Mesenchymal Stem Cells Remain of Host Origin Even a Long Time after Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell or Bone Marrow Transplantation // Exp. Hematol. 2005. V.33, No. 5. P. 605-611. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.02.004.
15. Ломоносова Е.Е., Нугис В.Ю., Снигирева Г.П., Козлова М.Г., Никитина В.А., Галстян И.А. Цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови пациента в отдаленные сроки после аварийного облучения с помощью трехцветного FISH-метода // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т.62, № 1. С. 5-17. DOI: 10.31857/S0869803122010064.
16. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., et al. Minimal Criteria for Defining Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. The International Society for Cellular Therapy Position Statement // Cytotherapy. 2006. V.8, No. 4. P. 315-317. DOI: 10.1080/14653240600855905.
17. Shaffer L.G., McGowan-Jordan J., Schmid M. ISCN 2013: an International System for Human Cytogenetic Nomenclature - 2013. Basel: Karger, 2013.
18. Никитина В.А., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Нугис В.Ю., Ломоносова Е.Е., Семина В.В. и др. Цитогенетическая характеристика диплоидных линий мезенхимных мультипотентных стромальных клеток // Цитология. 2021. Т.63, № 3. С. 207-220. DOI 10.31857/S0041377121030081.
19. Бочков Н.П., Воронина Е.С., Катосова Л.Д., Никитина В.А. Цитогенетическое исследование мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека в процессе культивирования // Медицинская генетика. 2009. Т.12, № 90. С. 3-6.
20. Кольцова А.М., Зенин В.В., Петросян М.А., Турилова В.И., Яковлева Т.К., Полянская Г.Г. Получение и характеристика линий мезенхимных стволовых клеток, выделенных из разных областей плаценты одного донора // Цитология. 2020. Т.62, № 9. С. 623-637. DOI:10.31857/S0041377120090035.
21. Полянская Г.Г. Сравнительный анализ характеристик линий мезенхимных стволовых клеток человека, полученных в коллекции культур клеток позвоночных (обзор) // Клеточные культуры. 2018;34:3-18.
22. Barkholt L., Flory E., Jekerle V., Lucas-Samuel S., Ahnert P., Bisset L., et al. Risk of Tumorigenicity in Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies - Bridging Scientific Observations and Regulatory Viewpoints // Cytotherapy. 2013. V.15, No. 7. P. 753-759. DOI:10.1016/j.jcyt.2013.03.005.
23. Pustovalova M., Grekhova A., Astrelina T., Nikitina V., Dobrovolskaya E., Suchkova Y., et al. Accumulation of Spontaneous γH2AX Foci in Long-Term Cultured Mesenchymal Stromal Cells // Aging. 2016. V.8, No. 12. P. 3498-3506. DOI: 10.18632/aging.101142.
24. Pustovalova M., Astrelina T.A., Grekhova A., Vorobyeva N., Tsvetkova A., Blokhina T., et al. Residual γH2AX Foci Induced by low Dose X-Ray Radiation in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Do Not Cause Accelerated Senescence in the Progeny of Irradiated Cells // Aging. 2017. V.9, No. 11. P. 2397-2410. DOI: 10.18632/aging.101327.
25. Nikitina V., Nugis V., Astrelina T., Zheglo D., Kobzeva I., Kozlova M., et al. Pattern of Chromosomal Aberrations Persisting Over 30 Years in a Chernobyl Nuclear Power Plant Accident Survivor: Study Using mFISH // J. Radiat. Res. 2022. V.63, No. 2. P. 202-212. DOI:10.1093/jrr/rrab131.
26. Величко А.К., Разин С.В., Кантидзе О.Л. Клеточный ответ на повреждения ДНК, возникающие в рибосомных генах // Молекулярная биология. 2021. Т.55, № 2. С. 210-222. DOI: 10.31857/S0026898421020142.
27. Hemsing A.L., Hovland R., Tsykunova G., Reikvam H. Trisomy 8 in Acute Myeloid Leukemia // Expert Rev. Hematol. 2019. V.12, No. 11. P. 947-958. DOI: 10.1080/17474086.2019.1657400.
28. 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. V.159, No. 3. P. 301-311. DOI:10.1667/0033-7587(2003)159[0301:aciibe]2.0.co;2.
29. Serakinci N., Guldberg P., Burns J.S., Abdallah B., Schrødder H., Jensen T., et al. Adult Human Mesenchymal Stem Cell as a Target for Neoplastic Transformation // Oncogene. 2004. V.23, No. 29. P. 5095-5098. DOI:10.1038/sj.onc.1207651.
30. Nikitina V., Astrelina T., Nugis V., Ostashkin A., Karaseva T., Dobrovolskaya E., et al. Clonal Chromosomal and Genomic Instability During Human Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Long-Term Culture // PLoS One. 2018. V.13, No. 2. P. e0192445. DOI:10.1371/journal.pone.0192445.

REFERENCES

1. Niwa O., Barcellos-Hoff M.H., Globus R.K., Harrison J.D., Hendry J.H., Jacob P., et al. ICRP Publication 131: Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection. Ann. ICRP. 2015;44;3-4:7-357. DOI: 10.1177/0146645315595585.
2. Hendry J.H., Niwa O., Barcellos-Hoff M.H., Globus R.K., Harrison J.D., Martin M.T., et al. ICRP Publication 131: Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection. Ann. ICRP. 2016;45;1:239-252. DOI: 10.1177/0146645315621849.
3. Morikawa S., Mabuchi Y., Kubota Y., Nagai Y., Niibe K., Hiratsu E., et al. Prospective Identification, Isolation, and Systemic Transplantation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells in Murine Bone Marrow. J. Exp. Med. 2009;206;11:2483-2496. DOI: 10.1084/jem.20091046.
4. Cairns J. Mutation Selection and the Natural History of Cancer. Nature. 1975;255:197–200. DOI: 10.1038/255197a0.
5. Ilin L.A., Rozhdestvenskiy L.M., Koterov A.N., Borisov N.M. *Aktualnaya Radiobiologiya* = Actual Radiobiology. A Course of Lectures. Moscow Publ., 2015. 240 p. ISBN 978-5-383-00932-1 (In Russ.).
6. Gorbunova V.N., Baranov V.S. *Vvedeniye v Molekulyarnuyu Diagnostiku i Genoterapiyu Nasledstvennykh Zabolevaniy* = Introduction to Molecular Diagnostics and Gene Therapy of Hereditary Diseases. A Textbook for Students of Medical Universities. St. Petersburg Publ., 1997. 287 p. ISBN 5-87685-076-4 (In Russ.).
7. Gothe H.J., Minneker V., Roukos V. Dynamics of Double-Strand Breaks: Implications for the Formation of Chromosome Translocations. Adv. Exp. Med. Biol. 2018;1044:27-38. DOI:10.1007/978-981-13-0593-1_3.
8. Terskikh V.V., Vasilyev A.V., Vorotelyak Ye.A. Polarization and Asymmetric Division of Stem Cells. *Tsitologiya*. 2007;49;11:933-938 (In Russ.).

9. Bochkov N.P., Nikitina V.A. Cytogenetics of Human Stem Cells. *Molekulyarnaya Meditsina* = Molecular Medicine. 2008;3:40-47 (In Russ.).
10. Chen M.F., Lin C.T., Chen W.C., Yang C.T., Chen C.C., Liao S.K., et al. The Sensitivity of Human Mesenchymal Stem Cells to Ionizing Radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006;66;1:244-253. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.03.062.
11. Fekete N., Erle A., Amann E.M., Fürst D., Rojewski M., Langonné A., et al. Effect of High-Dose Irradiation on Human Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells. Tissue Engineering Part C Methods. 2015;21;2:112-122. DOI: 10.1089/ten.TEC.2013.0766.
12. Nicolay N.H., Lopez Perez R., Saffrich R., Huber P.E. Radio-Resistant Mesenchymal Stem Cells: Mechanisms of Resistance and Potential Implications for the Clinic. Oncotarget. 2015;6;23:19366-19380. DOI: 10.18632/oncotarget.4358.
13. Sugrue T., Lowndes N.F., Ceredig R. Mesenchymal Stromal Cells: Radio-Resistant Members of the Bone Marrow. Immunol Cell. Biol. 2013;91;1:5-11. DOI: 10.1038/icb.2012.61.
14. Rieger K., Marinets O., Fietz T., Körper S., Sommer D., Mücke C., et al. Mesenchymal Stem Cells Remain of Host Origin Even a Long Time after Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell or Bone Marrow Transplantation. Exp. Hematol. 2005;33;5:605-611. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.02.004.
15. Lomonosova Ye.Ye., Nugis V.Yu., Snigireva G.P., Kozlova M.G., Nikitina V.A., Galstyan I.A. Cytogenetic Analysis of Peripheral Blood Lymphocyte Cultures of the Patient in the Long Term after Emergency Irradiation Using the Tricolor FISH Method. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2022;62;1:5-17. DOI: 10.31857/S0869803122010064 (In Russ.).
16. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., et al. Minimal Criteria for Defining Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. The International Society for Cellular Therapy Position Statement. Cytotherapy. 2006;8;4:315-317. DOI: 10.1080/14653240600855905.
17. Shaffer L.G., McGowan-Jordan J., Schmid M. ISCN 2013: an International System for Human Cytogenetic Nomenclature - 2013. Basel, Karger, 2013.
18. Nikitina V.A., Astrelina T.A., Kobzeva I.V., Nugis V.Yu., Lomonosova Ye.Ye., Semina V.V., et al. The Cytogenetic Characteristic of Mesenchymal Multipotent Stromal Cell Diploid Lines. *Tsitologiya*. 2021;63;3:207-220. DOI 10.31857/S0041377121030081 (In Russ.).
19. Bochkov N.P., Voronina Ye.S., Katosova L.D., Nikitina V.A. Cytogenetic Study of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells of Humans in the Process of Cultivation. *Meditsinskaya Genetika* = Medical Genetics. 2009;12;90:3-6 (In Russ.).
20. Koltsova A.M., Zenin V.V., Petrosyan M.A., Turilova V.I., Yakovleva T.K., Polyanskaya G.G. Isolation and Characterization of Mesenchymal Stem Cells Derived from Different Regions of the Placenta of the Same Donor. *Tsitologiya*. 2020;62;9:623-637. DOI:10.31857/S0041377120090035 (In Russ.).
21. Polyanskaya G.G. Comparative Analysis of the Lines of human Mesenchymal Stem Cells Derived in the Collection of Cell Cultures of Vertebrates. (Review). *Kletochnyye Kultury*. 2018;34:3-18 (In Russ.).
22. Barkholt L., Flory E., Jekerle V., Lucas-Samuel S., Ahnert P., Bisset L., et al. Risk of Tumorigenicity in Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies - Bridging Scientific Observations and Regulatory Viewpoints. Cytotherapy. 2013;15;7:753-759. DOI:10.1016/j.jcyt.2013.03.005.
23. Pustovalova M., Grekhova A., Astrelina T., Nikitina V., Dobrovolskaya E., Suchkova Y., et al. Accumulation of Spontaneous γH2AX Foci in Long-Term Cultured Mesenchymal Stromal Cells. Aging. 2016;8;12:3498-3506. DOI: 10.18632/aging.101142.
24. Pustovalova M., Astrelina T.A., Grekhova A., Vorobyeva N., Tsvetkova A., Blokhina T., et al. Residual γH2AX Foci Induced by low Dose X-Ray Radiation in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Do Not Cause Accelerated Senescence in the Progeny of Irradiated Cells. Aging. 2017;9;11:2397-2410. DOI: 10.18632/aging.101327.
25. Nikitina V., Nugis V., Astrelina T., Zheglo D., Kobzeva I., Kozlova M., et al. Pattern of Chromosomal Aberrations Persisting Over 30 Years in a Chernobyl Nuclear Power Plant Accident Survivor: Study Using mFISH. J. Radiat. Res. 2022;63;2:202-212. DOI:10.1093/jrr/rrab131.
26. Velichko A.K., Razin S.V., Kantidze O.L. Cellular Response to DNA Damage Occurring in Ribosomal Genes. *Molekulyarnaya Biologiya* = Molecular Biology. 2021;55;2:210-222. DOI: 10.31857/S0026898421020142 (In Russ.).
27. Hemsing A.L., Hovland R., Tsykunova G., Reikvam H. Trisomy 8 in Acute Myeloid Leukemia. Expert Rev. Hematol. 2019;12;11:947-958. DOI: 10.1080/17474086.2019.1657400.
28. 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;159;3:301-311. DOI:10.1667/0033-7587(2003)159[0301:aciibe]2.0.co;2.
29. Serakinci N., Guldberg P., Burns J.S., Abdallah B., Schrødder H., Jensen T., et al. Adult Human Mesenchymal Stem Cell as a Target for Neoplastic Transformation. Oncogene. 2004;23;29:5095-5098. DOI:10.1038/sj.onc.1207651.
30. Nikitina V., Astrelina T., Nugis V., Ostashkin A., Karaseva T., Dobrovolskaya E., et al. Clonal Chromosomal and Genomic Instability During Human Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Long-Term Culture. PLoS One. 2018;13;2:e0192445. DOI:10.1371/journal.pone.0192445.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-15-18

Д.В. Салеева[1], Л.М. Рождественский[1], Н.Ф. Раева[1], Е.С. Воробьева[1], Г.Д. Засухина[1,2]

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С АКТИВАЦИЕЙ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ КЛЕТКИ

[1]Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
[2]Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Контактное лицо: Дарья Владиславовна Салеева, e-mail: dasha_saleeva@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Обоснование: В клетках, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения, активируется ряд сложных реакций, включающих повреждение и репарацию ДНК, гибель клеток, изменение уровня пролиферации. В течение многих лет проводилось большое количество *in vivo* исследований активности генов и их регуляторов в клетках млекопитающих с перевивной опухолью в ответ на воздействие высоких доз ионизирующего излучения. До сих пор остается менее исследованным, как малые дозы ионизирующего излучения влияют на указанные процессы. Рядом авторов показано, что воздействие малых доз приводит к различным положительным реакциям клетки и организма в целом: активация иммунной системы, генов и их регуляторов в феномене гормезиса, формирование адаптивного ответа. Эти наблюдения определили цель работы: исследовать активность генов и некодирующих РНК (длинных некодирующих РНК и микроРНК) в различных органах мышей с трансплантированной карциномой Льюиса при облучении в малых дозах.

Материал и методы: 24 самкам мышей C57Bl/6 трансплантировали подкожно в правую заднюю лапу суспензию диспергированных опухолевых клеток (карцинома Льюиса 10^5 клеток в 0,2 мл р-ра Хенкса). Тотальное 4-кратное рентгеновское облучение с интервалом 4 дня в дозе 0,075 Гр (0,85 Гр/мин) производили на аппарате РУСТ М1 начиная с 6-ых суток после трансплантации, при этом ежедневно измеряли размеры опухоли. Мыши были распределены на следующие группы: биоконтроль, биоконтроль+облучение, опухоль и опухоль+облучение. На 19-е сутки от начала эксперимента мышей подвергали эвтаназии. В костном мозге, тимусе, селезенке и опухоли мышей определяли профили экспрессии мРНК генов, длинных некодирующих РНК и микроРНК, контролирующих ответ на действие радиации.

Результаты: Фракционированное облучение мышей с трансплантированной карциномой Льюиса в малых дозах приводило к снижению скорости роста имплантированной опухоли по сравнению с аналогичной группой без облучения. В то же время отмечалась активация онкосупрессоров, и снижение активности онкогенов в тимусе и селезенке мышей с опухолью и облучением. В группе «опухоль» без облучения, количество активированных онкогенов превалировало над количеством инактивированных.

Заключение: Таким образом, действие малых доз радиации приводило к активации противоопухолевого иммунитета у мышей, что проявлялось в замедлении роста опухоли у животных и отражалось в индукции онкосупрессоров и ингибировании экспрессии онкогенов.

Ключевые слова: *малые дозы радиации, карцинома Льюиса, некодирующие РНК, онкогены, онкосупрессоры, мыши*

Для цитирования: Салеева Д.В., Рождественский Л.М., Раева Н.Ф., Воробьева Е.С., Засухина Г.Д. Механизмы противоопухолевого действия малых доз радиации, связанные с активацией защитных систем клетки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 15–18. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-15-18

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-15-18

D.V. Saleeva[1], L.M. Rozhdestvensky[1], N.F. Raeva[1], E.S. Vorobeva[1], G.D. Zasukhina[1,2]

Mechanisms of Antitumor Activity of Low Doses of Radiation Associated with Activation of Cells' Defense System

[1]A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[2]Institute of General Genetics, Moscow, Russia

Contact person: D.V. Saleeva, e-mail: dasha_saleeva@inbox.ru

ABSTRACT

Background: The effects of ionizing radiation (IR) involve a highly orchestrated series of events in cells, including DNA damage and repair, cell death, and changes in the level of proliferation associated with the stage of the cell cycle. A large number of existing studies in literature have examined the activity of genes and their regulators in mammalian cells in response to high doses of ionizing radiation. Although there are many studies, the research in effect of low doses of ionizing radiation remains limited. Though much progress has been made in understanding the basic principles of effects of low doses radiation on individual components of biological systems, less is known about how low doses affect target molecules and regulate the cellular networks (e.g., activation of the immune system, genes and their regulators in the phenomenon of hormesis, the formation of an adaptive response). These observations determined the purpose of the work: to investigate the activity of genes and non-coding RNAs (long non-coding RNAs and microRNAs) in various organs of mice with transplanted Lewis carcinoma after low doses radiation.

Material and methods: 24 female mice C57Bl/6 were transplanted subcutaneously with Lewis carcinoma cells (10^5 cells in 0.2 ml of Hanks' solution). Total 4-fold X-ray irradiation with an interval of 4 days at a dose of 0.075 Gy (0.85 Gy/min) was performed on the RUST M1 from 6 days after transplantation; the tumor size was measured daily. The mice were divided into the following groups: biocontrol,

biocontrol+irradiation, tumor and tumor+irradiation. On the 19th day from the beginning of the experiment, the mice were euthanized. The expression profiles of mRNA genes, long non-coding RNAs and microRNAs controlling the response to radiation were determined in the bone marrow, thymus, spleen and tumor of mice.
Results: Fractionated low doses irradiation of mice with transplanted Lewis carcinoma caused a growth decrease of implanted tumour cells compared to the similar group without irradiation. At the same time, there was an activation of oncosuppressors, and a decrease in the activity of oncogenes in the thymus and spleen of mice with tumor and irradiation. In the tumor group, without irradiation, the number of activated oncogenes prevailed over the number of inactivated ones.
Conclusion: Thus, the low doses radiation exposure led to the activation of antitumor immunity in mice, which emerged in slowing tumor growth in animals and was represented in the induction of oncosuppressors and inhibition of oncogenes expression.

Keywords: *low doses of radiation, Lewis carcinoma, non-coding RNA, oncogenes, oncosuppressors, mice*

For citation: Saleeva DV, Rozhdestvensky LM, Raeva NF, Vorobeva ES, Zasukhina GD. Mechanisms of Antitumor Activity of Low Doses of Radiation Associated with Activation of Cells' Defense System. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):15–18. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-15-18

Введение

Действие ионизирующего излучения на человека может быть связано с природными (космическая и солнечная энергия, источники радона) и техногенными (медицинские исследования, ядерная энергетика, инциденты на АЭС) источниками.

В современной радиобиологии проблема оценки биологических эффектов при воздействии малых доз радиации (МДР) является одной из центральных и очень важных для медико-экологического мониторинга и оценки риска, прежде всего, канцерогенного.

Было показано, что МДР (до 0,1 Гр) оказывают положительное профилактическое и терапевтическое действие при ряде патологий человека, к которым относятся воспалительные процессы, включая пневмонию, вызванную COVID-19 [1], и такие заболевания как болезнь Альцгеймера [2].

Эффективность МДР связана в первую очередь с активацией иммунной системы, а также с изменением экспрессии генов, вовлеченных в ответ на действие радиации [3,4]. Рядом авторов были показаны различия в чувствительности к хроническому облучению в малой дозе мышей линий CBA/CA и C57Bl/6. Если число дифференциально экспрессирующихся генов у мышей линии CBA/CA составляло 444, то у C57Bl/6 – 813 при тотальном облучении всего тела (суммарная доза 3 Гр), т.е. мыши C57Bl/6 были более чувствительными по критерию ответа на действие излучения.

Целью данного исследования являлась оценка активности генов и некодирующих РНК у мышей линии C57Bl/6, которым трансплантировали опухолевые клетки Льюиса, а также определение связи роста опухоли с экспрессией молекулярных показателей. Была проведена оценка соотношения числа онкосупрессоров и онкогенов в различных органах мышей на 19 день после инокуляции опухолевых клеток. Тотальное 4-кратное облучение мышей с интервалом в 4 дня осуществляли в дозе 0,075 Гр.

Материал и методы

Объекты исследования. Объектом исследования служили 24 мыши – самки линии C57Bl/6 массой 20-22 г. Распределение мышей осуществляли по следующим группам: «биоконтроль» – интактные мыши (без опухоли и облучения); «биоконтроль+облучение» – мыши, облученные в МДР; «опухоль» – мыши с трансплантированной опухолью; «опухоль+облучение» – мыши с трансплантированной опухолью, подвергшиеся 4-кратному облучению в МДР.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Трансплантация опухолевой ткани. Навеску опухоли (4 г) от мыши-донора измельчали палочкой в ступке в растворе Хенкса (24 мл) и отфильтровывали через сито. Полученную 14 %-ную суспензию диспергированной опухолевой ткани в объеме 0,2 мл вводили подкожно в правую заднюю лапу мышей (10^5 клеток в 0,2 мл р-ра Хенкса/ животное). Измерение опухоли у каждого животного производили ежедневно за исключением выходных, начиная с 10-ых сут после введения клеток, когда объем опухоли был достаточно выражен.

Облучение животных. Тотальное 4-кратное облучение мышей в дозе 0,075 Гр производили на аппарате РУСТ М1 (мощность дозы 0,85 Гр/мин) на 6, 10, 14, 18-е сут. после трансплантации опухолевых клеток. Эвтаназию мышей путем декапитации осуществляли на 19-е сут.

Костный мозг выделяли из бедренной кости в 0,8 мл среды RPMI-1640 (Sigma Aldrich), с глутамином без фенола красного, pH=7,2–7,4. Полученная суспензия костного мозга содержала $0,5\text{-}2\times10^6$ клеток в 0,1 мкл и хранилась при –70°C до использования. Также извлекали селезенку, тимус и опухоль, которые замораживали и хранили на –70°C.

В тканях нами было исследованы 20 показателей (генов и некодирующих РНК), характерных для ответа на действие радиации, которые по своим функциональным особенностям были разделены на онкосупрессоры (*P53, PTEN, P38*, PINT, DINO, lncp21) и онкогены (*NFkB (p50), NFkB (p65), IAP-1, IAP-2, G-CSF, TNFα, IkBa, iNOS, Cyclin E2, CTCF, TAL1*, NEAT1, MALAT1, miR-21). В качестве референсного гена использовался ген домашнего хозяйства *GAPDH*.

Подробная схема пробоподготовки, методики выделения РНК, проведение реакции обратной транскрипции и ПЦР-РВ, а также последовательности праймеров и программы амплификации были подробно описаны ранее [5].

Изученные генетические показатели группировались по изменению экспрессии по отношению к контрольному гену, как активирующиеся (>1) и ингибирующиеся (<1) под воздействием ионизирующего излучения в исследуемых группах.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 7.0 и включала в себя определение медианы и 25 и 75 % квартилей. Для оценки значимости различий применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Значения медианы в группе «биоконтроль» были приняты за единицу, а значения медианы в исследуемых группах показывали, во сколько раз уровень экспрессии показателя выше или ниже по отношению к контроль-

ной группе. Различия признавали статистически значимыми при $p<0,05$, где p – показатель статистической значимости данных.

Результаты

Рост опухоли наблюдали в обеих группах мышей, однако скорость роста в группе, облученной в малой дозе (кривая 2), была ниже, чем в аналогичной группе без облучения (кривая 1) (рис. 1).

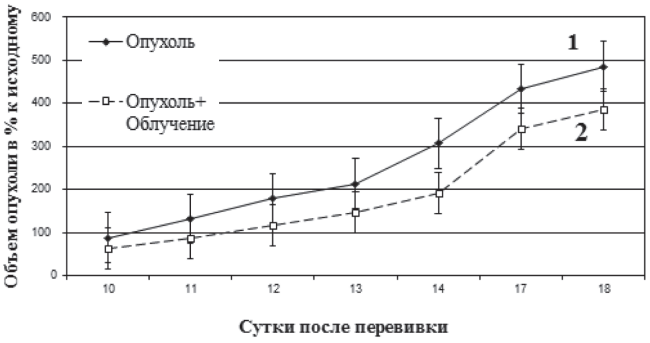


Рис.1. Изменения объема перевиваемой опухоли у мышей (1) без воздействия излучения в малой дозе («Опухоль») и (2) с облучением в МДР («Опухоль+облучение»)

Fig.1. Changes in the volume of the transplanted tumor in mice (1) without LDR («Tumor») and (2) with LDR («Tumor + irradiation»)

Профиль изученных генов и некодирующих РНК показал, что в группе «опухоль» отмечается преобладание в активации онкогенов во всех исследуемых органах мышей (64, 57 и 57 % соответственно в костном мозге, селезенке и тимусе) (рис. 2). Экспрессия некоторых показателей оставалась неизменной (поэтому суммарное количество онкогенов или онкосупрессоров в пределах одного органа не везде составляет 100 %).

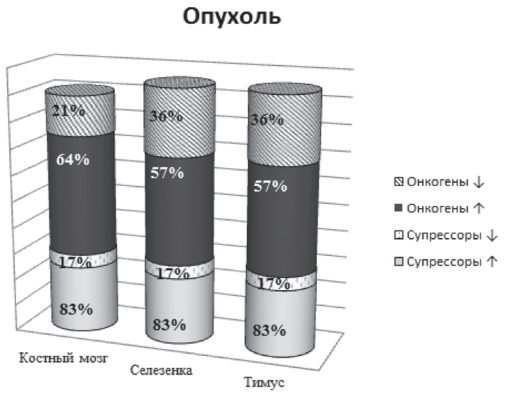


Рис.2. Процент активированных онкогенов и онкосупрессоров в тканях мышей в группе «Опухоль» без воздействия облучения

Fig.2. Percentage of activated oncogenes and oncosuppressors in the tissues of mice in the «Tumor» group without radiation exposure

В то же время в группе «Биоконтроль+облучение» отмечается преобладание в активации онкогенов в костном мозге (57 %) и клетках тимуса (86 %) (рис. 3А).

Иная ситуация отмечается в группе «Опухоль+облучение», где количество инактивированных онкогенов превышало количество активированных в процентном соотношении (71/50 в костном мозге, 64/36 в селезенке, 64/36 в тимусе и 57/36 в опухоли). Кроме того, отмечается увеличение экспрессии онкосупрессоров в костном мозге (33 %), тимусе (83 %) и селезенке (67 %). В опухолевой ткани наблюдали активацию всех исследуемых онкосупрессоров (100 %) при воздействии ионизирующего излучения (рис. 3Б). Из полученных данных следует, что у мышей с инокулированной опухолью наиболее чувствительными органами к действию МДР по активации онкосупрессоров является тимус (83 %), а по ингибированию онкогенов – костный мозг (71 %).

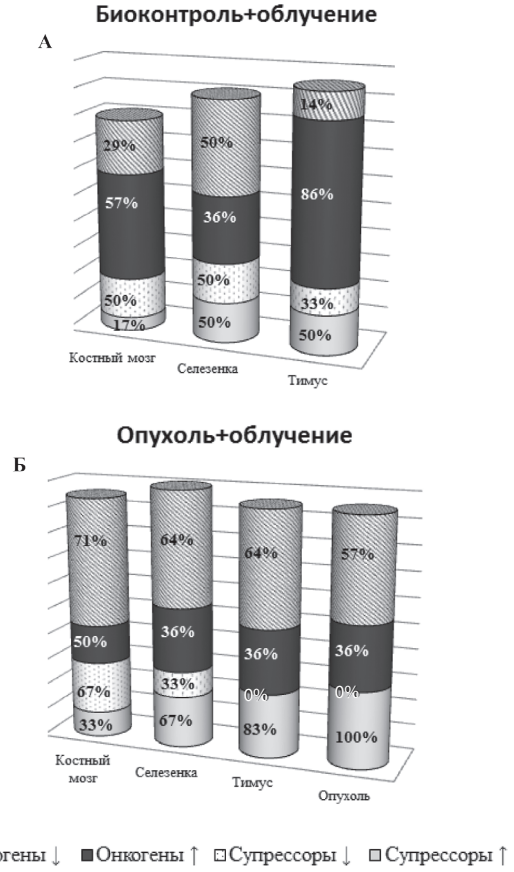


Рис.3. Процент онкогенов и онкосупрессоров активированных или ингибированных в тканях мышей в группе «Биоконтроль+ облучение» (А) и «Опухоль+облучение» (Б)

Fig.3. Percentage of oncogenes and oncosuppressors activated or inhibited in mouse tissues in the group «Biocontrol+ irradiation» (A) and «Tumor+irradiation» (Б)

Таким образом, если в группе «Опухоль» активировались преимущественно онкогены, то в группе мышей «Опухоль+облучение» преобладало подавление активности онкогенов и активация экспрессии онкосупрессоров в тимусе и опухоли.

Обсуждение

Было показано, что МДР стимулируют врожденный и адаптивный иммунитет и репрограммируют опухолевую микросреду, активируя лимфатическую систему и, соответственно, выход Т-клеток, направленных на эрадикацию опухоли [6].

В клетках рака легкого линии А549 было выявлено, что облучение в МДР повышает экспрессию иммунных checkpoint-молекул CD47 и PD-L1, связанных с активностью JAK2/STAT3 пути. Применение комбинации ингибиторов CD47 и PD-L1 и излучения в малой дозе снижало уровень экспрессии checkpoint–молекул, а также блокировало JAK2/STAT3 патологический путь в тканях опухоли, что приводило к увеличению CD8+

Т-лимфоцитов и значительно ингибировало опухолевый рост [7].

В эксперименте по облучению мышей в дозе 0,075 Гр было отмечено повышение чувствительности опухолевых клеток к высоким дозам радиации. Эту схему облучения авторы считают потенциально новым путем для радиотерапии, поскольку снижается радиорезистентность опухолевых клеток. Представленные данные показали, что реакция злокачественных клеток на комбинированное облучение связана с более быстрым и эффективным ответом в виде индукции гибели клеток и остановки клеточного цикла в стадии G1 [8].

Другими авторами было доказано, что облучение мышей в МДР индуцировало стабилизацию здоровых клеток к последующему облучению высокими дозами, которые применяются при радиотерапии [9].

В проведенном нами эксперименте показано, что облучение мышей в дозе 0,075 Гр с трансплантированной карциномой Льюиса приводило к замедлению роста опухоли, что сопровождалось активацией онкосупрессоров и ингибированием экспрессии онкогенов (рис. 3Б). В группе «опухоль» без облучения такой тенденции отмечено не было (рис. 2).

В то же время, рост опухоли у мышей, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения в малой дозе, был более интенсивным, что отражалось в увеличенном объеме опухоли у мышей (кривая 1) к 18 сут. от начала эксперимента (рис. 1). Эта закономерность сопровождалась повышенной активностью онкогенов, стимулирующих развитие злокачественных новообразований [10].

Полученные результаты показывают роль молекулярно-генетических структур (генов и некодирующих РНК) в реакциях, модулируемых ионизирующим излучением в малых дозах [11, 12]. Регуляция клеточного цикла связана с множеством важных биологических процессов, метаболических путей, ответов на стресс, ДНК-повреждений, репарации и множеством других функций.

Было продемонстрировано, что воздействие МДР блокирует переход нормальных клеток из G1-стадии с запуском механизмов синтеза ДНК для последующей клеточной пролиферации. Это обеспечивается активацией множества сигнальных путей. Тем самым МДР могут обеспечивать защиту нормальных клеток, что является одним из проявлений адаптивного ответа [13].

Благодаря сложной связи между повреждением ДНК и ответом контрольных точек клеточного цикла, под воздействием МДР формируется адаптивный ответ, что защищает нормальные клетки от повреждений. Для опухолевых клеток характерно лишь повышение радиочувствительности при действии МДР.

Дифференциальная регуляция механизмов клеточного цикла в ответ на действие МДР и высоких доз радиации может помочь в определении эффекта МДР. Индуцируемая регуляция клеточного цикла и изменение радиорезистентности стволовых клеток в ответ на действие МДР являются следующими перспективными направлениями, которые могут привести к достижениям в регенеративной медицине и тканевой инженерии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Sharma D.N., Guleria R., Wig N., Mohan A., Rath G., Subramani V., et al. Low-Dose Radiation Therapy for COVID-19 Pneumonia: a Pilot Study. Br. J. Radiol. 2021;94;1126:20210187. DOI: 10.1259/bjr.20210187.
2. Ceyzériat K., Tournier B.B., Millet P., Dipasquale G., Koutsouvelis N., Frisoni G.B., et al. Low-Dose Radiation Therapy Reduces Amyloid Load in Young 3xTg-AD Mice. J. Alzheimers Dis. 2022;86;2:641-653. DOI: 10.3233/JAD-215510.
3. Lumniczky K., Impens N., Armengol G., Candéias S., Georgakilas A.G., Hornhardt S., et al. Low Dose Ionizing Radiation Effects on the Immune System. Environ. Int. 2021;149:106212. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106212.
4. Dahl H., Eide D.M., Tengs T., Duale N., Kamstra J.H., Oughton D.H. et al. Perturbed Transcriptional Profiles after Chronic Low Dose Rate Radiation in Mice. PLoS One. 2021;16;8:e0256667. DOI: 10.1371/journal.pone.0256667. eCollection 2021.
5. Михайлов В.Ф., Салеева Д.В., Рождественский Л.М. и др. Активность генов и некодирующих РНК как подход к определению ранних биомаркеров радиоиндуцированного опухолеобразования у мышей // Генетика. 2021. Т. 57, № 10, С. 1131-1140. DOI: 10.31857/S0016675821100076. [Mikhaylov V.F., Saleyeva D.V., Rozhdestvenskiy L.M., et al. Activity of Genes and Non-Coding RNA as an Approach to Early Biomarkers Determination of Radiation-Induced Cancer in Mice. *Genetika* = Russian Journal of Genetics. 2021;57;10:1131-1140. DOI: 10.31857/S0016675821100076. DOI: 10.31857/S0016675821100076 (In Russ.)].
6. Herrera F.G., Romero P., Coukos G. Lighting up the Tumor Fire with Low-Dose Irradiation. Trends Immunol. 2022;43;3:173-179. DOI: 10.1016/j.it.2022.01.006.
7. Wan X., Fang M., Chen T., Wang H., Zhou Q., Wei Y., et al. The Mechanism of Low-Dose Radiation-Induced Upregulation of Immune Checkpoint Molecule Expression in Lung Cancer Cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2022;608:102-107. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.03.158.
8. López-Nieva P., González-Vasconcellos I., González-Sánchez L., Cobos-Fernández M.A., Ruiz-García S., Pérez R.S., et al. Differential Molecular Response in Mice and Human Thymocytes Exposed to a Combined-Dose Radiation Regime. Scientific Reports. 2022;12:3144. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-07166-8.
9. Zhou L., Zhang X., Li H., Niu C., Yu D., Yang G., et al. Validating the Pivotal Role of the Immune System in Low-Dose Radiation-Induced Tumor Inhibition in Lewis Lung Cancer-Bearing Mice. Cancer Med. 2018;7;4:1338-1348. DOI: 10.1002/cam4.1344.
10. Brown G. Oncogenes, Proto-Oncogenes, and Lineage Restriction of Cancer Stem Cells. Int. J. Mol. Sci. 2021;22;18:9667. DOI: 10.3390/ijms22189667.
11. Qi Z., Guo S., Li C., Wang Q., Li Y., Wang Z. Integrative Analysis for the Roles of lncRNAs in the Immune Responses of Mouse PBMC Exposed to Low-Dose Ionizing Radiation. Dose-Response. 2020;18;1:1559325820913800. DOI:10.1002/cam4.1344.
12. Khan M.G.M., Wang Y. Advances in the Current Understanding of How Low-Dose Radiation Affects the Cell Cycle. Cells. 2022;11;3:356. DOI:10.3390/cells11030356.
13. Rusin M., Ghobrial N., Takacs E., Willey J.S., Dean D. Changes in Ionizing Radiation Dose Rate Affect Cell Cycle Progression in Adipose Derived Stem Cells. PLoS One. 2021;16;4:e0250160. DOI: 10.1371/journal.pone.0250160.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по теме ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна «Технология-2» (госзадание №10.009.20.800) и по теме Института общей генетики им Н.И. Вавилова РАН (госзадание №0112-2019-0002).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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

Financing. The work was carried out on the topic of the A.I. Burnazyan State Scientific Research Center «Technology-2» (state task No. 10.009.20.800) and on the topic of the N.I. Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences (state task No. 0112-2019-0002).

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

Article received: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-19-24

В.В. Петрова, П.А. Шулепов, Т.Д. Симагова, А.А. Петров

РАЗРАБОТКА КОНЦЕПЦИИ ЦИФРОВОГО ДВОЙНИКА РАБОТНИКА РАДИАЦИОННО- И ЯДЕРНО-ОПАСНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ И ПРОИЗВОДСТВА

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

Контактное лицо: Виктория Викторовна Петрова, e-mail: sportvrach@outlook.com

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ возможностей прогностической модели оценки рисков патологии сердечно-сосудистой, церебро-васкулярной систем и психофизиологического состояния у работников радиационно- и ядерно-опасных предприятий и производств в рамках разработки концепции цифрового двойника.
Материал и методы: В исследовании приняли участие работники одного из ведущих радиационно- и ядерно-опасных предприятий, проходившие периодический медицинский осмотр на базе комплексного врачебного здравпункта III уровня ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в сентябре–октябре 2022 г. Всего за время исследования было проанкетировано, обследовано и проанализирована медицинская документация 154 пациентов (115 мужчин и 39 женщин). Диагностические критерии факторов риска и других патологических состояний и заболеваний, повышающих вероятность развития хронических неинфекционных заболеваний, оценивались как в соответствии с приказами Минздрава РФ, так и с использованием цифровой прогностической модели ИИ-ГИППОКРАТ, разработанной ФИЦ ИУ РАН.
Результаты: В соответствии с критериями, указанными в приказах Минздрава РФ, выявлено, что высокие или очень высокие риски развития таких заболеваний как инфаркт, инсульт, гипертоническая болезнь и депрессия отмечаются у 120 чел. (77,9 %), а согласно анализу в системе ИИ-ГИППОКРАТ, данные риски встречаются у 131 чел. (85,1 %).
Заключение: В результате проведенного исследования проанализированы возможности системы ИИ-ГИППОКРАТ и даны следующие рекомендации по ее использованию у работников радиационно- и ядерно-опасных предприятий и производств: для минимизации расхождений между данными анкетирования пациентов и результатами периодических медицинских осмотров рекомендуется интеграция системы ИИ-ГИППОКРАТ в медицинскую информационную систему, используемую на предприятии (МИС Медиалог, МИС МИАС и пр.); для повышения информативности рекомендаций рекомендуется распределить представленные факторы риска на три группы: управляемые (на которые врач или пациент могут повлиять), условно-управляемые (влияние на которые может оказывать применение лекарственных средств) и неуправляемые, на которые врач и пациент повлиять не могут (например, пол, возраст и пр.); для улучшения качества результата полученной оценки рекомендуется поднять порог выставления риска того или иного заболевания до «высокий и выше».

Ключевые слова: *прогностическая модель, цифровой двойник, оценка рисков, периодический медицинский осмотр, работники радиационно- и ядерно-опасные предприятия и производства, персонал*

Для цитирования: Петрова В.В., Шулепов П.А., Симагова Т.Д., Петров А.А. Разработка концепции цифрового двойника работника радиационно- и ядерно-опасного предприятия и производства // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 19–24. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-19-24

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-19-24

V.V. Petrova, P.A. Shulepov, T.D. Simagova, A.A. Petrov

The Concept of the Digital Twin of the Radiation and Nuclear Facilities' Worker

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

Contact person: V.V. Petrova, e-mail: sportvrach@outlook.com

ABSTRACT

Purpose: Analysis of the possibilities of a predictive model for assessing the risks of pathology of the cardiovascular, cerebrovascular systems and psychophysiological state in workers of radiation and nuclear hazardous enterprises and industries as part of the development of the concept of a digital twin.
Material and methods: The study involved employees of one of the leading radiation and nuclear hazardous enterprises, who underwent periodic medical examinations at comprehensive medical health center of the A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center in September–October 2022. In total 154 patients (115 men and 39 women) were questioned, examined, and analyzed medical records. Diagnostic criteria for risk factors and other pathological conditions and diseases that increase the likelihood of developing chronic non-communicable diseases were evaluated both in accordance with the orders of the Ministry of Health and using the AI-HIPPOCRAT digital prognostic model developed by the Computer Science and Management Federal Research Center.
Results: In accordance with the criteria specified in the orders of the Ministry of Health, it was revealed that high or very high risks of developing diseases such as heart attack, stroke, hypertension and depression are observed in 120 people (77.9 %), and according to the analysis in the AI-HIPPOCRAT system, these risks occur in 131 people (85.1 %).
Conclusion: As a result of the study, the capabilities of the AI-HIPPOCRATE system were analyzed and the following recommendations were given for its use by workers of radiation and nuclear hazardous enterprises and industries: to integrate the AI-HIPPOCRAT system into the medical information system used at the enterprise; to divide the presented risk factors into three groups: manageable (on which the doctor or patient can influence), conditionally manageable (which can be influenced by the use of drugs) and uncontrollable, which the doctor and the patient cannot manage (for example, gender, age, etc.); to raise the threshold for setting the risk of a particular disease to "high and above".

Keywords: *predictive model, digital twin, risk assessment, periodic medical examination, radiation and nuclear facilities, staff*

For citation: Petrova VV, Shulepov PA, Simagova TD, Petrov AA.The Concept of the Digital Twin of the Radiation and Nuclear Facilities' Worker. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):19–24. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-19-24

Введение

Двадцать первый век – эра цифровых технологий не только в промышленности, но и в медицине. Технологические достижения человечества позволяют современной медицине оценивать состояние здоровья человека как с точки зрения оценки работы его функциональных систем на всех уровнях (ткани, клетки, геном), так и в связке с его психоэмоциональным состоянием и окружением, что открывает в медицине новую главу – персонификацию.

Термин «цифровой двойник» в настоящее время используется для описания цифровой копии физически существующего объекта (устройства, машины, человека и др.). Для этого «цифровой двойник» должен обладать следующими характеристиками: содержать все процессы и операции, связанные с физическим двойником; иметь возможность представлять физического двойника в реальном мире; всегда иметь актуальные данные о своем физическом двойнике (возможность непрерывной синхронизации данных); показывать моделируемое поведение физического двойника [1].

Если говорить о цифровом двойнике человека, то концепция развития этого направления основывается на анализе биологических, физических, психологических и социальных аспектов его личности.

С развитием персонализированного подхода в здравоохранении человека все больше и больше окружают его собственные «цифровые двойники», представляющие собой срез медицинских данных.

Уже сейчас ведутся работы по расчету модели поведения человеческого сердца. Модель может быть построена на основе всей совокупности данных о сердце (например, частоты сердечных сокращений, результатов электрокардиограммы, результатов МРТ сердца, артериального давления, биопсии мышечной ткани и пр.). Рассчитанная модель совершенно точно покажет работу сердца и тем самым поможет кардиологам, показывая точную форму реального сердца пациента, а также его размеры, перегородки, фракцию выброса, активацию электрического сигнала и изменения артериального давления. Такие данные способны помочь кардиологу лучше контролировать поведение сердца при назначении той или иной терапии, а также оптимизировать план лечения до возникновения необходимости оперативного вмешательства. Подобный «цифровой двойник» сердца – настоящее будущее персонифицированной медицины [2].

Однако, в целом, человеческий «двойник» не может содержать в себе лишь набор биологических данных. Если модель должна отражать все аспекты человеческой жизни с его рождения до самой смерти, то помимо биологической информации о жизненно важных органах и системах необходимо учитывать умственную деятельность человека (его мышление, знания и идеи), его физическую деятельность (хобби, спорт, работа, пищевое поведение, привычки) а также социальное поведение, включая взаимодействие с людьми, как реальное, так и виртуальное [3].

Профессиональная деятельность работников радиационно- и ядерно-опасных предприятий и производств сопряжена как с высокой ответственностью, так и с высокими рисками, требующими особого внимания к физическому и психологическому здоровью. Учитывая высокую потребность в медико-психологическом обеспечении данной категории лиц, крайне актуальной задачей является создание «цифрового двойника» для дистанционного (бесконтактного) контроля и прогнозирования психоэмоционального и физиологического состояния и выявление признаков девиантного поведения операторов критических и удаленных объектов.

В целях подтверждения необходимости внедрения данной концепции в систему медико-биологического сопровождения был проведен анализ данных последнего периодического медицинского обследования работников одного из ведущих радиационно- и ядерно-опасных предприятий.

Материал и методы

Периодический медицинский осмотр работников одного из ведущих радиационно- и ядерно-опасных предприятий был проведен на базе комплексного врачебного здравпункта III уровня им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Всего за время исследования было проведено обследование и осуществлен анализ медицинской документации 184 пациентов. Критерием включения в исследование было наличие вредного производственного фактора (ионизирующие излучения К, радиоактивные вещества К) и/или должности, относящейся к научным работникам, медицинскому или инженерно-техническому персоналу. Не соответствующие данным критерием пациенты были исключены из дальнейшего анализа, всего было проанализировано 154 пациента (115 мужчин и 39 женщин).

Периодический медицинский осмотр был проведен в объеме согласно действующим приказам Минздрава России № 749н (от 28.07.2020), № 29н (от 28.01.2021) и № 404н (от 27.04.2021).

Помимо осмотра каждый из 154 обследованных пациентов заполнил анкету, состоящую из вопросов, характеризующих следующие аспекты здоровья: болезни и семейный анамнез, образ жизни, питание, среда и социальный статус, события жизни, а также опросники текущего психологического состояния («Шкала дисфункциональных отношений» А. Бека и А. Вейсмана и «Диагностика самоэффективности» Маддукса и Шеера).

Результаты и обсуждение

Согласно порядку проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения установлены диагностические критерии факторов риска и других патологических состояний и заболеваний, повышающих вероятность развития хронических неинфекционных заболеваний.

В соответствии с данными критериями в группах обследованных лиц было выявлено:

1. Повышенный уровень артериального давления – 70 пациентов.
2. Гиперхолестеринемия – 36 пациентов.
3. Гипергликемия – 18 пациентов.
4. Курение табака – 44 пациента.

5. Нерациональное питание – 38 пациентов.
6. Избыточная масса тела – 47 пациентов.
7. Ожирение – 37 пациентов.
8. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям – 8 пациентов.
9. Отягощенная наследственность по злокачественным новообразованиям – 3 пациента.
10. Отягощенная наследственность по хроническим болезням нижних дыхательных путей – не выявлено.
11. Отягощенная наследственность по сахарному диабету – 3 пациента.

Количество выявленных отклонений в состоянии здоровья и их половые отличия по итогам инструментальных обследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Встречаемость отклонений в состоянии здоровья работников радиационно- и ядерно-опасного предприятия по данным ультразвукового исследования и ЭКГ

The incidence of deviations in the state of health of employees of a radiation- and nuclear-hazardous enterprise according to ultrasound and ECG data

Возрастная группа (согласно рекомендациям ВОЗ)	Количество выявленных отклонений (УЗИ органов малого таза, УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ)	
	Мужчины	Женщины
Молодой возраст (18–44)	42	11
Средний возраст (45–59)	36	13
Пожилой возраст (60–74)	78	17
Старческий возраст (75–90)	19	3
ВСЕГО:	175	44

Обращает на себя внимание рост количества выявленных отклонений по данным УЗИ щитовидной железы и ЭКГ в зависимости от возраста, наименьшее количество выявлено в группе молодых пациентов, наибольшее – у пожилых. Исключение составили данные УЗИ органов брюшной полости. При проведении этого вида обследования в группе молодых пациентов выявлены патологические изменения у 33 чел. из 42, что требует повышенного внимания и динамического наблюдения.

Процент встречаемости пациентов с отклонениями, при проведении инструментальных методов клинического обследования представлен на рис. 1.

При проведении анализа встречаемости пациентов с отклонениями (по данным УЗИ щитовидной железы и органов брюшной полости, а также ЭКГ) разных возрастных категорий (пациенты мужского пола, научные работники и инженерно-технический персонал) рост проблем со здоровьем в зависимости от возраста становится очевиден. Так, в группе молодых пациентов наибольший процент встречаемости отсутствия патологических отклонений – 24 %, в среднем возрасте – 4 % и в пожилом – 2 %. Один риск выявлен в 55, 39 и 15 % соответственно. Максимальное количество пациентов с тремя и более отклонениями наблюдается в группе пожилых пациентов и составляет 18 %.

Психофизиологическое состояние пациентов оценивалось по вариабельности сердечного ритма, методике многостороннего исследования личности, реакции на движущийся объект, сложной сенсомоторной реакции и простой сенсомоторной реакции. Обследование проводилось только в группах научных работников и инженерно-технического персонала [4, 5].

Количество выявленных отклонений по результатам реакции на движущийся объект, сложной сенсомоторной реакции и простой сенсомоторной реакции представлено в табл. 2.

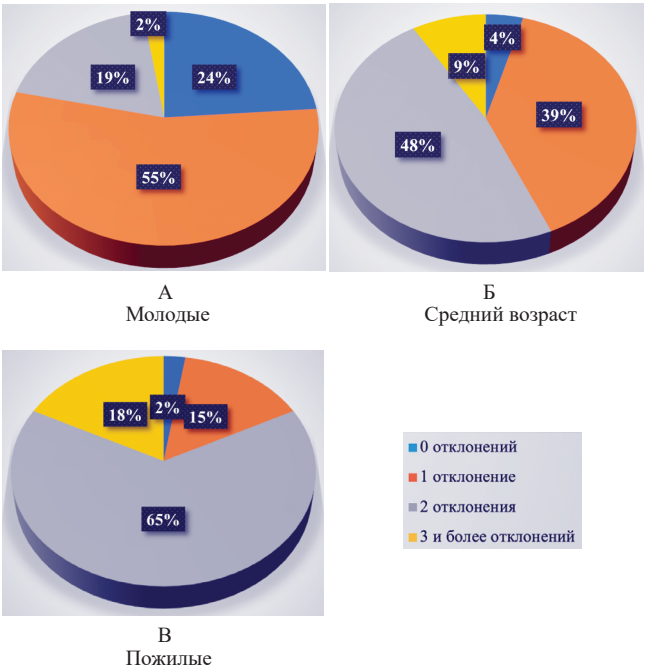


Рис. 1. Процент встречаемости пациентов с отклонениями по данным УЗИ щитовидной железы (УЗИ ЩЗ), УЗИ органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и ЭКГ в зависимости от возрастной категории (пациенты мужского пола). А – Молодые пациенты (18–44 лет, *n*=42); Б – Пациенты среднего возраста (45–59 лет, *n*=23); В – Пожилые пациенты (60–74 лет, *n*=40)

Fig.1. The percentage of occurrence of patients with abnormalities during ultrasound of the thyroid gland, ultrasound of the abdominal organs and ECG, depending on the age category (male patients). A – Young patients (18–44 years old, *n*=42); Б – Patients of middle age (45–59 years old, *n*=23); В – Elderly patients (60–74 years old, *n*=40)

Таблица 2

Встречаемость отклонений в состоянии здоровья работников радиационно- и ядерно-опасного предприятия по данным реакции на движущейся объект, сложной сенсомоторной реакции и простой сенсомоторной реакции

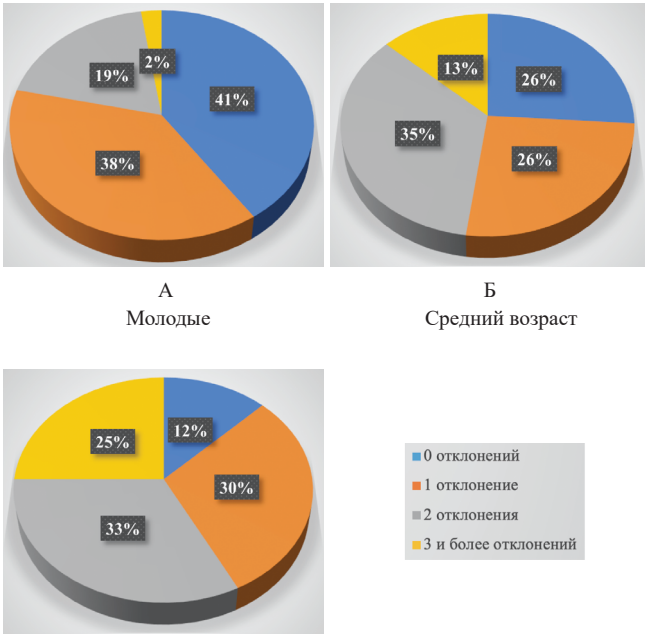
The incidence of deviations in the state of health of employees of a radiation- and nuclear-hazardous enterprise according to the reaction to a moving object, complex sensorimotor reaction and simple sensorimotor reaction

Возрастная группа (согласно рекомендациям ВОЗ)	Количество выявленных отклонений (реакция на движущийся объект, сложная сенсомоторная реакция и простая сенсомоторная реакция)	
	Мужчины	Женщины
Молодой возраст (18–44)	22	8
Средний возраст (45–59)	19	9
Пожилой возраст (60–74)	46	5
Старческий возраст (75–90)	17	2
ВСЕГО:	104	24

Из набора анализируемых показателей психологического и психофизиологического тестирований наихудшие результаты вне зависимости от возраста у показателей среднего времени тестов ПСМР и ССМР при малом количестве ошибочных ответов. В группе молодых пациентов большое время реакции при тесте ПСМР выявлено у 4 чел., у пациентов среднего возраста – у 7 чел., у пожилых пациентов – у 15 чел. При проведении ССМР данный показатель выходил за пределы нормальных значений у 15, 19 и 23 чел. соответственно. Данную тенденцию можно объяснить тем, что психофизиологическое обследование проводится на заключительном этапе диспансеризации и на результаты повлияла общая усталость.

По результатам многостороннего исследования личности (тест ММИЛ) был выявлен риск склонности к депрессии у 4 пациентов, двое из который в группе пожилого возраста.

Процент встречаемости пациентов с отклонениями, при проведении психологического и психофизиологического тестирований представлен на рис. 2.



А
Молодые

Б
Средний возраст

В
Пожилые

Рис. 2. Процент встречаемости пациентов с отклонениями, при проведении психологического тестирования (ММИЛ), простой и сложной сенсомоторных реакций (ПСМР, ССМР) и реакции на движущийся объект (РДО) в зависимости от возрастной категории (пациенты мужского пола, категория персонала – научные работники и инженерно-технический персонал). А – Молодые пациенты (18–44 лет, *n*=42); Б – Пациенты среднего возраста (45–59 лет, *n*=23); В – Пожилые пациенты (60–74 лет, *n*=40)

Fig.2. The percentage of occurrence of patients with deviations during psychological testing (MMTS), simple and complex sensorimotor reactions (PSMR, SSMR) and reactions to a moving object (RDO) depending on the age category (male patients, personnel category - scientists and engineering staff). A – Young patients (18–44 years old, *n*=42); Б – Patients of middle age (45–59 years old, *n*=23); В – Elderly patients (60–74 years old, *n*=40)

Анализируя встречаемость пациентов с отклонениями (по данным ММИЛ, ССМР, ПСМР и РДО) в зависимости от возрастной категории (пациенты мужского пола, научные работники и инженерно-технический персонал) выявлено увеличение количества отклонений при взрослении пациентов. Так, в группе молодых пациентов наибольший процент встречаемости отсутствия отклонений – 41 %, в среднем возрасте – 26 % и в пожилом возрасте – 12 %. Отклонения по одному показателю выявлен в 38, 26 и 30 %, соответственно. Максимальное количество пациентов с тремя и более отклонениями наблюдается в группе пожилых пациентов и составляет 25 %.

Данные пациентов мужского пола старше 75 лет и пациентов женского пола всех возрастных групп анализу не подвергались ввиду их малочисленности.

Для оценки факторов риска развития некоторых заболеваний (инфаркт, инсульт, гипертоническая болезнь и депрессия) у работников радиационно- и ядерно-опасного предприятия и производства была проанализирована прогностическая модель в виде компьютеризированной системы на основе облачных технологий автоматизированной обработки данных с применением искусственного интеллекта.

Система при помощи опроса (анкетирования) пациентов проанализировала введенные данные и предоставила ранжированный прогноз развития некоторых заболеваний по уровню соответствующего риска, как показано в табл. 3.

Таблица 3

Уровни риска развития некоторых заболеваний (инфаркт, инсульт, гипертоническая болезнь и депрессия) в компьютерной системе

Risk levels for the development of certain diseases (heart attack, stroke, hypertension and depression) in a computer system

Уровни риска	Инфаркт	Инсульт	Гипертоническая болезнь	Депрессия
Очень низкий	+	+	–	+
Низкий	+	+	+	+
Средний	+	+	+	+
Высокий	+	+	+	+
Очень высокий	+	+	–	+

В качестве определения опорных точек для выставления того или иного уровня риска соответствующего заболевания система проводила многофакторный анализ полученных ответов. Некоторые основные категории ответов, влияющие на постановку уровня риска представлены в табл. 4.

Каждой категории ответов присваивается соответствующий риск, который накладывается на другой, после чего системой оцениваются все уровни риска и выставляется итоговая оценка (по наивысшему уровню). Остальные факторы (которые относятся к более низким уровням) также отображаются в итоговой оценке. Распределение количества выставленных рисков по всем категориям пациентов представлено в табл. 5 и на рис. 3.

Рис. 3. Количество выявленных рисков развития некоторых заболеваний в компьютерной системе в группе 154 обследованных пациентов

Fig.3. The number of identified risks of developing certain diseases in a computer system in a group of 154 examined patients

Таким образом, согласно анализу в компьютерной системе, у 131 пациента (85 % всех обследованных) наблюдаются высокие или очень высокие риски развития тех или иных заболеваний.

Заключение

В результате проведенного исследования проанализированы возможности прогностической модели оценки рисков патологии сердечно-сосудистой, церебро-васкулярной систем и психофизиологического состояния у работников радиационно- и ядерно-опасных предприятий и производств.

В соответствии с выбранными критериями включе-

Таблица 4

Основные категории ответов пациентов, влияющие на определение уровня риска развития некоторых заболеваний (инфаркт, инсульт, гипертоническая болезнь и депрессия) в компьютерной системе

The main categories of patient responses that affect the setting of the risk level for the development of certain diseases (heart attack, stroke, hypertension and depression) in a computer system

Уровни риска	Инфаркт	Инсульт	Гипертоническая болезнь	Депрессия
Очень низкий	– курение	– пол	–	– пол – питание – двигательная активность
Низкий	– пол – курение	– пол – семейный анамнез – курение – алкоголь – наличие жалоб/болей	– пол – курение – алкоголь	– пол – жизненные невзгоды – рабочая нагрузка – недостаток света – активность в соцсетях – постоянный прием лекарств
Средний	– пол – питание – двигательная активность – наличие диагнозов – уровень стресса – курение	– пол – наличие жалоб/болей – питание – наличие диагнозов – двигательная активность – рабочая нагрузка – семейный анамнез	– пол – профессиональная вредность – двигательная активность – уровень стресса – питание	– трагедии в прошлом – наличие диагнозов – жизненные невзгоды – рабочая нагрузка – наличие болей – плохая самооценка – низкая самоэффективность
Высокий	– пол – образ жизни – трагедии в прошлом – наличие диагнозов – курение – семейный анамнез	– пол – двигательная активность – наличие диагнозов – наличие жалоб/болей – курение – семейный анамнез – головокружения	– пол – трагедия в прошлом – наличие диагнозов – семейный анамнез – уровень стресса – курение	– плохое качество сна – высокий уровень дисфункционального мышления – трагедии в прошлом – жизненные невзгоды – уровень стресса
Очень высокий	– наличие диагнозов – наличие прошлых инфарктов	– сильные продолжительные головокружения – постоянная слабость	–	– эпизоды депрессии в прошлом – трагедии в прошлом – семейный анамнез

Таблица 5

Распределение количества выявленных уровней риска развития некоторых заболеваний (инфаркт, инсульт, гипертоническая болезнь и депрессия) в компьютерной системе у 154 обследованных пациентов

Distribution of the number of identified risk levels for the development of certain diseases (heart attack, stroke, hypertension and depression) in a computer system in 154 examined patients

Уровни риска	Инфаркт	Инсульт	Гипертоническая болезнь	Депрессия
Очень низкий	14	8	–	90
Низкий	16	73	28	154
Средний	126	125	136	127
Высокий	102	85	79	82
Очень высокий	4	2	–	10
ВСЕГО:	262	293	243	463

ния у 154 выбранных пациентов была проведена оценка факторов производственного риска в целях своевременного выявления и профилактики некоторых заболеваний (артериальной гипертонии, инфаркта миокарда, инсульта и депрессии).

Сформулированы следующие рекомендации по возможностям использования компьютерной системы у работников радиационно- и ядерно-опасных предприятий и производств:

1. В целях минимизации расхождений между данными анкетирования пациентов и результатами периодических медицинских осмотров рекомендуется интеграция компьютерной системы в медицинскую информационную систему, использующуюся на предприятии (МИС Медиалог, МИС МИАС и пр.).
2. В целях улучшения информативности рекомендаций для отображения врачу рекомендуется распределить представленные факторы риска на три группы: управляемые (на которые врач или пациент могут повлиять), условно-управляемые (влияние на которые может оказывать применение лекарственных средств) и неуправляемые, на которые врач и пациент повлиять не могут (например, пол, возраст и пр.). При этом рекомендуется учитывать все группы при постановке окончательного уровня риска.
3. В целях более качественного результата полученной оценки рекомендуется поднять порог отображения уровня риска того или иного заболевания до «высокий и выше». В случае получения общего уровня «средний» и ниже рекомендуется скрыть его отображение за кнопкой «для информации» (например).

В качестве продолжения исследования рекомендуется обратить внимание на следующие аспекты:

1. Целесообразно рассмотреть добавление генерации выходного протокола работы системы для вывода на печать.
2. Целесообразно рассмотреть добавление рекомендаций по снижению рисков, адресованных цеховым и участковым врачам.
3. Повышение безопасности наполняемой базы данных (наличие шифрованного канала связи) в соответствии с рекомендациями служб безопасности соответствующих предприятий, где проходят предсменные обследования работников с участием цеховых врачей.

Исследование выполнено в рамках научной программы Национального центра физики и математики (проект № 9 «Искусственный интеллект и большие данные в технических, промышленных, природных и социальных системах», направление 9.3 «Разработка и исследование технологий искусственного интеллекта для профилактической медицины, психодиагностики и биометрии»).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bruynseels K., Santoni de Sio F., van den Hoven J. Digital Twins in Health Care: Ethical Implications of an Emerging Engineering Paradigm // Front. Genet. 2018. No. 9. P. 31. DOI: 10.3389/fgene.2018.00031.
2. Torkamani A., et al. High-Definition Medicine // Cell. 2017. V.170, No. 5. P. 828-843. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.007.
3. Sahal R., Alsamhi S.H., Brown K.N. Personal Digital Twin: A Close Look into the Present and a Step towards the Future of Personalised Healthcare Industry // Sensors. 2022. V.22, No. 15. P. 5918. DOI: 10.3390/s22155918.
4. Бобров А. Ф., Иванов В. В., Калинина М. Ю., Новикова Т. М., Ратаева В. В., Седин В. И. и др. Инновационная технология предсменного психофизиологического обследования персонала как средство повышения радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 5. С. 5-10. DOI: 10.12737/article_5bc895f377f578.86526226.
5. Торубаров Ф.С., Бушманов А.Ю., Зверева З.Ф., Кретов А.С., Лукьянова С.Н., Денисова Е.А. Концепция психофизиологического обследования персонала объектов использования атомной энергии в медицинских организациях // Медицина экстремальных ситуаций. 2021. Т.23, № 1. С. 12-17. DOI: 10.47183/mes.2021.008.

REFERENCES

1. Bruynseels K., Santoni de Sio F., van den Hoven J. Digital Twins in Health Care: Ethical Implications of an Emerging Engineering Paradigm. Front. Genet. 2018;9:31. DOI: 10.3389/fgene.2018.00031.
2. Torkamani A., et al. High-Definition Medicine. Cell. 2017;170;5:828-843. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.007.
3. Sahal R., Alsamhi S.H., Brown K.N. Personal Digital Twin: A Close Look into the Present and a Step towards the Future of Personalised Healthcare Industry. Sensors. 2022;22;15:5918. DOI: 10.3390/s22155918.
4. Bobrov A. F., Ivanov V. V., Kalinina M. YU., Novikova T. M., Ratayeva V. V., Sedin V. I., et al. Innovative Technologies of Pre-Shift Psychophysiological Control of Personnel as Means of Increasing Safety of Radiation and Nuclear Enterprises and Objects of the State Atomic Energy Corporation ROSATOM. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63;5:5-10. DOI: 10.12737/article_5bc895f377f578.86526226.
5. Torubarov F.S., Bushmanov A.Yu., Zvereva Z.F., Kretov A.S., Lukyanova S.N., Denisova Ye.A. Concept of Medical Psychophysiological Examination of Personnel of Nuclear Facilities. *Meditsina Ekstremalnykh Situatsiy* = Extreme Medicine. 2021;23;1:12-17. DOI: 10.47183/mes.2021.008.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. ФИЦ ИУ РАН.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. FITZ IU RAS.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-25-33

В.Г. Барчуков, О.А. Кочетков, В.Н. Клочков, Н.А. Еремина, П.П. Сурин, А.А. Максимов, Д.И. Кабанов, В.К. Величко, Н.А. Богданенко, Ж.И. Алсагаев

РАСПРОСТРАНЕНИЕ УГЛЕРОДА-14 В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ ПРИ НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ЭКСПЛУАТАЦИИ КУРСКОЙ АЭС

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

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

РЕФЕРАТ

Введение: Радионуклид ^{14}C входит в число пятнадцати радионуклидов, определяющих не менее 99 % дозы облучения критической группы населения от источников выбросов АЭС. Непрерывный рост суммарной мощности работающих АЭС приводит к значительному увеличению количества ^{14}C, выбрасываемого в окружающую среду при эксплуатации АЭС. Эффективное улавливание и захоронение ^{14}C, обладающего периодом полураспада 5760 лет, – очень трудоемкое мероприятие. При этом за счет высокой подвижности этого радионуклида локальные очаги загрязнения ^{14}C могут оказаться как вблизи АЭС на расстоянии 1–2 км от ее вентиляционной трубы, так и в почве и растениях, находящихся от АЭС на расстоянии 20–30 км за счет переноса воздушных масс. Поэтому контроль образования радионуклида ^{14}C при работе АЭС, его содержания в выбросах и сбросах АЭС, а также распределения в окружающей среде является на сегодняшний день актуальной проблемой.
Цель: Анализ загрязнения окружающей среды за счет выбросов и сбросов радионуклида ^{14}C при эксплуатации Курской АЭС.
Материал и методы: При проведении исследований использована разрабатываемая специалистами лаборатории Радиационной безопасности персонала методика определения удельной активности радионуклида ^{14}C в почве и растительности. Для исследования содержания радионуклида ^{14}C в воздухе был использован метод барботирования воздуха через расходомер-пробоотборник TASC-HT-HTO-C-14 (Overhoff Technology, США) и метод кондиционирования воздуха с помощью осушителя воздуха фирмы Ballu BDH-15L (Ballu, Россия). Для подготовки счетных образцов из отобранных проб почвы и продуктов питания был использован метод сжигания отобранных проб в системе каталитического разложения Pyrolyser-6 Trio. Все подготовленные счетные образцы, в том числе из проб поверхностных вод и биосубстрата персонала Курской АЭС и населения, были измерены методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии на спектрометре Tri-Carb 3180TR/SL.
Результаты: На основе комплексного подхода к оценке содержания радиоуглерода в воздухе, воде, почве и пищевых продуктах выполнен анализ формирования загрязнения окружающей среды за счет выбросов и сбросов радионуклида ^{14}C при эксплуатации Курской АЭС.
Выводы: Показано повышенное содержание радионуклида ^{14}C в пробах почвы, пищевых продуктах и растительности в районе расположения Курской АЭС с ядерным реактором (ЯР) РБМК-1000 как по сравнению с содержанием естественного ^{14}C, так и с АЭС, эксплуатирующими ЯР БН-600,800 и ВВЭР-1000. Подтверждена необходимость учета выбросов радиоуглерода с АЭС в окружающую среду в задаче оптимизации радиационной защиты населения в условиях нормальной эксплуатации АЭС.

Ключевые слова: *радиоуглерод, радиоуглерод в почве, радиоуглерод в растительности, выброс радиоуглерода, АЭС*

Для цитирования: Барчуков В.Г., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Еремина Н.А., Сурин П.П., Максимов А.А., Кабанов Д.И., Величко В.К., Богданенко Н.А., Алсагаев Ж.И. Распространение углерода-14 в окружающей среде при нормальных условиях эксплуатации Курской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 25–33. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-25-33

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-25-33

V.G. Barchukov, O.A. Kochetkov, V.N. Klochkov, N.A. Eremina, P.P. Surin, A.A. Maximov, D.I. Kabanov, V.K. Velichko, N.A. Bogdanenko, Zh.I. Alsagaev

Distribution of Radiocarbon in the Environment under Normal Conditions of Operating of Kurskaya Nuclear Power Plant

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

Contact person: V.G. Barchukov, e-mail: barchval@yandex.ru

ABSTRACT

Introduction: ^{14}C is one of the fifteen radionuclides that account for at least 99 % of the radiation dose to the critical group of the population from NPP emission sources. The continuous growth of the total capacity of operating NPPs leads to a significant increase in the amount of ^{14}C emitted into the environment during NPP operation. Efficient capture and disposal of ^{14}C, which has a half-life of 5760 years, is a very laborious undertaking. At the same time, due to the high mobility of this radionuclide, local foci of contamination with ^{14}C can appear both near the NPP at a distance of 1–2 km from its ventilation pipe, and in soil and plants located at a distance of 20–30 km from the NPP due to the transfer of air masses. Therefore, the control of the formation of ^{14}C during the operation of nuclear power plants, its content in emissions and discharges of nuclear power plants, as well as distribution in the environment is an urgent problem today.
Purpose: Analysis of the environmental pollution due to emissions and discharges of radiocarbon from the Kurskaya nuclear power plant.
Material and methods: During the research, a method being developed by specialists of the Laboratory for Radiation Safety of Personnel was used to determine the specific activity of ^{14}C in soil and vegetation. To explore the ^{14}C content in the air, the method of bubbling air through a TASC-HT-HTO-C-14 flow meter-sampler (Overhoff technology, USA) and the method of air conditioning through a Ballu BDH-15L air dryer (Ballu, Russia) were used. To prepare counting samples from selected soil and food samples, a method based on the

combustion of selected samples in a Pyrolyser-6 Trio catalytic decomposition system was used. All prepared counting samples, including samples from surface water and biosubstrate of the personnel of the Kursk NPP and the population, were measured by liquid scintillation spectrometry on a Tri-Carb 3180 TR/SL alpha, beta spectrometer.
Results: On the basis of an integrated approach to assessing the content of ^{14}C in air, water, soil and food, an analysis of the formation of environmental pollution due to emissions and discharges ^{14}C from the Kurskaya NPP was carried out.
Conclusions: An increased content of the ^{14}C radionuclide in soil samples, food products and vegetation in the area of the Kursk NPP with RBMK-1000 nuclear reactors is shown, both in comparison with the content of natural ^{14}C and NPPs operating BN-600,800 and VVER-1000 nuclear reactors. The necessity of taking into account radiocarbon emissions from NPPs into the environment in the problem of optimizing the radiation protection of the population under the conditions of normal operation of NPPs is confirmed.

Keywords: *radiocarbon, radiocarbon in soil, radiocarbon in vegetation, emission of radiocarbon, nuclear power plant*

For citation: Barchukov VG, Kochetkov OA, Klochkov VN, Eremina NA, Surin PP, Maximov AA, Kabanov DI, Velichko VK, Bogdanenko NA, Alsagaev ZhI. Distribution of Radiocarbon in the Environment under Normal Conditions of Operating of Kurskaya Nuclear Power Plant. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):25–33. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-25-33

Введение

Углерод играет важнейшую роль во всех формах жизни и участвует в большинстве биогеохимических процессов на Земле, являясь структурной основой всей органической материи: содержание углерода в молекулах белков составляет около 52 %, в молекулах ДНК и РНК – около 37 % [1].

Среди 13 радиоактивных изотопов углерода наибольший интерес с точки зрения радиационной опасности представляет долгоживущий изотоп ^{14}C с периодом полураспада 5760 лет. Максимальная величина периода полураспада других изотопов составляет примерно 20 мин. ^{14}C образуется в природе естественным путем в результате взаимодействия нейтронов космического происхождения с земной атмосферой, а именно с атомами азота в стратосфере и в верхней тропосфере по реакции ($^{14}N + n \rightarrow {}^{14}C + p$) [1, 2].

В 1950–1960-х гг. 20-го века появился новый, искусственный источник образования ^{14}C – ядерные взрывы, которые привели к тому, что содержание ^{14}C в биосфере, в том числе в живых организмах, удвоилось. Значительный рост содержания ^{14}C в живых организмах актуализировал вопрос о возможных опасных последствиях, в том числе и об отдаленных, влияющих на многие поколения людей. Это связано с тем, что ^{14}C, попадая в организм путем ингаляции или с пищей, концентрируется в различных тканях, включается в состав жиров, углеводов, молекул белков и генетических структур, и является источником внутреннего облучения. Именно поэтому вопрос контроля содержания ^{14}C является важным и актуальным.

После прекращения ядерных испытаний основным источником техногенного ^{14}C является атомная энергетика. ^{14}C образуется в активной зоне ядерных реакторов любого типа, где существуют мощные потоки нейтронов, которые взаимодействуют с материалами конструкций реактора, с веществом теплоносителя, замедлителя, топлива и имеющимися в них примесями по реакциям: $^{14}N\,(n, p)^{14}C$; $^{17}O\,(n, \alpha)^{14}C$; $^{13}C\,(n, \gamma)^{14}C$; $^{235}U\,(n, f)^{14}C$ (тройное деление урана-235 в топливе) [2]. Непрерывный рост суммарной мощности работающих АЭС приводит к значительному увеличению количества ^{14}C, выбрасываемого в нижние слои атмосферы, поверхностные воды или накапливаемого внутри ядерных реакторов АЭС. При этом эффективное улавливание и захоронение ^{14}C, обладающего большим периодом полураспада, – очень трудоемкое мероприятие. Образовавшийся в активной зоне ^{14}C выделяется из теплоносителя первого контура в газообразной форме в виде диоксида углерода (CO_2), оксида углерода (CO), метана (CH_4) и в конечном итоге выбрасывается через систему вентиляции [3]. Возможен выход ^{14}C в окружающую среду в составе сбросов в виде растворенного в воде диоксида углерода или в виде растворенных карбонатов. Однако исследования специалистов Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН) показывают, что наибольший вклад в облучение населения, проживающего в районе расположения объектов атомной энергетики, создается за счет ^{14}C, содержащегося в газоаэрозольных выбросах атомных станций [4].

Годовой удельный выброс ^{14}C на единицу произведенной энергии различен для АЭС с разными типами реакторных установок. По этому показателю АЭС располагаются в следующей последовательности: GCR > AGR > LWGR (РБМК) > BWR > PHWR > PWR (ВВЭР) [5,6].

В настоящее время на территории Российской Федерации в 11 АЭС эксплуатируются 38 энергоблоков с реакторами типа ВВЭР, РБМК, БН и другими. ЯР ВВЭР аналогичны соответствующим типам зарубежных реакторов (PWR и BWR) по скорости генерации ^{14}C и его выходу в окружающую среду. Реакторы РБМК аналогичны зарубежным канальным реакторам LWGR. Их основная особенность – наличие большого количества азота в активной зоне, используемого в смеси с гелием для охлаждения замедлителя, и большой массы углерода в материале самого замедлителя – графите. Это приводит к скорости генерации ^{14}C, на порядок большей, чем в реакторах типа ВВЭР [7]. Значения поступления в атмосферу ^{14}C с газоаэрозольными выбросами и удельная активность ^{14}C в приземном слое для различных АЭС РФ представлены в табл. 1 [8].

Таблица 1

Значения поступления в атмосферу ^{14}C с газоаэрозольными выбросами и удельная активность ^{14}C в приземном слое для различных АЭС РФ

Values of ^{14}C entering the atmosphere with gas-aerosol emissions and specific activity of ^{14}C in the surface layer for various NPPs of the Russian Federation

АЭС	Тип ЯР	Выброс ^{14}C, Бк/с	Удельная активность ^{14}C в приземном слое, Бк/м^3
Нововоронежская	ВВЭР-1000	$3{,}4\cdot10^4$	$2{,}0\cdot10^{-3}$
Кольская	ВВЭР-440	$4{,}0\cdot10^4$	$2{,}4\cdot10^{-3}$
Балаковская	ВВЭР-1000	$6{,}6\cdot10^4$	$4{,}0\cdot10^{-3}$
Калининская	ВВЭР-1000	$1{,}4\cdot10^4$	$0{,}8\cdot10^{-3}$
Ростовская	ВВЭР-1000	$0{,}9\cdot10^4$	$0{,}57\cdot10^{-3}$
Курская	РБМК-1000	$88\cdot10^4$	$53\cdot10^{-3}$
Смоленская	РБМК-1000	$26\cdot10^4$	$16\cdot10^{-3}$
Ленинградская	РБМК-1000	$23\cdot10^4$	$14\cdot10^{-3}$
Белоярская	БН-600,800	$0{,}9\cdot10^4$	$54\cdot10^{-3}$
Билибинская	ЭГП-6	$3{,}2\cdot10^4$	$1{,}9\cdot10^{-3}$

Из табл. 1 видно, что наибольшее значение выброса и удельной активности в приземном слое ^{14}C отмечается на Курской АЭС с ЯР РБМК-1000. При этом работа по

повышению уровня радиационного контроля выбросов трития и радионуклида ^{14}C в окружающую среду ведется на Курской АЭС только с 2015 г. [9].

Время пребывания в организме ^{14}C, поступившего с пищевыми продуктами, значительно больше (от нескольких часов пребывания его в лейкоцитах до нескольких лет в костной ткани), чем поступившего воздушным путем [1]. Из этого следует, что наиболее актуальной является задача определения удельной активности радионуклида ^{14}C в растительности, пищевых продуктах и почве в районе расположения атомных станций, где эти продукты были выращены. Однако для получения полной картины распределения и накопления ^{14}C в окружающей среде вокруг АЭС важно оценить его содержание также в пробах воздуха и поверхностных вод как на территории промплощадки АЭС, так и в районе ее расположения, а для оценки влияния ^{14}C на организм человека провести исследование содержания ^{14}C в пробах биосубстрата персонала АЭС и населения.

Таким образом, целью настоящей работы стали исследования по оценке содержания радиоуглерода в объектах окружающей среды в районе расположения Курской АЭС. Помимо этого результаты измерения активности ^{14}C в пробах, отобранных в районе Курской АЭС, сравнивались с результатами измерения активности ^{14}C в пробах, отобранных в районе Белоярской АЭС (в 2015 г.) и Калининской АЭС (в 2018 г.), эксплуатирующих ЯР БН и ВВЭР соответственно.

Материал и методы исследования

Для получения картины распределения и накопления в окружающей среде ^{14}C, поступающего с АЭС, в сентябре 2021 г. были проведены натурные исследования на Курской АЭС, эксплуатирующей реакторы РБМК-1000. В ходе исследований были отобраны пробы воздуха, воды из поверхностных водоемов, скважин на территории промплощадки АЭС, а также пробы воздуха, поверхностных вод, воды из скважин, почвы и пищевых продуктов в населенных пунктах в районе расположения Курской АЭС. Помимо этого, взяты биопробы (моча) у персонала Курской АЭС и у жителей населенных пунктов, расположенных вблизи АЭС.

За счет высокой подвижности ^{14}C локальные очаги загрязнения могут оказаться как вблизи АЭС на расстоянии 1–2 км от ее вентиляционной трубы, так и в почве и растениях, находящихся от АЭС на расстоянии 20–30 км, за счет переноса воздушных масс [10]. В связи с этим пробы отбирались в населенных пунктах вокруг АЭС в пределах зоны наблюдения: на расстоянии от 1 до 12 км от АЭС по прямой.

При разработке плана работ в населенных пунктах учитывалась и роза ветров в районе расположения Курской АЭС (рис. 1) [11].

Населенные пункты и предприятия, в которых проводился отбор проб, представлены на рис. 2.

Из рис. 1 и 2 видно, что в течение года в районе расположения Курской АЭС преобладают ветры западного, восточного и южного направлений: роза ветров направлена на Восток (в сторону с. Успенка, с. Мосолово), на Запад (в сторону с. Макаровка) и на Север (в сторону с. Дроняево). По остальным направлениям роза ветров направлена практически одинаково.

Отбор проб и подготовка счетных образцов из отобранных проб осуществлялись на основе разработанных в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России методических указаний:

1) «Методика определения концентрации органических и неорганических соединений трития в воздухе окружающей среды и производственных помещений» (МУК 4.3.047–2017) [12].
2) «Методика определения удельной активности радионуклида ^{14}C в почве и растительности» (Свидетельство об аттестации № 04-22/4.RA.RU.311295-2022).
3) «Методика определения объемной активности органических и неорганических соединений трития в водных объектах методом жидкосцинтилляционной спектрометрии» (МУК 4.3.044 – 2012) [13].

Для определения объемной активности ^{14}C в воздухе был использован расходомер-пробоотборник TASC-HT-HTO-C14 (Overhoff Technology Corporation, США), позволяющий одновременно производить отбор воздуха для определения содержания трития и радиоуглерода [14]. Внешний вид панели отбора ^{14}C расходомера-пробоотборника TASCHT-HTO-C14 представлен на рис. 3.

Через шланги воздуховода проба поступает на панель пробоотбора радионуклида ^{14}C и проходит через четыре колонки (1), содержащие осушитель Drierite для полного удаления влаги в образце, и далее через картридж, содержащий абсорбирующий материал Ascarite (смесь ги-

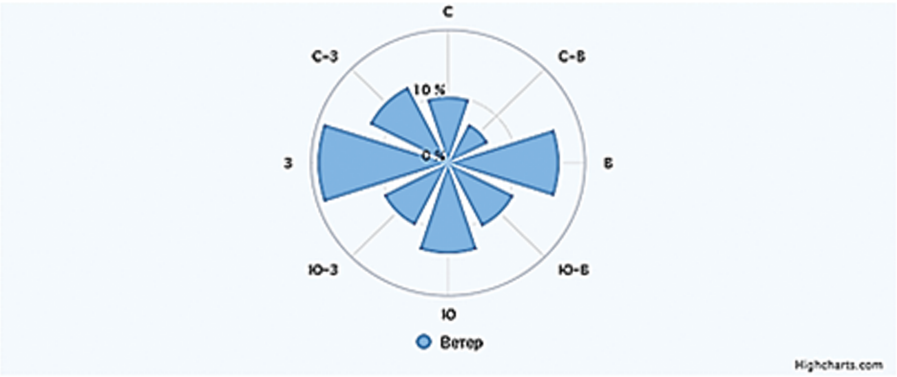


График ветра (направление - откуда дует ветер) в Курчатове

С Северный	С-В Северо-Во...	В Восточный	Ю-В Юго-Восто...	Ю Южный	Ю-З Юго-Запад...	З Западный	С-З Северо-За...
10%	6.6%	16.3%	10.8%	13.7%	10.6%	19.1%	12.9%

Рис. 1. Роза ветров в г. Курчатове в 2021 г.
Fig.1. Annual wind rose (Kurchatov, 2021)

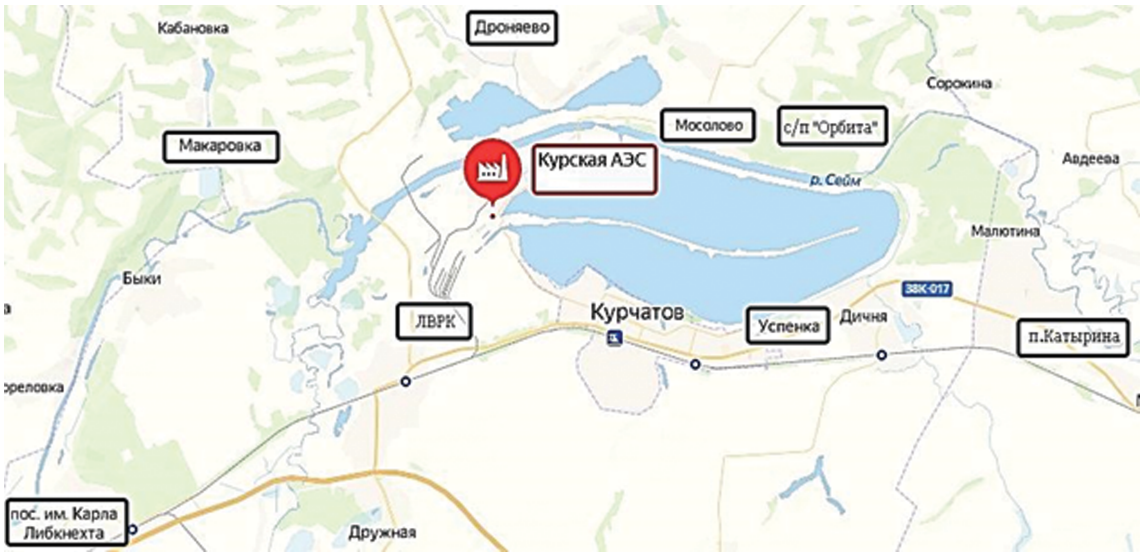


Рис. 2. Расположение населенных пунктов вокруг Курской АЭС
Fig.2. Location of settlements around the Kursk NPP

дроксида натрия на инертном носителе кремнезема) (2), в котором углекислый газ превращается в карбонат натрия.

Рис. 3. Панель пробоотбора ^{14}C расходомера-пробоотборника TASC-HT-HTO-C14
Fig.3. TASC-HT-HTO-C14 ^{14}C sampling panel

Измерение объемной активности ^{14}C в отобранных пробах воздуха осуществлялось после извлечения ^{14}C из картриджей с Ascarite на установке десорбции углерода. Схема установки десорбции ^{14}C приведена на рис. 4.

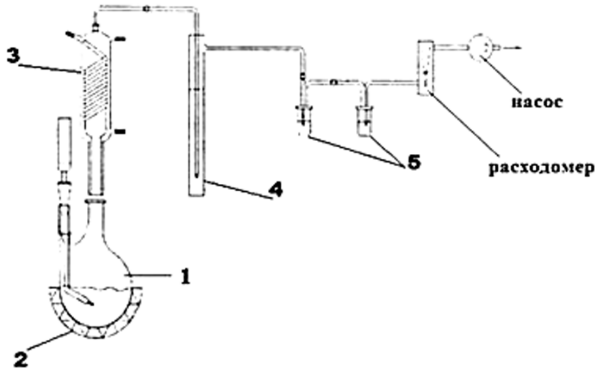


Рис. 4. Схема установки извлечения (десорбции) ^{14}C, накопленного в картридже с Ascarite
Fig.4. Diagram of the setup for the extraction of ^{14}C accumulated in the cartridge with Ascarite

Картридж с отобранной пробой воздуха снимается с пробоотборника и помещается в колбу (1), содержащую 500 мл дистиллята и 20 мл концентрированной азотной кислоты, нагревается с помощью нагревателя (2) в течение 2–3 ч и окисляется с выделением углекислого газа:

$$Na_2CO_3 + 2HNO_3 = 2NaNO_3 + H_2O + CO_2$$

Выделившийся углекислый газ проходит через конденсатор (3), промывается раствором 0,6N HCl в скруббере (4) и поглощается в коктейле-абсорбенте для улавливания углерода CarbonTrap в двух виалах (5). Содержимое виал смешивается с жидкосцинтилляционным коктейлем для измерения на жидкостном сцинтилляционном альфа – бета спектрометре Tri-Carb в соответствии с [15].

Также для сравнения пробы воздуха отбирались методом конденсации влаги из воздуха с помощью осушителя воздуха Ballu BDH-15L (Россия). Отбор проб воздуха с помощью расходомера-пробоотборника TASC-HT-HTO-C14 осуществлялся в течение 24 ч в каждой точке, а с помощью осушителя воздуха Ballu BDH-15L – в течение 3–4 ч.

Пробы почвы, растительности и пищевых продуктов отбирались в каждом населенном пункте в 5 удаленных друг от друга точках для получения обширной репрезентативной картины распределения и накопления радионуклида ^{14}C в окружающей среде в районе Курской АЭС. Пробы почвы отбирались из верхнего (0–5 см) горизонта, в котором накапливается максимальная концентрация загрязняющих веществ, поступающих из приземных слоев атмосферы.

В качестве проб растительности была исследована хвоя ели, так как ель благодаря длительному (более одного года) периоду обновления хвойного покрова способна накапливать радиоуглерод в течение долгого времени, большего, чем вегетационный период подземных и наземных плодов.

В качестве проб пищевых продуктов были исследованы картофель и яблоки с целью оценки накопления радиоуглерода в подземных и наземных плодах.

Для оценки вклада ^{14}C в эффективную дозу внутреннего облучения населения и персонала при работе АЭС были отобраны пробы биосубстрата (моча) персонала Курской АЭС, а также населения города Курчатов: 19 проб биосубстрата персонала, 74 пробы биосубтрата населения.

Тип и количество отобранных проб на Курской АЭС представлены в табл. 2.

Таблица 2

Тип и количество проб, отобранных на промплощадке Курской АЭС и в населенных пунктах в районе расположения АЭС

Type and number of samples taken at the industrial site of the Kursk NPP and in settlements in the vicinity of the NPP

№	Тип пробы	Место отбора	
		Промплощадка КуАЭС/ персонал	ОС/ население
1	Вода	19	15
2	Воздух	8	12
3	почва	16	25
4	Хвоя ели	4	13
5	Картофель	–	15
6	Яблоко	–	17
7	Сливы	–	2
8	Биосубстрат (моча)	19	74
Всего проб: 239 шт.			

Измерение удельной активности ^{14}C в счетных образцах, подготовленных из отобранных проб почвы, растительности и пищевых продуктов, осуществлялось после предварительной пробоподготовки на основе сжигания проб в кислороде в системе каталитического разложения Pyrolyser-6 Trio. Данный метод пробоподготовки позволяет улавливать до 95 % ^{14}C [16]. Схема устройства прибора Pyrolyser-6 Trio представлена на рис. 5.

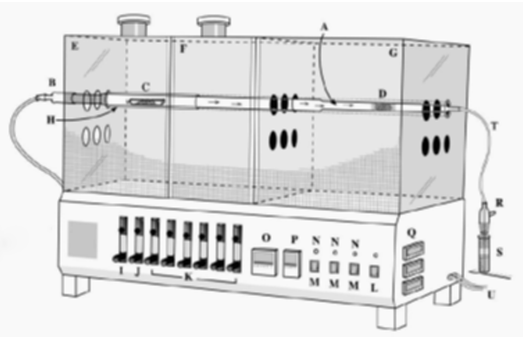


Рис. 5. Схема устройства Pyrolyser-6 Trio

Fig. 5. Diagram of the Pyrolyser-6 Trio device

Принцип работы Pyrolyser-6 Trio заключается в том, что навески пробы помещаются в лодочки из кварцевого стекла, которые помещаются внутри кварцевой рабочей трубки в центр зоны загрузки пробы. Воздух пропускается через навески проб, которые постепенно нагреваются до максимальной температуры. В зоне каталитического разложения продукты сгорания проб пропускаются через платино-глиноземный катализатор, нагретый до 900 ºС, при этом все ионы ^{14}C окисляются до диоксида углерода, который улавливается в ловушках с коктейлем-сорбентом CarbonTrap (или его аналогом Carbo-Sorb E, также можно использовать раствор 1M NaOH). Из полученных в ловушках растворов готовят счетные образцы путем смешения 10 мл сцинтилляционного коктейля и 5 мл раствора.

Измерение активности ^{14}C в счетных образцах, подготовленных из всех отобранных проб после предварительной пробоподготовки, выполнялись методом жидкостной сцинтилляционной спектрометрии (ЖСС) на жидкостном сцинтилляционном спектрометре Tri-Carb 3180 TR/SL.

Результаты и обсуждение

Результаты измерения содержания ^{14}C в пробах воздуха представлены в табл. 3.

Таблица 3

Объемная активность ^{14}C в пробах воздуха в районе расположения Курской АЭС

Volumetric activity of ^{14}C in air samples in the area of the Kursk NPP

Место отбора	Расстояние до АЭС, км	Объемная активность ^{14}C, Бк/м^3	
		Осушитель воздуха	Overhoff
БЩУ-1	Промплощадка АЭС	1 ± 0,1	< МДА
опер.ЦЗ-4		2 ± 0,3	< МДА
опер.ЦЗ-1		5 ± 0,7	< МДА
БЩУ-4		7 ± 1	< МДА
ЛВРК		1 ± 0,1	< МДА
с. Успенка	7,6 на В	0,5 ± 0,1	< МДА
с/п Орбита	7,6 на С-В	1 ± 0,1	< МДА
с. Дроняево	4 на С	21 ± 3	< МДА
с. Макаровка	5,5 на З	16 ± 2	< МДА
г. Курчатов	2 на В	1 ± 0,1	< МДА

Примечание: МДА = 0,1 Бк/м^3 –минимальная детектируемая активность ^{14}C в пробах воздуха

Как видно из табл. 3, значения объемной активности ^{14}C в пробах воздуха, отобранных на территории промплощадки Курской АЭС, оказались в диапазоне 1÷7 Бк/м^3 (в среднем на уровне 3 Бк/м^3), что значительно меньше допустимой среднегодовой объемной активности воздуха, равной 55 Бк/м^3, установленной в НРБ-99/2009.

Значения объемной активности ^{14}C в пробах воздуха, отобранных в районе расположения АЭС в населенных пунктах Северо-восточного и Юго-восточного направлений (Успенка, Орбита, Курчатов), оказались в среднем на уровне 1 Бк/м^3. Однако в населенных пунктах Северо-западного направления (с. Макаровка, с. Дроняево) значения оказались наибольшими – 16 и 21 Бк/м^3 соответственно.

При этом объемная активность ^{14}C в воздухе в районе Курской АЭС оказалась на 1–2 порядка больше, чем в районе Белоярской и Калининской АЭС, эксплуатирующих ЯР БН и ВВЭЭР соответственно (в среднем на Белоярской АЭС – <МДА, Калининская АЭС – 0,1 Бк/м^3).

Результаты измерения содержания ^{14}C в пробах поверхностных вод представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что значения объемной активности ^{14}C в пробах поверхностных вод , отобранных на промплощадке АЭС, оказались в среднем на уровне 6 Бк/л, а в окружающей среде в районе расположения станции – 7,5 Бк/л. При этом максимальное значение объемной активности ^{14}C отмечено в пробах воды из скважин в с. Дроняево – 12 Бк/л. Объемная активность ^{14}C в пробах поверхностных вод в районе расположения Курской, Белоярской и Калининской АЭС оказалась практически на одном уровне, в среднем 7 Бк/л.

В табл. 5 приведены медианные значения удельной активности ^{14}C в отобранных пробах почвы, растительности и пищевых продуктов для всех населенных пунктов, в которых проводился отбор проб, а также медианные значения удельной активности ^{14}C для каждого типа проб. Погрешность медианных значений была рассчитана с помощью коэффициента Стьюдента в силу малого числа измерений для каждого типа проб (n=3…5).

Медианные значения для каждого типа проб в каждом населенном пункте, где проводился отбор проб, представлены на рис. 6.

Таблица 4

Объемная активность ^{14}C в пробах поверхностных вод в районе расположения Курской АЭС

Volumetric activity of ^{14}C in surface water samples in the area of the Kursk NPP

Место отбора	Расстояние до АЭС, км	Объемная активность ^{14}C, Бк/л
скважина 1	Промплощадка АЭС	2 ± 0,3
скважина 2		7 ± 1
скважина 3		7 ± 1
скважина 4		4 ± 0,6
скважина 5		6 ± 1
скважина 6		4 ± 0,6
скважина 7		8 ± 1
скважина 8		8 ± 1
скважина 9		6 ± 1
скважина 10		9 ± 1,5
скважина 11		8 ± 1
скважина 12		5 ± 0,8
скважина 13	Промплощадка АЭС	4 ± 0,6
скважина 14		7 ± 1
скважина 15		6 ± 1
скважина 16		8 ± 1
пруд-охладитель		5 ± 0,8
отводной канал		6 ± 1
подводной канал		10 ± 1,5
ЛВРК, водопровод	2,5 на Ю	6 ± 1
с. Успенка, вода из скваж. Т.2	7,6 на В	7 ± 1
с. Успенка, вода из скваж. Т.1		7 ± 1
с/п «Орбита», водопровод	7,6 на С-В	5 ± 0,8
с. Макаровка, скваж. т. 1	5,5 на З	5 ± 0,8
с. Макаровка, скваж, т. 3		9 ± 1,5
р. Сейм, д. Катырина	14 на В	5 ± 0,8
р.Сейм, р.п. им. К. Либкнехта		8 ± 1
д. Мосолово, скваж, т. 1	5,6 на С-В	8 ± 1
д. Мосолово, скваж, т. 2		5 ± 0,8
д. Мосолово, скваж, т. 3		9 ± 1,5
р. Сейм, Орбита	7,6 на С-В	7 ± 1
с.Дроняево, т.2, скваж	4 на С	12 ± 2
с.Дроняево, т.3, скваж		6 ± 1
с.Дроняево, т.4, скваж		12 ± 2

Из рис. 6 и табл. 5 видно, что измеренная удельная активность ^{14}C в отобранных пробах каждого типа по всем пунктам отбора оказалась примерно на одном уровне. Это можно объяснить тем, что роза ветров в районе г. Курчатова в течение года распределена практически равномерно. Исключением является юго-западное направление, где доля северо-восточного ветра составляет 6,6 %. В юго-западном направлении от Курской АЭС расположены пункты отбора: лаборатория внешнего радиационного контроля (ЛВРК) и п. им. К. Либкнехта, где значения удельной активности ^{14}C для проб почвы, хвои ели и фруктов оказались одними из наименьших: 50, 55 Бк/кг для почвы, 150 Бк/кг для хвои ели, 55 Бк/кг для фруктов. В с. Дроняево значения активности ^{14}C в пробах почвы и пищевых продуктов оказались одними из наибольших. Таким образом, в с. Дроняево активность ^{14}C во всех типах отобранных проб оказалась наибольшей, что согласуется с данными отдела радиационной безопасности Курской АЭС.

В табл. 6 представлены медианные значения удельной активности ^{14}C в пробах, отобранных в районе расположения Курской АЭС, содержание естественного ^{14}C в пробах [2,17], а также оценка вклада техногенного ^{14}C.

Таблица 5

Медианные значения удельной активности ^{14}C в пробах почвы, растительности и пищевых продуктов

Median values of the ^{14}C specific activity in soil, vegetation and food samples

Населенный пункт	Расстояние от АЭС, км	Медианное значение уд. активности ^{14}C, Бк/кг для проб:			
		почвы	хвои ели	наземных частей растений	корнеплодов
Промплощадка Курской АЭС	–	70 ± 20	150	–	–
ЛВРК	2,5 на юг	55	150	55	–
с. Дроняево	4 на север	90 ± 50	140 ± 40	170 ± 125	115 ± 40
с. Макаровка	5,5 на запад	50 ± 15	190 ± 30	100	70 ± 40
с. Мосолово	5,6 на с-в	75 ± 30	200 ± 60	80 ± 44	60 ± 50
с. Успенка	7,6 на в	45 ± 13	230 ± 130	155 ± 40	120
с/п «Орбита»	7,6 на с-в	60	270	–	–
р.п. им. К. Либкнехта	10	50 ± 15	–	–	–
д. Катырина	12	40 ± 7	–	–	–
Медианное значение удельной активности ^{14}C по всем населенным пунктам, Бк/кг		55 ± 13	190 ± 45	100 ± 60	90 ± 45

Примечание: Погрешность медианного значения не указана для единичных измерений. Значения удельной активности ^{14}C в случае единичного измерения типа пробы приведены для наглядности

Таблица 6

Медианные значения удельной активности ^{14}C в пробах, отобранных в районе расположения Курской АЭС, содержание естественного ^{14}C в некоторых пищевых продуктах и оценка вклада техногенного ^{14}C

Median values of the specific activity of ^{14}C in samples taken in the area of the Kursk NPP, the content of natural ^{14}C in some food products and the assessment of the contribution of technogenic ^{14}C

Тип пробы	Содержание углерода, %	Содержание естественного ^{14}C		Удельная активность ^{14}C, Бк/кг (Курская АЭС)	Удельная активность техногенного ^{14}C, Бк/кг (Курская АЭС)
		Бк/кг	Бк/кгС		
Почва	2	5	227	55	50
Хвоя ели	37	84	227	190	106
Картофель	9,5	22	227	90	68
Фрукты	5,2	12	227	100	88

Медианные значения удельной активности ^{14}C для проб хвои ели в каждом пункте отбора оказались наибольшими относительно других типов проб (почва, наземные и подземные части растений). Это подтверждает наше предположение, что ель благодаря длительному (более одного года) периоду обновления хвойного покрова способна накапливать ^{14}C в течение долгого времени, большего, чем вегетационный период наземных и подземных плодов. Полученные результаты также подтверждают литературные данные [2] о том, что в растительности в зоне распространения выбросов ядерных реакторов наблюдается повышенное содержание ^{14}C.

Из табл. 6 видно, что значения удельной активности ^{14}C во всех типах проб, отобранных в районе расположения Курской АЭС, оказались больше значения содержания естественного ^{14}C в соответствующих типах проб. Это демонстрирует наличие вклада техногенного ^{14}C, образующегося при работе АЭС, в формирование

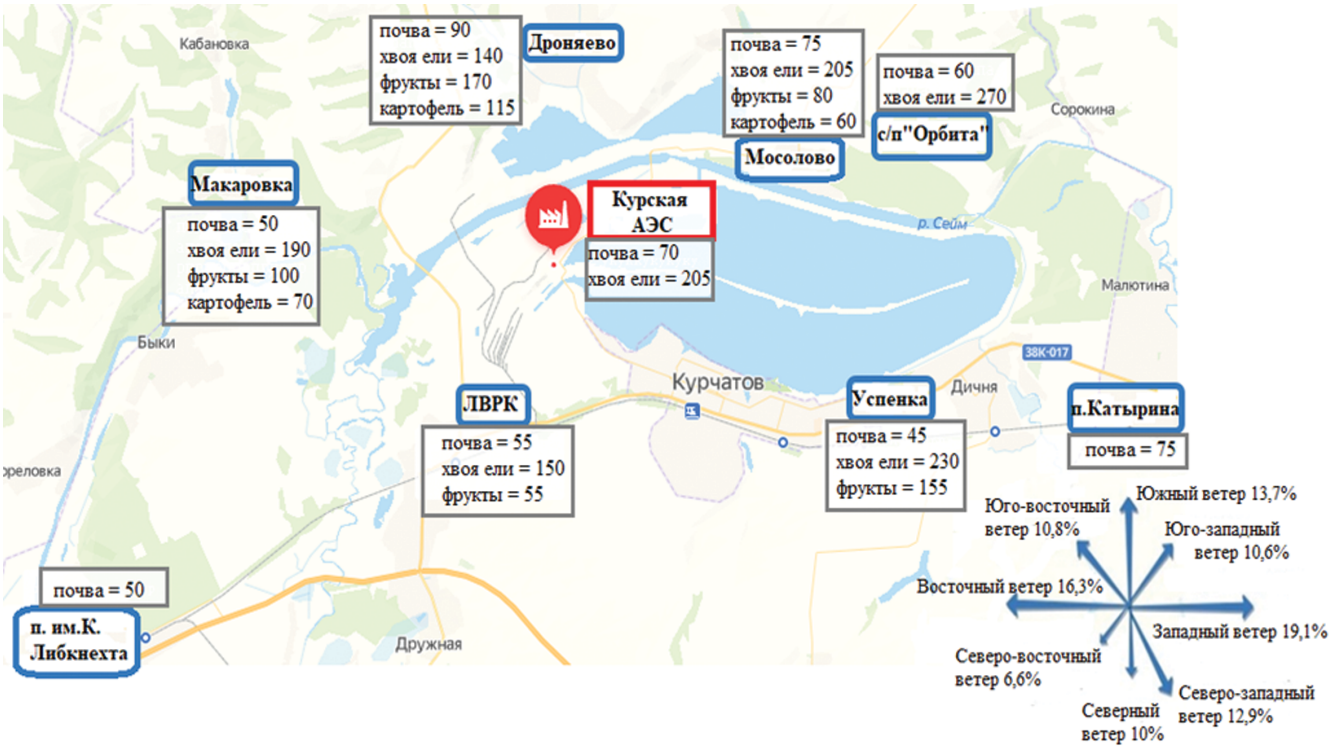


Рис. 6. Медианные значения удельной активности углерода-14 для каждого пункта отбора проб, Бк/кг

Fig. 6. Median values of ^{14}C specific activity for each sampling point, Bq/kg

загрязнения окружающей среды в районе расположения станции.

Значения удельной активности ^{14}C в пробах почвы, растительности и пищевых продуктов в районе расположения Курской АЭС оказались больше значений удельной активности ^{14}C почвы и пищевых продуктов Белоярской и Калининской АЭС.

Предварительная консервативная оценка годового поступления ^{14}C для населения за счет потребления картофеля и фруктов, выращенных в районе Курской АЭС, составляет $2 \cdot 10^4$ Бк/год, что на порядок меньше значения предела годового поступления ^{14}C для населения, регламентированного в НРБ-99/2009 – $6{,}3 \cdot 10^5$ Бк/год.

Объемная активность ^{14}C в биосубстрате (моче) персонала Курской АЭС и населения, проживающего в районе расположения станции, оказалась примерно на одном уровне: среднее значение объемной активности и для персонала станции и для населения составило 50 Бк/л. Из этого вывода можно предположить, что путь поступления радионуклида ^{14}C у персонала АЭС и населения один и тот же. Согласно [2], таким путем поступления является поступление ^{14}C в организм человека с пищевыми продуктами местного производства.

Значения объемной активности ^{14}C в моче персонала Курской АЭС и населения оказались больше, чем у персонала Белоярской АЭС, Калининской АЭС и населения, проживающего в районе этих станций: 50 Бк/л – Курская АЭС, 4,5 Бк/л – Калининская АЭС, 24 Бк/л у населения и 29 Бк/л у персонала – Белоярская АЭС. Значения объемной активности ^{14}C в моче персонала и населения, живущего в районе Белоярской АЭС, оказались близки к значениям объемной активности ^{14}C в моче персонала и населения, живущего в районе Курской АЭС. Это может быть объяснено тем, что на Белоярской АЭС до 1983 и 1990 гг. эксплуатировались водографитовые канальные ядерные реакторы АМБ-100 и АМБ-200 соответственно. Величина выброса ^{14}C при эксплуатации данных реакторов была сопоставима и даже больше, чем при эксплуатации реактора РБМК-1000: 5,4÷11,5 ТБк/(ГВтэ·год) для АМБ-100,200 и 4,8ТБк/(ГВтэ·год) для РБМК-1000.

В табл. 7 представлены результаты оценки вклада в ожидаемую эффективную дозу внутреннего облучения от перорального поступления радионуклида ^{14}C с пищевыми продуктами для населения, проживающего в районе расположения Курской, Белоярской и Калининской АЭС, рассчитанные по значениям удельной активности ^{14}C в пищевых продуктах (корнеплодах и наземных плоды растений: яблоки, слива и т.п.), отобранных специалистами ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в ходе натурных исследований

Таблица 7

Вклад в ожидаемую эффективную дозу внутреннего облучения от перорального поступления радионуклида ^{14}C с пищевыми продуктами для населения, проживающего в районе расположения Курской, Белоярской и Калининской АЭС

Contribution to the committed effective dose of internal exposure from oral intake of ^{14}C radionuclide with food for the population living in the area of the Kursk, Beloyarsk and Kalinin NPPs

№	Населенный пункт	АЭС (Тип ЯР)	Средняя доза от поступления ^{14}C, мкЗв/год
1	Дроняево	Курская (РБМК-1000)	17 ± 5
2	Макаровка	Курская (РБМК-1000)	4,7 ± 1,4
3	Мосолово	Курская (РБМК-1000)	5,4 ± 1,6
4	Успенка	Курская (РБМК-1000)	14 ± 4
5	Белоярская	БН-800	2 ± 1
6	Калининская	ВВЭР-1000	0,1 ± 0,05

В табл. 8 представлены оценки ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения персонала Курской, Белоярской, Калининской и Балаковской АЭС и населения, проживающего в районе расположения этих станций, рассчитанные по значениям удельной активности ^{14}C в моче.

Таблица 8

Оценки ожидаемой эффективной дозы от перорального поступления ^{14}C с пищевыми продуктами для населения, проживающего в районе Курской, Белоярской и Калининской АЭС

Estimates of the committed effective dose from oral intake of ^{14}C with food for the population living in the area of Kursk, Beloyarsk and Kalinin NPPs

№	АЭС	Тип ЯР	Средняя доза от поступления ^{14}C, мкЗв/год	
			Персонал	Население
1	Курская	РБМК-1000	14 ± 1	14 ± 1
2	Белоярская	БН-800	8 ± 0,5	6,5 ± 0,4
3	Балаковская	ВВЭР-1000	9 ± 0,7	9 ± 0,7
4	Калининская	ВВЭР-1000	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1

Результаты, представленные в таблицах 7–8, подтверждают литературные данные [2] о том, что наибольшие дозовые нагрузки могут получить жители, проживающие в районах размещения АЭС с ядерным реактором типа РМБК-1000, в связи с наибольшими выбросами ^{14}C с АЭС с данным типом ядерного реактора.

Выводы

Проведенный анализ показывает, что в районе расположения Курской АЭС, эксплуатирующей ядерные реакторы РБМК-1000, формируется содержание радионуклида ^{14}C большее, чем в районе расположения АЭС, эксплуатирующих реакторы другого типа – БН и ВВЭР. Это создает большую дозовую нагрузку на персонал и население за счет поступления ^{14}C в организм с пищевыми продуктами. Полученные результаты подтверждают литературные данные – как зарубежные [4], так и отечественные [2] – о том, что наибольшие дозовые нагрузки могут получить жители, проживающие в районах размещения АЭС с ядерным реактором типа РМБК-1000, в связи с наибольшими выбросами ^{14}C с АЭС с данным типом ядерного реактора.

Однако при расчете ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения от перорального поступления радионуклида ^{14}C с пищевыми продуктами для населения, проживающего в районе расположения атомных станций, были учтены только две составляющие пищевой корзины населения – корнеплоды и фрукты. Для получения более репрезентативной картины формирования ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения от перорального поступления радионуклида ^{14}C необходимо провести дополнительные исследования с отбором проб пищевых продуктов каждого типа (молоко, мясо и др.) из среднестатистической пищевой корзины населения, проживающего в конкретном районе.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рублевский В.П., Яценко В.Н. Особенности радиационного и биологического действия ^{14}C на живые организмы и опасность его накопления в биосфере Земли // Атомная энергия. 2018. Т.12, № 5. С. 301–306.
2. Рублевский В.П., Яценко В.Н., Чанышев Е.Г. Роль углерода-14 в техногенном облучении человека / Под ред. Кочеткова О.А. М.: ИздАТ, 2004. 197 с. ISBN 5-86656-160-3.14.
3. Radionuclide Fact Sheet. Carbon-14 and the Environment. IRSN, 2010. 19 p. URL: www.irsn.fr.
4. Sources and Effects of Ionizing Radiation // Report to the General Assembly UNSCEAR. V.1: Sources. New York: United Nations, 2000.
5. Назаров Е.И., Екидин А.А., Васильев А.В. Оценка поступления углерода-14 в атмосферу, обусловленного выбросами АЭС // Известия высших учебных заведений. Физика. 2018. Т.61, № 12–2. С. 67–73.
6. Екидин А.А., Жуковский М.В., Васянович М.Е. Идентификация основных дозообразующих радионуклидов в выбросах АЭС // Атомная энергия. 2016. Т.120, № 2. С. 106–108.
7. Крышев А.И., Крышев И.И., Васянович М.Е. и др. Оценка дозы облучения населения от выброса 14С АЭС с РБМК-1000 и ЭГП-6 // Атомная энергия. 2020. Т.128, № 1. С. 48-52.
8. Панченко С.В., Линге И.И. и др. Радиоэкологическая обстановка в регионах расположения предприятий Росатома / Под ред. Линге И.И., Крышева И.И. М.: САМ полиграфист. 2015. С. 296.
9. Отчет об экологической безопасности за 2015 год. Росэнергоатом, Курская АЭС. URL: http://фцп-ярб2030.рф/upload/iblock/4a2/4a2288b0372c09ebf0a78d5c47718105.pdf.
10. Vay S.A., Tyler S.C., Choi Y., Blake D.R., Blake N.J., Sachse G.W., Diskin G.S., Singh H.B. Sources and Transport of C-14 in CO2 Within the Mexico City Basin and Vicinity // Atmos. Chem. Phys. 2009. No. 9. P. 4973–4985.
11. URL: https://world-weather.ru/archive/russia/kurchatov/.
12. Методика определения концентрации органических и неорганических соединений трития в воздухе окружающей среды и производственных помещений: Методические указания по методам контроля. МУК 4.3.047 – 2017. М., 2017.
13. Методика определения объемной активности органических и неорганических соединений трития в водных объектах методом жидкосцинтилляционной спектрометрии: Методические указания по методам контроля. МУК 4.3.044 -2012. М., 2012.
14. Выполнение измерений при радиационном контроле трития и углерода-14 в помещениях АЭС с применением расходомера-пробоотборника TASC-HT-HTO-C14 (МВК): Методика МТ 1.2.1.15.002. 0238-2014.
15. Руководство пользования прибором Tri-Carb 3180 TR/SL.
16. Руководство пользования прибором Pyrolyser-6 Trio.
17. Щепащенко Д.Г., Мухортова Л.В., Швиденко А.З., Ведрова Э.Ф. Запасы органического углерода в почвах России // Почвоведение. 2013. № 2, с.125.

REFERENCES

1. Rublevskiy V.P., Yatsenko V.N. Features of the Radiation and Biological Effects of ^{14}C on Living Organisms and the Danger of its Accumulation in the Earth's Biosphere. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. 2018;12;5:301–306 (In Russ.).
2. Rublevskiy V.P., Yatsenko V.N., Chanyshev E. *Rol Ugleroda-14 v Tekhnogennom Obluchenii Cheloveka* = The Role of Carbon-14 in Human Technogenic Exposure. Ed. Kochetkov O.A. Moscow, IzdAT Publ., 2004. 197 p. ISBN 5-86656-160-3.14 (In Russ.).
3. Radionuclide Fact Sheet. Carbon-14 and the Environment. IRSN, 2010. 19 p. URL: www.irsn.fr.
4. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly UNSCEAR. 2000. V.1. Sources. New York, United Nations, 2000.
5. Nazarov E.I., Yekidin A.A., Vasilyev A.V. Assessment of the Atmospheric Carbon-14 Caused By Npp Emissions. *Izvestiya Vysshih Uchebnyh Zavedeniy. Fizika*. 2018;61;12–2:67–73 (In Russ.).
6. Yekidin A.A., Zhukovskiy M.V., Vasyanovich M.E. Identification of the Main Dose-Forming Radionuclides in NPP Emissions. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. 2016;120;2:106-108 (In Russ.).

7. Kryshev A.I., Kryshev I.I., Vasyanovich M.E., et al. Assessment of Public Exposure Dose from 14C Release from NPPs with RBMK-1000 and EGP-6. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. 2020;128;1:48-52 (In Russ.).
8. Panchenko S.V., Linge I.I., et al. *Radioekologicheskaya Obstanovka v Regionakh Raspolozheniya Predpriyatiy Rosatoma* = Radioecological Situation in the Regions Where Rosatom Enterprises Are Located. Ed. Linge I.I., Kryshev I.I. Moscow, Sam Poligrafist Publ., 2015. P. 296 (In Russ.).
9. Environmental Safety Report 2015. Rosenergoatom, Kursk NPP. URL: http://фцп-яр62030.рф/upload/iblock/4a2/4a2288b0372c09ebf0a78d5c47718105.pdf (In Russ.).
10. Vay S.A., Tyler S.C., Choi Y., Blake D.R., Blake N.J., Sachse G.W., Diskin G.S., Singh H.B. Sources and Transport of C-14 in CO2 Within the Mexico City Basin and Vicinity. Atmos. Chem. Phys. 2009;9:4973–4985.
11. URL: https://world-weather.ru/archive/russia/kurchatov/ (In Russ.).
12. *Metodika Opredeleniya Kontsentratsii Organicheskikh i Neorganicheskikh Soyedineniy Tritiya v Vozdukhe Okruzhayushchey Sredy i Proizvodstvennykh Pomeshcheniy* = Method for Determining the Concentration of Organic and Inorganic Tritium Compounds in the Air of the Environment and Industrial Premises. Guidelines for Control Methods. MUK 4.3.047 -2017. Moscow Publ., 2017 (In Russ.).
13. *Metodika Opredeleniya Obyemnoy Aktivnosti Organicheskikh i Neorganicheskikh Soyedineniy Tritiya v Vodnykh Obyektakh Metodom Zhidkostsintillyatsionnoy Spektrometrii* = Method for Determining the Volumetric Activity of Organic and Inorganic Tritium Compounds in Water Bodies by Liquid Scintillation Spectrometry. Guidelines for Control Methods. MUK 4.3.044 -2012. Moscow Publ., 2012 (In Russ.).
14. *Vypolneniye Izmereniy pri Radiatsionnom Kontrole Tritiya i Ugleroda-14 v Pomeshcheniyakh Aes s Primeneniyem Raskhodomera-Probootbornika Tasc-Ht-Hto-C14 (Mvk)* = Carrying Out Measurements During Radiation Monitoring of Tritium and Carbon-14 in NPP Premises Using a TASC-HT-HTO-C14 (MVK) Flow Meter-Sampler. Technique MT 1.2.1.15.002. 0238-2014 (In Russ.).
15. Manual Tri-Carb 3180 TR/SL (In Russ.).
16. Manual Pyrolyser-6 Trio (In Russ.).
17. Schepaschenko D.G., Mukhortova L.V., Shvidenko A.Z., Vedrova E.F. Reserves of organic carbon in the soils of Russia // Pochvovedenie. 2013. № 2, P.125.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Концепция работы – Барчуков В.Г., Кочетков О.А.
Сбор и обработка данных – Еремина Н.А., Сурин П.П., Алсагаев Ж.И., Барчуков В.Г., Величко В.К., Кабанов Д.И.

Написание текста и редактирование – Еремина Н.А., Клочков В.Н., Максимов А.А., Богданенко Н.А.

Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Research concept – Barchukov V.G., Kochetkov O.A.
Data collection and processing – Eremina A.A., Surin P.P., Alsagaev Zh.I., Valery G. Barchukov, Valerya K.Velichko, Dmitryi I. Kabanov.

Text writing and editing – Eremina N.A., Klochkov V.N., Aleksei A. Maximov, Natalya A.Bogdanenko.

Article received: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-34-40

И.А. Галстян, А.Ю. Бушманов, М.В. Кончаловский, А.С. Кретов, В.Ю. Нугис, Н.А. Метляева, Ф.С. Торубаров, В.В. Кореньков, А.А. Давтян, Д.А. Дубовой

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОЙ НЕДЕЛИ ПРИ КОМБИНИРОВАННЫХ РАДИАЦИОННО-МЕХАНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ

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

Контактное лицо: Ирина Алексеевна Галстян, e-mail: igalstyan@rambler.ru

РЕФЕРАТ

В течение длительного времени внимание исследователей, изучающих комбинированные радиационно-механические поражения (КРМП) было сосредоточено на изучении отдельных синдромов, развивающихся в рамках этой нозологии: механической травмы и острой лучевой болезни. Для диагностики и оценки степени тяжести каждого синдрома рекомендуются тесты, применяемые при изолированных поражениях. Однако можно предположить, что в отношении биодозиметрии лучевого поражения результаты тестов, основанных на подсчете количества различных клеток периферической крови у исходно здорового человека и у травмированного больного, пережившего тяжелое кровотечение, будут неодинаковы. Соответственно, будет различаться оценка степени тяжести развивающейся острой лучевой болезни.

В настоящей работе на основании литературных данных рассмотрена динамика абсолютного количества лимфоцитов у больных с множественными механическими травмами и возможность прогнозирования степени тяжести развивающегося лучевого поражения при КРМП с использованием лимфоцитарного теста, результаты которого оцениваются в течение первой недели после облучения.

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что тяжелые и множественные травмы, начиная от первых часов и в течение первой недели наблюдения, характеризуются нестабильностью количества лимфоцитов в периферической крови со значительной абсолютной лимфопенией в первые сутки. Показано, что глубина лимфопении и скорость восстановления количества лимфоцитов до нормальных величин зависит от степени тяжести травмы. Кроме того, углубление лимфопении вызывают и неотложные лечебные мероприятия, являющиеся стандартными при оказании медицинской помощи при тяжелой травме с кровопотерей: массивная инфузионная терапия и назначение кортикостероидов.

Таким образом, использование лимфоцитарного теста при КРМП для оценки дозы облучения без учёта значимости перенесенной травмы будет приводить к ложному утяжелению степени развивающегося острого лучевого поражения, а также к отсутствию дифференциации между последствиями действия лучевых и нелучевых факторов, и, следовательно, к ошибкам в тактике ведения больных.

Ключевые слова: *комбинированные радиационно-механические поражения, острая лучевая болезнь, биодозиметрия, лимфоциты, лимфоцитарный тест*

Для цитирования: Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Кончаловский М.В., Кретов А.С., Нугис В.Ю., Метляева Н.А., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В., Давтян А.А., Дубовой Д.А. Особенности динамики лимфоцитов периферической крови в течение первой недели при комбинированных радиационно-механических поражениях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 34–40. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-34-40

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-34-40

I.A. Galstian, A.Yu. Bushmanov, M.V. Konchalovsky, V.Yu. Nugis, N.A. Metlyaeva, F.S. Torubarov, V.V. Korenkov, A.A. Davtian, D.A. Dubovoy

Features of the Dynamics of the Peripheral Blood Lymphocytes during the First Week in Combined Radiation-Mechanical Lesions

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

Contact person: I.A. Galstian, e-mail: igalstyan@rambler.ru

ABSTRACT

For a long time, the attention of researchers studying combined radiation-mechanical injuries (CRMI) has been focused on the study of individual syndromes: mechanical trauma and acute radiation syndrome. To diagnose and assess the severity of each syndrome, tests used for isolated injuries are recommended. However, the results of tests based on counting the number of different peripheral blood cells in an initially healthy person and in an injured patient who has experienced severe bleeding will be different. Accordingly, the assessment of the severity of developing acute radiation disease these patients will differ.

The possibility of predicting the severity of developing radiation injury in CRMI using a lymphatic test during the first week after exposure is also being evaluated. In this report, based on the literature data, the dynamics of the absolute number of lymphocytes in patients with multiple mechanical injuries is considered.

The results of numerous clinical and experimental studies indicate that severe and multiple injuries, starting from the first hours and during the first week of observation, are characterized by instability of the number of lymphocytes in peripheral blood with significant absolute lymphopenia on the first day. It is shown that the depth of lymphopenia and the rate of recovery of the number of lymphocytes to normal values depends on the severity of the mechanical injury. In addition, the deepening of lymphopenia is also caused by urgent medical measures that are standard in the provision of medical care for severe trauma with blood loss: massive infusion therapy and the appointment of corticosteroids.

Thus, the use of a lymphocytic test in CRMI to assess the radiation dose without taking into account the significance of the trauma suffered will lead to a false prognosis of the degree of developing acute radiation damage, as well as to the lack of differentiation between the effects of radiation and non-radiation factors, and, consequently, to errors in patient management tactics.

Keywords: *combined radiation-mechanical lesions, acute radiation sickness, biodosimetry, lymphocytes, lymphocyte test*

For citation: Galstian IA, Bushmanov AYu, Konchalovsky MV, Nugis VYu, Metlyaeva NA, Torubarov FS, Korenkov VV, Davtian AA, Dubovoy DA. Features of the Dynamics of the Peripheral Blood Lymphocytes during the First Week in Combined Radiation-Mechanical Lesions. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):34–40. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-34-40

Введение

Атомная бомбардировка Хиросимы и Нагасаки в августе 1945 г. была первым и, к счастью, в настоящее время единственным опытом военного применения ядерного оружия. Это событие продемонстрировало тяжесть и в большинстве случаев неблагоприятный прогноз комбинированных радиационно-механических (КРМП) и радиационно-термических поражений, развивавшихся у пострадавших, а также невозможность оказания адекватной медицинской помощи в условиях массового поступления пациентов и разрушенной вследствие бомбардировки медицинской инфраструктуры. Однако нестабильность политической обстановки и накопление ядерного оружия в современном мире заставляет возвращаться к этому опыту и продумывать возможности применения эффективных методов диагностики и лечения пораженных в подобных условиях.

Причиной появления КРМП могут быть ситуации с применением ядерного оружия, а также крупные аварии на АЭС и в хранилищах радиоактивных веществ, в том числе в связи с ядерным терроризмом, сопровождающиеся взрывами и пожарами. Характерными особенностями КРМП являются массовость, одновременность и быстрота возникновения [1–4].

От изолированных радиационных поражений комбинированные поражения отличают следующие клинические особенности [1–4]:

1. Наличие у пострадавшего признаков двух или более этиологически разных патологий, сочетание симптомов которых дает своеобразную клиническую картину.
2. Преобладание в каждый данный конкретный момент клинических проявлений одного наиболее выраженного и тяжёлого патологического процесса (ведущего компонента), вызванного воздействием одним из повлиявших этиологических факторов, причём по мере течения комбинированного поражения значение ведущего компонента может меняться.
3. Наличие феномена взаимного отягощения синдромов, хотя оценка степени тяжести каждого из синдромов позволяет определить прогноз для жизни больного. При этом возникают сложности с выявлением эффектов каждой компоненты. Например, в отличие от изолированного лучевого воздействия при комбинированном поражении латентный период заполняется симптоматикой нелучевых повреждений. Важным диагностическим признаком комбинации нескольких поражений является несоответствие клинической симптоматики и общей тяжести состояния больного характеру и степени тяжести очевидных нелучевых травм [1–4].

В течение длительного времени внимание исследователей было сосредоточено на изучении отдельных синдромов в рамках КРМП. В учебных пособиях, посвященных этому вопросу, традиционно лучевой синдром и травма рассматриваются отдельно друг от друга, и для диагностики и оценки степени тяжести каждого состояния рекомендуются тесты, применяемые при изолированных поражениях [1]. Однако можно предположить, что в отношении биодозиметрии лучевого поражения результаты тестов, основанных на подсчете количества различных клеток периферической крови у исходно здорового человека и у травмированного больного, пережившего тяжелое кровотечение, будут неодинаковы.

В настоящей работе на основании литературных данных рассматривается динамика абсолютного количества лимфоцитов у больных с множественными травмами и возможность прогнозирования степени тяжести развивающегося лучевого поражения при КРМП с использованием лимфоцитарного теста, результаты которого оцениваются в течение первой недели после облучения.

Изучать состояние системы кроветворения при травме возможно двумя путями: 1) при моделировании травмы в эксперименте на животных и 2) на основании клинических наблюдений. Во втором случае очень сложно подобрать клинический материал, однородный по ряду параметров (тяжести и локализации травматических повреждений, возрасту больных и др.), в ряде случаев непросто согласовать временные интервалы для забора крови, пунктата костного мозга и др. При экспериментальных исследованиях эти задачи решаются достаточно легко, но естественным образом возникает проблема переноса полученных данных на человеческий организм. Однако именно экспериментальные данные отличает полнота изучения динамики процесса и его мельчайших деталей.

Используя результаты экспериментов, необходимо помнить о разных типах кроветворения у различных животных. Кроветворение собаки отличается высоким нейтрофильным резервом и по своим реакциям приближено к человеческому [5]. У мышей и крупного рогатого скота наблюдается лимфоидный тип кроветворения с низким гранулоцитарным резервом, и количество лимфоцитов у них выше, чем у человека [5, 6].

В то же время при изучении клинического материала с оценкой динамики концентрации лимфоцитов также необходимо учитывать, что у пациентов моложе 14 лет имеется широкая вариация количества этих клеток [7].

Динамика показателей кроветворной системы в ближайшие сроки после травмы/стресса по данным исследований на животных

Любые физические травматические повреждения сопровождаются острой или кратковременной стрессорной реакцией, которая вызывает быстрое и значительное перераспределение иммунных клеток между различными компартментами организма. Стресс-индуцированное перераспределение лейкоцитов является фундаментальным ответом, который направляет субпопуляции лейкоцитов к определенным органам-мишеням и значительно повышает скорость, эффективность и регуляцию иммунного ответа. Лимфоциты являются главными клеточными компонентами гуморальной и клеточно-медиаторной систем, включают Т-клетки, В-клетки и естественные киллеры (NK-клетки).

Самые ранние изменения концентраций зрелоклеточных элементов крови в эксперименте на крысах продемонстрировали Dhabhar F.S. et al [8]. В данной работе стресс провоцировался путём ограничения свободы животных в течение 2, 4, 6, 30 и 120 мин и в значительной степени имел психологический характер. Наблюдалась следующая динамика количества лейкоцитов в периферической крови в зависимости от длительности стресса. По сравнению с исходным уровнем до стрессового состояния их количество увеличилось через 6 мин ($p < 0,05$), затем вернулось к исходному уровню через 15 мин и продолжало снижаться, достигая своего самого низкого уровня через 2 ч ($p < 0,01$). По сравнению с указанным пиковым значением концентрация лейкоцитов во все остальные отрезки времени была значительно ниже ($p < 0,05$). Количество моноцитов осталось сопоставимым с первоначальным уровнем до 30 мин, а затем начало снижаться, достигнув самого низкого уровня через 2 ч, однако эти изменения не были статистически значимыми. По сравнению с исходным состоянием количество нейтрофилов увеличилось через 6 мин, оставалось на этом уровне до 30 мин, продолжило увеличиваться в виде тенденции через 60 мин ($p = 0,07$) и достигало своего самого высокого уровня через 2 ч ($p < 0,05$). Число лимфоцитов, наоборот, возросло через 6 мин ($p < 0,05$), уменьшилось до базовой линии через 15 мин и продолжало снижаться до наименьшего уровня через 2 ч ($p < 0,001$). По сравнению с пиком на 6 мин количество лимфоцитов во все остальные сроки было существенно ниже ($p < 0,05$). Так как кроветворение у крыс относится к лимфоидному типу то, понятно, что динамика общего числа лейкоцитов отражает динамику количества лимфоцитов в периферической крови.

Кратковременное постстрессовое увеличение лейкоцитов отражает мобилизацию клеток в кровь из определенных компартментов (например, маргинального пула в кровотоке, селезенки, костного мозга, легких, лимфатических узлов). Напротив, снижение числа лейкоцитов представляет собой транспорт клеток из крови в органы-мишени, такие как кожа [9] и легкие [10], места иммунной активации [11–14] или обратно в исходные области, из которых клетки были первоначально мобилизованы [15, 16]. После прекращения действия стрессорного фактора те специализированные группы лейкоцитов, которые демонстрировали стресс-индуцированное снижение своего числа, в течение 3 ч возвращались к своим базовым уровням.

Динамика концентрации лимфоцитов в периферической крови и ряде других органов при моделировании политравмы (травма и геморрагический шок) была изучена на лабораторных мышах. Снижение числа лимфоцитов через 6 ч после начала эксперимента было продемонстрировано в крови и лёгких, но не выявлялось в таких компартментах лимфоидных органов, как селезёнка и костный мозг, причём в селезёнке количество лимфоцитов оставалось на прежнем уровне, а в костном мозге увеличивалось, по-видимому, за счет пролиферации. Через 24 ч количество лимфоцитов в селезёнке уменьшалось, а в костном мозге оставалось выше исходного уровня [17]. В крови же концентрация лимфоцитов возвращалась к норме.

Показано, что глубокая лимфопения возникает между 2 и 6 ч после травмы при использовании мышиной модели. При персистировании через 48 ч лимфопения может быть связана с развитием полиорганной недостаточности и увеличением смертности [17].

Изучение состояния кроветворной системы у 11 спонтанно травмированных собак позволило обнаружить в пунктате костного мозга через одни сутки после травмы увеличение в 1,6 раза по сравнению с физиологической нормой количества миелокариоцитов, с последующим снижением к 3-м сут и повторное увеличение к 5–7-м сут. Миелобластный росток в первые сутки был сужен за счет уменьшения количества палочкоядерных нейтрофилов. На 3-и сут выявлено значительное сокращение содержания сегментоядерных нейтрофилов, по-видимому, за счет выброса этих клеточных элементов в периферическую кровь. На 5-е и 7-е сут отмечалось увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов при сохраняющемся снижении ниже физиологического уровня содержания сегментоядерных форм. Количество лимфоцитов было уменьшено в первые сутки после травмы. К 5-м сут их количество увеличилось в 1,6 раз. Одновременно отмечалось постепенное увеличение количества эозинофилов и базофилов. Содержание моноцитов превышало физиологическую норму в первые сутки после травмы, в дальнейшем их количество снижалось [18].

Изменения показателей костномозгового кроветворения отразились и на показателях периферической крови. В первые сутки после травмы отмечалось уменьшение концентрации лейкоцитов по сравнению с референсными значениями практически в 2 раза. На третьи сутки наблюдения появилась тенденция к увеличению количества лейкоцитов, на 7-е сут этот показатель достиг нормальной величины. Концентрация лимфоцитов снижалась в 1-е сут, наиболее низкий уровень был достигнут на 3-и сут, а к 5-м сут началось повышение этого показателя [18].

Динамика показателей периферической крови у больных с множественными травмами

К моменту поступления больного в стационар периферическая кровь успевает отреагировать на полученную тяжелую травму. Увеличивается выход лейкоцитов из депо (костный мозг и селезенка), происходит активация маргинального пула лейкоцитов. В течение последующих 4 сут наблюдается снижение концентрации лейкоцитов за счет ухода их в ткани и гибели. С 5-х сут начинается выход новой генерации лейкоцитов из костного мозга, что приводит к увеличению их количества в периферической крови. До 5-х сут в лейкоцитарной формуле преобладают нейтрофилы. При неосложненном течении травматической болезни к 7–10 сут количество лейкоцитов возвращается к норме, если же развиваются гнойные осложнения, то происходит дальнейшее увеличение их количества с нейтрофильным сдвигом влево [19].

Иммунный и воспалительный ответ на травму был проанализирован у 89 взрослых пациентов с травмой (средний возраст 41 год, диапазон 18–90 лет, 75 мужчин) со средней оценкой тяжести травмы – 24 балла (шкала оценки – ISS, диапазон 9–66 баллов), у которых образцы крови были взяты в течение 1 часа после травмы (среднее время – 42 мин, диапазон 17–60 мин). В течение нескольких минут после травмы наблюдался лейкоцитоз и повышенный уровень сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов. В основе немедленного (в течение нескольких минут после травмы) лейкоцитоза лежало значительное повышение количества моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, причем лимфоцитоз был обусловлен значительным увеличением абсолютного количества В-клеток, NK-клеток, NKT-клеток и $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-клеток. Через 4–12 и 48–72 ч сохранялись нейтрофилез и моноцитоз, количество лимфоцитов было снижено [20].

При наблюдении Dong X. et al в течение первых 7 дней 917 пациентов с травмой различной степени тя-

жести у больных с более тяжелым поражением также отмечалось увеличение количества нейтрофилов и моноцитов при уменьшении количества лимфоцитов. В первый день после травмы у всех больных выявлялась абсолютная лимфопения. Увеличение количества лимфоцитов до нижней границы референсного интервала при легкой травме отмечалось к третьему дню наблюдения. При более тяжелой травме это увеличение происходило только к седьмому дню. При этом абсолютное количество лимфоцитов на третий и седьмой день при более тяжелой травме оставалось более низким, чем при легкой травме [21].

Анализ динамики абсолютного количества лимфоцитов у больных с травмой в течение первой недели наблюдения в зависимости от того, развивался или нет у них сепсис в более поздние сроки, продемонстрировал, что при отсутствии этого осложнения к 7-му дню после травмы абсолютное количество лимфоцитов возвращалось к норме. У тех больных, у которых в дальнейшем сепсис развился, в конце первой недели наблюдения сохранялась абсолютная лимфопения [21].

Несколько другие данные были приведены в работе [22]. Все пациенты (31 человек) имели нормальный уровень лимфоцитов периферической крови в течение 2 ч после травмы. К 24-ому ч этот показатель снизился ниже нормы только у тех пациентов, у которых в последствии развился синдром мультиорганной дисфункции, а разница стала более выраженной к 48-ому ч и сохранялась до 7-ого дня (окончание ежедневного взятия крови). Кроме того, пациенты с тяжелой лимфопенией через 48 ч ($\leq 0{,}5 \times 10^9$/л) имели смертность 45 % по сравнению с 6 % у пациентов с количеством лимфоцитов выше $0{,}5 \times 10^9$/л.

Jo S. et al попытались использовать показатели лимфоцитов сразу при поступлении в госпиталь для оценки риска внутрибольничной смертности при дорожной травме у 488 чел. Из них 43 (8,8 %) пациента умерли в госпитале. Лимфоцитарный показатель для группы выживших – $1{,}8 \times 10^9$/л ($1{,}2–2{,}8 \times 10^9$/л), для умерших – $3{,}4 \times 10^9$/л ($2{,}0–5{,}4 \times 10^9$/л) [23].

Ke R.-T. et al также изучали концентрации клеточных элементов крови у 2854 больных по прибытии в отделение неотложной помощи [24]. У умерших в дальнейшем пациентов при поступлении так же как и в предыдущих исследованиях был достоверно более высокий уровень лимфоцитов ($2{,}458 \pm 1{,}940 \times 10^9$/л против $1{,}971 \pm 1{,}453 \times 10^9$/л, $p < 0{,}001$), чем у выживших. Более высокая концентрация лимфоцитов по данным регрессионного анализа рассматривалась как значимый фактор риска смертности у взрослых пациентов с травмой. Исследование раннего ответа мобилизации лейкоцитов при кровопотере показало, что относительный лейкоцитоз вызывался центральной гиповолемией [25]. Таким образом, более высокий уровень лимфоцитов также должен быть связан с быстрым развитием гиповолемии. Соответственно борьба с гиповолемией при травме, предусматривающая раннюю и интенсивную инфузионную и трансфузионную терапию на месте аварии, имеющую важное значение для выживания тяжелораненых пациентов, также приводит к снижению абсолютного количества лимфоцитов в крови.

Кроме того, существует общее влияние раннего гормонального лечения на количество лимфоцитов крови ($p < 0{,}0001$). По сравнению с группой, леченной без введения гормональных препаратов, при назначении адреналина ($p < 0{,}05$) и гидрокортизона ($p < 0{,}05$) среднее количество лимфоцитов было снижено. При использовании гидрокортизона концентрации лимфоцитов были значительно ниже, чем при назначении адреналина ($p < 0{,}05$), то есть гидрокортизон индуцировал более глубокую лимфопению, чем адреналин. Эти препараты или их сочетания значительно снижали количество лимфоцитов в крови ($p < 0{,}05$) [8].

Kim N.Y. et al изучали прогностическую ценность гематологических параметров при поступлении в стационар для прогнозирования смертности в течение одного года пациентов, перенесших экстренную эвакуацию эпидуральной или субдуральной гематомы. Из 200 пациентов 102 (51 %) умерли в течение 1 года после экстренной операции. Среднее количество лимфоцитов составило $2{,}8 \pm 2{,}0 \times 10^9$/л в группе выживших, а в группе умерших в течение 1 года оно было выше – $3{,}5 \pm 2{,}4 \times 10^9$/л ($p<0{,}05$).

В исследовании Petrone A.B. et al была изучена динамика относительного количества лимфоцитов и нейтрофилов после черепномозговой травмы (ЧМТ) в зависимости от тяжести и времени после повреждения. Они обнаружили, что у пациентов с тяжелой ЧМТ в период времени от 0 до 6 ч и до 24 ч после травмы было более высокое относительное количество лимфоцитов и более низкое нейтрофилов, чем у пациентов с легкой ЧМТ. Через 48 ч после ЧМТ количество лимфоцитов уменьшилось и было отмечено увеличение количества нейтрофилов [27].

Таким образом, анализ литературных данных демонстрирует, что при различных травмах в большинстве наблюдений отмечается снижение количества лимфоцитов крови в первые дни после повреждения, обусловленное перераспределением их в различных иммунокомпетентных органах, разведением крови при массивной инфузионной терапии и частым (если не обязательным) применением глюкокортикоидных препаратов и адреналина в первые часы после поступления в стационар. Само наличие лимфопении имеет определённое прогностическое значение.

Динамика лимфоцитов периферической крови при изолированной острой лучевой болезни

Вопрос биологической индикации дозы облучения особенно в первые дни после воздействия (в течение первичной реакции и латентного периода) важен при прогнозировании степени тяжести развивающейся острой лучевой болезни (ОЛБ) и ее исхода.

В первые 18–24 ч после облучения особое значение имеет глубина абсолютной лимфоцитопении в периферической крови, а её стойкость или нарастание в течение первых трёх суток указывает на тяжесть развивающегося заболевания [28]. На основании данных, полученных при оказании медицинской помощи десяткам больных ОЛБ, составлены диагностические таблицы, позволяющие ориентировочно при помощи лимфоцитарного теста оценить дозу в первые часы/дни после облучения (табл. 1 и 2).

Также были рассчитаны ежедневные зависимости доза – эффект для абсолютного количества лимфоцитов периферической крови в первые с 0-го по 9-ый дни после облучения. Однако индивидуальная ошибка оценки дозы при использовании соответствующих уравнений оказалась довольно большой и равнялась ± 2,5–3,0 Гр. Правда, её удалось уменьшить до ± 1,0–1,5 Гр, когда стали использовать среднее количество лимфоцитов с 4-го по 7(8)-ой день включительно или минимальный уровень лимфоцитов с 1-го по 8-ой день после радиационного воздействия [29, 30].

Кроме того, для удобства лечащих врачей, А.Е. Барановым на основе приведенных выше данных были подготовлены соответствующие таблицы, позволяющие оценивать дозу общего относительно равномерно-

Таблица 1

Абсолютная лимфоцитопения через 18–24 ч после общего гамма-, гамма-нейтронного облучения большой мощности [28]

Absolute lymphocytopenia 18–24 hours after general gamma-, gamma-neutron irradiation of high power [28]

Степень тяжести костномозгового синдрома	Число лимфоцитов в периферической крови, 1×10^9/л
0 (облучения скорее всего не было)	Более 1,00
I (доза облучения 1–2 Гр)	1,00–0,75
II (доза облучения 2–4 Гр)	0,75–0,50
III (доза облучения 4–6 Гр)	0,5–0,25
IV (доза облучения более 6 Гр)	Менее 0,25

Таблица 2

Глубина абсолютной лимфоцитопении на 1–6 сут после облучения (по [1])

The depth of absolute lymphocytopenia on 1–6 days after irradiation (according to [1])

Степень тяжести ОЛБ (доза, Гр)	Число лимфоцитов в периферической крови (1×10^9/л) на	
	1 сут	2–6 сут
Легкая (1–2)	0,75–1	Больше 1
Средняя (2–4)	0,5–0,75	0,5–1
Тяжелая (4–6)	0,25–0,5	0,1–0,4
Крайне тяжелая (больше 6)	0,1–0,25	Меньше 0,1

го гамма-облучения по количеству лимфоцитов периферической крови в каждый из первых 9 дней после воздействия, по среднему числу лимфоцитов с 4-го по 7-ой день и по минимальному уровню лимфоцитов в период с 1-го по 8-ой день после относительно равномерного гамма-облучения [30]. Также имеются так называемые стандартные дозовые кривые динамики количества лимфоцитов периферической крови для случаев относительно равномерного гамма-облучения, охватывающие период до 60 сут после воздействия в дозах 1,0; 2,0; 4,0 и 6,0 Гр. Визуально на них можно выделить фазу относительно быстрого снижения в первые 6-7 дней, приобретающее затем более пологий характер примерно до 20–22 сут с последующим (преимущественно неполным) восстановлением к 35-ым сут [29, 31]. Правда, описанные закономерности были получены в «дочернобыльский» период. Материал пациентов, пострадавших при указанной аварии, показал более сложную картину пострадиационной динамики количества лимфоцитов с выявленной зависимостью от мощности дозы [29]. Одним из существенных отличий также явилась меньшая степень лимфопении в течение первых 10 сут после облучения у чернобыльских пациентов, чем это было ранее установлено. Есть вероятность, что это также связано с имевшим место на Чернобыльской АЭС пролонгированием воздействия и фракционированием полученных доз при ликвидационных работах в первые послеаварийные сроки.

Таким образом, несмотря на определённые вариации, следует признать, что абсолютное количество лимфоцитов – важный ранний прогностический показатель, указывающий на степень тяжести развивающегося изолированного лучевого поражения.

Заключение

Легеза В.И. и др. предполагают возможность использования динамики абсолютного количества лимфоцитов периферической крови в течение первой недели после облучения в качестве важного прогностического признака, указывающего на степень тяжести собственно лучевого поражения, развивающегося в рамках КРМП [1]. Однако приведенные выше литературные данные об изменениях количества лимфоцитов при травме позволяют предположить, что лимфоцитарный тест имеет ограниченное прогностическое значение при ОЛБ в рамках КРМП.

Действительно, тяжелые и множественные травмы, начиная от первых часов и в течение первой недели наблюдения характеризуются нестабильностью количества лимфоцитов в периферической крови со значительной абсолютной лимфопенией в первые сутки. Показано, что глубина лимфопении и скорость восстановления количества лимфоцитов до нормальных величин зависит от степени тяжести травмы. Кроме того, углубление лимфопении вызывают и неотложные лечебные мероприятия, являющиеся стандартными при оказании медицинской помощи при тяжелой травме с кровопотерей: массивная инфузионная терапия, назначение кортикостероидов и адреналина. Таким образом, использование лимфоцитарного теста при КРМП для оценки дозы облучения без разумного учёта значимости перенесенной травмы будет приводить к ложному утяжелению степени развивающегося острого лучевого поражения и к отсутствию дифференциации между последствиями действия лучевых и нелучевых факторов, а также к ошибкам в тактике ведения больных.

Детальное изучение течения травматической болезни с механическими повреждениями различной локализации позволяет предположить, что для прогнозирования степени развивающегося при КРМП лучевого поражения в ранние сроки многие принятые в радиационной медицине методы биологической дозиметрии не всегда пригодны. Наряду с ограниченной применимостью лимфоцитарного теста для прогнозирования степени тяжести острого лучевого поражения при КРМП в случае травм головы симптоматика первичной реакции на облучение также может терять свою эвристическую ценность.

По-видимому, единственным надежным методом (золотым стандартом) определения средней дозы общего облучения при КРМП остается цитогенетический метод. Совместное его использование с оценкой локальной дозы по величине ЭПР-сигнала в эмали зуба также имело бы важное значение. Однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб.: Фолиант, 2015. 215 с.
2. Хоруженко А.Ф. Комбинированные радиационные поражения при чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени // Стратегия гражданской защиты: проблемы и исследования. 2014. Т.4, № 1. С. 310-323.
3. Легеза В.И., Тимошевский А.А., Гребенюк А.Н. Комбинированные радиационные поражения // Медицинская сестра. 2017. № 2. С. 18-21.
4. Хромов Б.М. Комбинированные лучевые поражения. Л.: Медгиз, 1959. 344 с.
5. Wood R.D. Leukogram Abnormalities in Animals. URL: https://www.msdvetmanual.com/circulatory-system/leukocyte-disorders/physiology-of-leukocytes-in-animals (Access 04.07.2022).
6. Spenlingwimmer T., Zipperle J., Jafarmadar M., Osuchovski M.F., Drechsler S. Comparision of Post-Traumatic Changes in Circulating and Bone Marrow Leukocytes between BALB.c and CD-1 Mouse Strains // PLOS ONE. 2019. V.4, No. 9. P. e0222594. DOI: 10.1371/journal.pone.0222594 (Access 04.07.2022).

7. Soulaiman E.S., Datal D., Al-Batool T.R., Walaa H., Niyazi I., Al-Ykzan H., Hussam A.S., Moufid D. Cohort Retrospective Study the Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Outcomes at the Presentation of the Multi-Trauma Patient International // International Journal of Emergency Medicine. 2020. No. 13. P. 5. DOI: 10.1186/s12245-020-0266-3.
8. Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-Induced Redistribution of Immune Cells - From Barracks to Boulevards to Battlefields: A Tale of Three Hormones - Curt Richter Award Winner // Psychoneuroendocrinology. 2012. V.37, No. 9. P. 1345-1368. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.008.
9. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Stress-Induced Enhancement of Antigen-Specific Cell-Mediated Immunity // J. Immunology. 1996. V.156, No. 7. P. 2608–2615.
10. Kradin R., Rodberg G., Zhao L.H., Leary C. Epinephrine Yields Translocation of Lymphocytes to the Lung // Exp. Mol. Pathol. 2001. V.70, No. 1. P. 1–6. DOI: 10.1006/exmp.2000.2342.
11. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Acute Stress Enhances While Chronic Stress Suppresses Immune Function in Vivo: A Potential Role for Leukocyte Trafficking // Brain Behav Immun. 1997. V.11, No. 4. P. 286–306. DOI: 10.1006/brbi.1997.0508.
12. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Bidirectional Effects of Stress and Glucocorticoid Hormones on Immune Function: Possible Explanations for Paradoxical Observations // Psychoneuroimmunology / Eds. Ader R., Felten D.L., Cohen N. San Diego: Academic Press, 2001. P. 301–338.
13. Viswanathan K., Daugherty C., Dhabhar F.S. Stress as an Endogenous Adjuvant: Augmentation of the Immunization Phase of Cell-Mediated Immunity // International Immunology. 2005. V.17, No. 8. P. 1059–1069. DOI: 10.1093/intimm/dxh286.
14. Viswanathan K., Dhabhar F.S. Stress-Induced Enhancement of Leukocyte Trafficking into Sites of Surgery or Immune Activation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V.102, No. 16. P. 5808–5813. DOI: 10.1073/pnas.0501650102.
15. Dhabhar F.S. Stress-Induced Enhancement of Cell-Mediated Immunity // Annals of the New York Academy of Sciences. 1998. No. 840. P. 359–372. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09575.x.
16. Stefanski V., Peschel A., Reber S. Social Stress Affects Migration of Blood T Cells into Lymphoid Organs // J. Neuroimmunology. 2003. V.138, No. 1-2. P. 17–24. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00076-6.
17. Manson J., Hoffman R., Chen S., Ramadan M.H., Billiar T.R. Innate-Like Lymphocytes Are Immediate Participants in the Hyper-Acute Immune Response to Trauma and Hemorrhagic Shock // Frontiers in Immunology. 2019. No. 10. P. 1501. DOI: 10/3389/fimmu.2019.01501.
18. Ватников Ю.А. Характеристика кроветворения при множественных травмах у собак // Ветеринарная патология. 2012. № 4. С. 45-48.
19. Устьянцева И.М. Лабораторная диагностика при политравме // Врач скорой помощи. 2019. № 1. С. 26-39.
20. Hazeldine J., Naumann D.N., Toman E., Davies D., Bishop R.B., Su Z., et al. Prehospital Immune Responses and Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome Following Traumatic Injury: A Prospective Cohort Study // PLOS Med. 2017. V.14, No. 7. P. e1002338. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002338.
21. Dong X., Wang C.., Lu S., Bai X, Li Z. The Trajectory of Alterations in Immune-Cell Counts in Severe-Trauma Patients is Related to the Later Occurrence of Sepsis and Mortality: Retrospective Study of 917 Cases // Frontiers in Immunology. 2021. No. 11. P. 603353. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603353.
22. Manson J., Cole E., De'Ath H.D., Vulliamy P., Meier U., Pennington D., Brohi K. Early Changes Within the Lymphocyte Population Are Associated with the Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Trauma Patients // Critical Care. 2016. No. 20. P. 176. DOI 10.1186/s13054-016-1341-2.
23. Jo S., Jeong T., Lee J.B., Jin Y., Yoon J., Park B. The Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on in-Hospital Mortality in Admitted Adult Traffic Accident Patients // PLoS ONE. 2020. V.15, No. 6. P. e0233838. DOI: 10.1371/journal.pone.0233838.
24. Ke R.-T., Rau C.-S., Hsieh T.-M., Chou S.-E., Su W.-T., Hsu S.-Y., et al. Association of Platelets and White Blood Cells Subtypes with Trauma Patients' Mortality Outcome in the Intensive Care Unit Healthcare // Healthcare. 2021. No. 9. P. 42. DOI: 10.3390/healthcare9080942.
25. Helmond van N., Jonson B.D., Curry T.B., Cap A.P., Convertino V.A., Joyner M.J. White Blood Cell Concentrations During Lower Body Negative Pressure and Blood Loss in Humans // Exp. Physiol. 2016. V.101, No. 10. P. 1265-1275. DOI: 10.1113/EP085952.
26. Kim N.Y., Lim J., Lee S., Kim K., Hong J.H., Chun D.-H. Hematological Factors Predicting Mortality in Patients with Traumatic Epidural or Subdural Hematoma Undergoing Emergency Surgical Evacuation // Medicine. 2020. No. 99. P. 37(e22074). DOI: 10.1097/MD.0000000000022074.
27. Petrone A.B., Gionis V., Giersch R., Barr T.L. Immune Biomarkers for the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury // NeuroRehabilitation. 2017. V.40, No. 4. P. 501–508. DOI: 10.3233/NRE-171437.
28. Селидовкин Г.Д. Прогноз тяжести ОЛБ по ранним клиническим проявлениям // Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Т.2 / Под ред. Ильина Л.А. М.: ИздАТ, 2001. С. 214-218.
29. Баранов А.Е., Кончаловский М.В. Оценка дозы облучения и прогнозирование тяжести костномозгового синдрома по динамике гематологических показателей // Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Т.2 / Под ред. Ильина Л.А. М.: ИздАТ, 2001. С. 218-239.
30. Баранов А.Е. Острая лучевая болезнь: биологическая дозиметрия, ранняя диагностика и лечение, исходы и отдаленные последствия // Радиационные поражения человека / Под ред. Бушманова А.Ю, Ревы В.Д. М.: Слово. 2001. С. 53-84.
31. Груздев Г.П. Острый радиационный костномозговой синдром. М.: Медицина, 1988. 144 с.

REFERENCES

1. Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Boyarintsev V.V. *Kombinirovannyye Radiatsionnyye Porazheniya i ikh Komponenty* = Combined Radiation Damage and their Components. St. Petersburg, Foliant Publ., 2015. 215 p. (In Russ.).
2. Khoruzhenko A.F. Combined Radiation Damage in Emergency Situations of Peacetime and Wartime. *Strategiya Grazhdanskoy Zashchity: Problemy i Issledovaniya*. 2014;4;1:310-323 (In Russ.).
3. Legeza V.I., Timoshevskiy A.A., Grebenyuk A.N. Combined Radiation Damage. *Meditsinskaya Sestra*. 2017;2:18-21 (In Russ.).
4. Khromov B.M. *Kombinirovannyye Luchevyye Porazheniya* = Combined Radiation Injuries. Leningrad, Medgiz Publ., 1959. 344 p. (In Russ.).
5. Wood R.D. Leukogram Abnormalities in Animals. URL: https://www.msdvetmanual.com/circulatory-system/leukocyte-disorders/physiology-of-leukocytes-in-animals (Access 04.07.2022).
6. Spenlingwimmer T., Zipperle J., Jafarmadar M., Osuchovski M.F., Drechsler S. Comparision of Post-Traumatic Changes in Circulating and Bone Marrow Leukocytes between BALB.c and CD-1 Mouse Strains. PLOS ONE. 2019;4;9:e0222594. DOI: 10.1371/journal.pone.0222594 (Access 04.07.2022).
7. Soulaiman E.S., Datal D., Al-Batool T.R., Walaa H., Niyazi I., Al-Ykzan H., Hussam A.S., Moufid D. Cohort Retrospective Study the Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Outcomes at the Presentation of the Multi-Trauma Patient International. International Journal of Emergency Medicine. 2020;13:5. DOI: 10.1186/s12245-020-0266-3.

8. Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-Induced Redistribution of Immune Cells - From Barracks to Boulevards to Battlefields: A Tale of Three Hormones - Curt Richter Award Winner. Psychoneuroendocrinology. 2012;37;9:1345-1368. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.008.
9. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Stress-Induced Enhancement of Antigen-Specific Cell-Mediated Immunity. J. Immunology. 1996;156;7:2608–2615.
10. Kradin R., Rodberg G., Zhao L.H., Leary C. Epinephrine Yields Translocation of Lymphocytes to the Lung. Exp. Mol. Pathol. 2001;70;1:1–6. DOI: 10.1006/exmp.2000.2342.
11. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Acute Stress Enhances While Chronic Stress Suppresses Immune Function in Vivo: A Potential Role for Leukocyte Trafficking. Brain Behav Immun. 1997;11;4:286–306. DOI: 10.1006/brbi.1997.0508.
12. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Bidirectional Effects of Stress and Glucocorticoid Hormones on Immune Function: Possible Explanations for Paradoxical Observations. Psychoneuroimmunology. Eds. Ader R., Felten D.L., Cohen N. San Diego, Academic Press, 2001. P. 301–338.
13. Viswanathan K., Daugherty C., Dhabhar F.S. Stress as an Endogenous Adjuvant: Augmentation of the Immunization Phase of Cell-Mediated Immunity. International Immunology. 2005;17;8:1059–1069. DOI: 10.1093/intimm/dxh286.
14. Viswanathan K., Dhabhar F.S. Stress-Induced Enhancement of Leukocyte Trafficking into Sites of Surgery or Immune Activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005;102;16:5808–5813. DOI: 10.1073/pnas.0501650102.
15. Dhabhar F.S. Stress-Induced Enhancement of Cell-Mediated Immunity. Annals of the New York Academy of Sciences. 1998;840:359–372. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09575.x.
16. Stefanski V., Peschel A., Reber S. Social Stress Affects Migration of Blood T Cells into Lymphoid Organs. J. Neuroimmunology. 2003;138;1-2:17–24. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00076-6.
17. Manson J., Hoffman R., Chen S., Ramadan M.H., Billiar T.R. Innate-Like Lymphocytes Are Immediate Participants in the Hyper-Acute Immune Response to Trauma and Hemorrhagic Shock. Frontiers in Immunology. 2019;10:1501. DOI: 10/3389/fimmu.2019.01501.
18. Vatnikov Yu.A. Characteristics of hematopoiesis in multiple injuries in dogs. *Veterinarnaya Patologiya* = Veterinary Pathology. 2012;4:45-48 (In Russ.).
19. Ustyantseva I.M. Laboratory Diagnostics for Polytrauma. *Vrach Skoroy Pomoshchi* = Emergency Doctor. 2019;1:26-39 (In Russ.).
20. Hazeldine J., Naumann D.N., Toman E., Davies D., Bishop R.B., Su Z., et al. Prehospital Immune Responses and Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome Following Traumatic Injury: A Prospective Cohort Study. PLOS Med. 2017;14;7:e1002338. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002338.
21. Dong X., Wang C.., Lu S., Bai X, Li Z. The Trajectory of Alterations in Immune-Cell Counts in Severe-Trauma Patients is Related to the Later Occurrence of Sepsis and Mortality: Retrospective Study of 917 Cases. Frontiers in Immunology. 2021;11:603353. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603353.
22. Manson J., Cole E., De'Ath H.D., Vulliamy P., Meier U., Pennington D., Brohi K. Early Changes Within the Lymphocyte Population Are Associated with the Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Trauma Patients. Critical Care. 2016;20:176. DOI 10.1186/s13054-016-1341-2.
23. Jo S., Jeong T., Lee J.B., Jin Y., Yoon J., Park B. The Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on in-Hospital Mortality in Admitted Adult Traffic Accident Patients. PLoS ONE. 2020;15;6:e0233838. DOI: 10.1371/journal.pone.0233838.
24. Ke R.-T., Rau C.-S., Hsieh T.-M., Chou S.-E., Su W.-T., Hsu S.-Y., et al. Association of Platelets and White Blood Cells Subtypes with Trauma Patients' Mortality Outcome in the Intensive Care Unit Healthcare. Healthcare. 2021;9:42. DOI: 10.3390/healthcare9080942.
25. Helmond van N., Jonson B.D., Curry T.B., Cap A.P., Convertino V.A., Joyner M.J. White Blood Cell Concentrations During Lower Body Negative Pressure and Blood Loss in Humans. Exp. Physiol. 2016;101;10;1265-1275. DOI: 10.1113/EP085952.
26. Kim N.Y., Lim J., Lee S., Kim K., Hong J.H., Chun D.-H. Hematological Factors Predicting Mortality in Patients with Traumatic Epidural or Subdural Hematoma Undergoing Emergency Surgical Evacuation. Medicine. 2020;99:37(e22074). DOI: 10.1097/MD.0000000000022074.
27. Petrone A.B., Gionis V., Giersch R., Barr T.L. Immune Biomarkers for the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury. NeuroRehabilitation. 2017;40;4:501–508. DOI: 10.3233/NRE-171437.
28. Selidovkin G.D. Forecast of the Severity of the ARD for Early Clinical Manifestations. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Guide for Research Doctors and Health Care Organizers. V.2. Ed. Ilyin L.A. Moscow, IzdAT Publ., 2001. P. 214-218 (In Russ.).
29. Baranov A.Ye, Konchalovsky M.V. Assessment of Irradiation Dose and Forecasting of the Bone Marrow Syndrome Severity by the Dynamics of Hematological Indicators. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Guide for Research Doctors and Health Care Organizers. V.2. Ed. Ilyin L.A. Moscow, IzdAT Publ., 2001. P. 218-239 (In Russ.).
30. Baranov A.Ye. Acute Radiation Sickness: Biological Dosimetry, Early Diagnosis and Treatment, Outcomes and Long-Term Consequences. *Radiatsionnyye Porazheniya Cheloveka* = Human Radiation Damage. Eds. Bushmanov A.Yu., Reva V.D. Moscow, Slovo Publ., 2001. P. 53-84 (In Russ.).
31. Gruzdev G.P. *Ostryy Radiatsionnyy Kostnomozgovoy Sindrom* = Acute Radiation Bone Marrow Syndrome. Moscow, Meditsina Publ., 1988. 144 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-41-47

Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, О.В. Щербатых, М.В. Кончаловский, Ф.С. Торубаров, В.В. Кореньков

ТОКСИЧЕСКИЙ ПНЕВМОСКЛЕРОЗ КАК ПОСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЛУТОНИЯ

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

Контактное лицо: Нэля Андреевна Метляева, e-mail: nmetlyaeva@fmbcfmba.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка токсического пневмосклероза, обусловленного ингаляционным поступлением аэрозолей плутония у больной, работавшей в контакте с плутонием на ПО «Маяк» с 1948–1954 гг.
Материал и методы: Пациентка Ш., 1924 г. рождения, образование высшее, в возрасте 24 лет начала работать инженером-химиком на МПО Маяк с 1948 по 1954 гг. в условиях воздействия повышенной профессиональной вредности ионизирующей радиации (воздействие гамма-лучей и попадания внутрь аэрозолей плутония). За время работы получила 389, 624 Р: (1950 г. – 83, 57; 1951 г. – 187, 29; 1952 г. – 70, 24; 1953 г. – 48, 14). Носительство плутония.
Результаты обследования: Дано клиническое описание токсического пневмосклероза тяжелой степени прогрессирующего течения, обусловленного поступлением, в основном, транспортабельных аэрозолей плутония на фоне сочетанного воздействия внешнего относительно равномерного гамма-облучения. Установлено и подтверждено носительство плутония, выведение его из организма. С диагностической и лечебной целью больной произведены ингаляции пентацином в 2 этапа в течение 3 дней. Выделение плутония-239 увеличилось в моче максимально до 940–1150 ед. / мин. (04.06.1957–06.06.1957) и 464 ед. / мин. (14.06.1957), в кале – 308–252 ед. / мин. (07.06.1957–11.06.1957) и 236 ед. / мин. (18.06.1957). Оценка альфа-активности, поступившей в легкие, печень, кости, и другие органы, проведена по данным биофизического исследования органов трупа больной Ш.
Заключение: Клиническую картину у больной определял токсический плутониевый пневмосклероз тяжелой степени прогрессирующего течения как последствие хронического воздействия плутония. Гипоксия (гипоксемическая и тканевая). Легочное сердце. Очаговая пневмония. Upex легких. Нарушение сосудодвигательного и дыхательного центров. Умеренное угнетение кроветворения и астенический синдром как последствие хронической лучевой болезни II степени. Заболевание прогрессировало с поражением основных критических органов (легкие, печень, кости). Смерть больной наступила от недостаточности сердца, развившейся вследствие пневмосклероза при явлениях асфиксии.

Ключевые слова: *хроническая лучевая болезнь, плутониевый пневмосклероз, носительство плутония-239, аэрозоли, гипоксия, гипоксемия*

Для цитирования: Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Щербатых О.В., Кончаловский М.В., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В. Токсический пневмосклероз как последствие хронического воздействия плутония // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 41–47. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-41-47

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-41-47

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

Toxic Pneumosclerosis as a Consequence of Chronic Plutonium Exposure

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

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

ABSTRACT

Purpose: To assess toxic pneumosclerosis caused by inhalation intake of plutonium aerosols in a patient who worked in contact with plutonium at the Mayak Production Association from 1948–1954.
Material and methods: Patient Sh., born in 1924, higher education, at the age of 24, began working as a chemical engineer at MPO Mayak from 1948 to 1954 under conditions of increased occupational hazard of ionizing radiation (exposure to gamma rays and ingestion of plutonium aerosols). During her work, she received 389, 624 R: (1950 – 83, 57; 1951 – 187, 29; 1952 – 70, 24; 1953 – 48, 14). Carrying plutonium.
Results: A clinical description of toxic pneumosclerosis of a severe degree of a progressive course, caused by the intake of mainly transportable plutonium aerosols against the background of a combined effect of external relatively uniform gamma radiation, is given. The carriage of plutonium and its removal from the body were established and confirmed. For diagnostic and therapeutic purposes, the patient underwent pentacin inhalations in 2 stages for 3 days. The excretion of plutonium-239 in the urine increased to a maximum of 940 units / min – 1150 units / min (06.04.1957–06.06.1957) and 464 units / min (06.14.1957), in feces – 308 units / min – 252 units / min (06.07.1957– 06.11.1957) and 236 units / min (18.06.1957). The assessment of the amount and alpha activity of the received in the lungs, liver, bones, and other organs was carried out according to the biophysical study of the organs of the corpse of the patient Sh.
Conclusion: The clinical picture of the patient was determined by toxic plutonium pneumosclerosis of a severe degree of progressive course as a consequence of chronic exposure to plutonium. Hypoxia (hypoxemic and tissue). Pulmonary heart. Focal pneumonia. Upex lungs. Violation of the vasomotor and respiratory centers. Moderate oppression of hematopoiesis and asthenic syndrome as a consequence of chronic radiation sickness II degree. The disease progressed with damage to the main critical organs (lungs, liver, bones). The patient died from heart failure, which developed as a result of pneumosclerosis with symptoms of asphyxia.

Keywords: *chronic radiation sickness, plutonium pneumosclerosis, carriage of plutonium-239, aerosols, hypoxia, hypoxemia*

For citation: Metlyaeva NA, Bushmanov AYu, Galstyan IA, Shcherbatykh OV, Konchalovsky MV, Torubarov FS, Korenykov VV. Toxic Pneumosclerosis as a Consequence of Chronic Plutonium Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):41–47. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-41-47

Введение

Сведения о действии Pu-239 на организм человека до сего времени весьма ограничены. Наиболее изучены клинические проявления хронической лучевой болезни, развившейся в результате воздействия значительного внешнего гамма-излучения и попадания внутрь аэрозолей Pu-239. Описанные в литературе изменения крови, нервной системы и внутренних органов в начале заболевания формировались главным образом под влиянием внешнего облучения; патология, обусловленная депонированием плутония, выявлялась позднее [1–7]. Дальнейшее наблюдение за указанным контингентом больных показало, что с течением времени токсическое влияние инкорпорированного плутония на состояние здоровья может стать ведущим, например, при развитии плутониевого пневмосклероза [2, 8, 9]. По экспериментальным наблюдениям [10–12], специфика радиационных поражений от плутония во многом обусловлена избирательным депонированием его в легких, печени и скелете.

Целью работы является оценка токсического пневмосклероза, обусловленного ингаляционным поступлением аэрозолей плутония у больной, работавшей в контакте с плутонием на ПО «Маяк» с 1948–1954 гг.

Задачами клинико-лабораторного и дозиметрического обследования являются:

– оценка клинико-социальных и профессиональных данных;
– оценка состояния здоровья больной по данным клинико-лабораторно-дозиметрического обследования и лечения (1948–1957 гг.);
– оценка состояния здоровья больной по данным клинико-лабораторно-дозиметрического обследования и лечения (1958–1959 гг.);

Материал и методы

Пациентка Ш., 1924 г. рождения, образование высшее, в возрасте 24 лет начала работать инженером-химиком на МПО Маяк с 1948 по 1954 гг. в условиях воздействия ионизирующей радиации (воздействие гамма-излучения и попадания внутрь аэрозолей плутония): С 1948 г. работает в “хозяйстве Алексеева”, из них в течение 3 мес – в НИИ-9, с 1949 г. – на объекте 20, из них в течение 7 мес – в условиях повышенной профессиональной вредности (цех № 9). За время работы получила 389, 624 Р: (1950 г. – 83,57; 1951 г. – 187,29; 1952 – 70,24; 1953 г. – 48,14). Носительство плутония. С 1954 г. работает в “чистых” условиях.

Результаты обследования и лечения

По данным выписки из МСО № 71 при поступлении на работу жалоб не предъявляла. В анализах крови лейкоцитов 11100, тромбоцитов – 250000, РОЭ – 14 мм/час. АД – 115/65 мм рт.ст. В 1949–1950 гг. беспокоили временами головные боли. Через 1 г. и 4 мес отмечено увеличение щитовидной железы (без нарушения её функции). Выявилась умеренная лейкопения (4100), тромбоцитопения – до 132 тыс., РОЭ – 12–24 мм/ч, гипотония. Замужем с 1949 г., имела 1 роды, ребенок здоров. С 1950 по1952 гг. потеряла в весе около 8 кг. В 1951 г. отмечен период интенсивного выпадения волос. В дальнейшем продолжала держаться тромбоцитопения. Лейкоциты на цифрах: 4200–4500–5100. Через 3 г. работы (1952) появились жалобы на частые головные боли, головокружения, повышенную утомляемость, общую слабость, раздражительность, нарушение сна. Диагностирована вегитодистония с наклонностью к гипотонии. С зимы 1953 г., после перенесенного гриппа, стал беспокоить сухой кашель с небольшим выделением слизистой мокроты. Осенью 1954 г. появилась одышка при ходьбе, временами боли в области грудной клетки. С 1955 г. кашель носит постоянный, временами мучительный, приступообразный характер, с приступами удушья, со свистом в груди, купировался иногда инъекцией атропина. Неоднократное рентгенологическое (29.04.1955) и (октябрь 1956) и фтизиатрическое обследование указаний на специфическое поражение (туберкулёз легких) не выявило. В 1955 г. диагностирован хронический бронхит. На рентгенограмме усиление рисунка легких. В последние годы (1954–1957) отмечается стойкая лейкопения, умеренная тромбоцитопения, периодически повышенная РОЭ. В последние годы усилились боли в груди, особенно при кашле. Отмечено снижение вибрационной чувствительности (2–3 сек – голени. 4 сек – стопы) и анизорефлексия (коленные сухожильные s > d, брюшные s > d). Наблюдалась врачами МСЧ № 71.

В связи с ухудшением состояния в 1957 г. направлена на обследование и лечение в специализированную клинику Института биофизики МЗ СССР (ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). Проходила обследование и лечение в специализированной клинике с 19 апреля по 1 июля 1957 г. При первом поступлении в клинику (19.04.1957–01.07.1957) предъявляла жалобы на сухой кашель, одышку, боли в грудной клетке, особенно при кашле, приступы удушья, боли в костях голеней. При обследовании выявлялось западение над- и подключичных областей. Верхушки легких выступают на 3 см над ключицами с обеих сторон, с их втягиванием при вдохе. Экскурсия грудной клетки ограничена с обеих сторон (1 см – по передней подмышечной линии и 1,5 см – по лопаточной линиям). Дыхательные колебания малы (частые очень короткие вдох и выдох). Частота дыханий 28–30 в мин. Спирометрия снижена до 1500 см^3. При перкуссии – коробочный оттенок звука. При аускультации – жёсткое дыхание, сухие рассеянные хрипы, временами свистящего характера. Данные рентгеноскопического исследования указывают на высокое расположение диафрагмы, вялую её подвижность, синусы открывались не полностью, корни легких деформированы, уплотнены и расширены. Легочный рисунок резко деформирован, усилен, местами видны фиброзные тяжи. Легочная ткань прозрачна. Со стороны сердечно-сосудистой системы определялась гипертрофия и дилатация обоих желудочков, тоны приглушены, выраженный акцент II тона на легочной артерии. АД колебалось в пределах 100/80–120/80–98/60 мм рт. ст. Пульс в пределах 80–96–100 уд. мин. На кимограмме – поражение миокарда с умеренным увеличением обоих желудочков. На ЭКГ – снижение вольтажа и увеличение зубца Р во II-ом грудном отведении, расщепление его. Со стороны органов пищеварения изменений не обнаружено. Показатели системы крови в динамике: эритроциты – 4800 тыс. – 5200 тыс., Hb – 79–5–77 Гр %, ретикулоциты – 13 –3–7 ‰, тромбоциты – 180–176–255 тыс., лейкоциты – 5200–3600–5200, лимфоциты – 600–800–500 клеток в 1 мм^3, моноциты – 9–11–1 % (табл. 1, рис. 1–5).

Таблица 1

Динамика показателей периферической крови больного Ш.
Dynamics of indicators of peripheral blood of the patient SH.

Дата исследования	Гемоглобин, %	Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	Ретикулоциты, ‰	Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	П/я нейтрофилы, %	С/я нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ, мм/час
20.04.1957	79	5,3	13	180,0	5,2	13,0	59,0	8,0	0	11,0	9,0	9
22.04.1957	75	4,7	7	315,0	3,8	16,0	55,0	6	0	13,0	11,0	8
25.04.1957	78	5,4	9	243,0	4,3	5,0	64,0	3,0	0	22,0	6,0	7
04.05.1957	78	4,9	14	176,0	4,5	6,0	71,0	5	0	9,0	9,0	4
08.05.1957	75	4,8	3	288	3,6	7,0	49,0	10	1	22,0	11,0	7
14.05.1957	80	4,9	14	216	4,7	15,0	59,0	2	0	16,0	8,0	9
22.05.1957	82	5,0	11	200	6,0	11,0	67,0	1	0	17,0	4,0	12
03.06.1957	75	5,0	9	225	3,8	10,0	67,0	5	0	16,0	2,0	7
08.06.1957	76	4,9	10	245	4,5	14,0	65,0	4	0	10,0	7,0	12
17.06.1957	76	5,2	6	270	5,1	19,0	50,0	0	0	20,0	11,0	6
01.07.1957	74	5,2	7	255	5,2	9,0	77,0	3	0	10,0	1,0	7
25.04.1959	79	4,6	11	271	7,3	5,0	71,0	8	0	11,0	5,0	12
29.04.1959	78	4,9	15	328	12,8	2,0	80,5	2.5	0	7,5	7,5	10
Норма показателей периферической крови в 1955 г.[6]	65–75	4,1–4,9	4–12	200,0–300,0	5,0–8,0	1–7	37–75	1–5	–	19–33	4–8	10

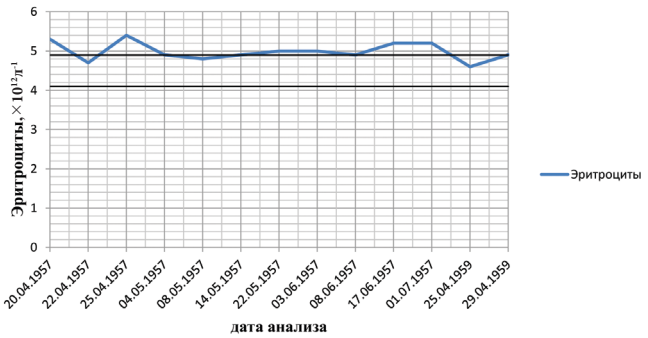


Рис. 1. Динамика эритроцитов (20.04.1957– 29.04.1959)
Fig. 1. Dynamics of erythrocytes (04/20/1957–04/29/1959)

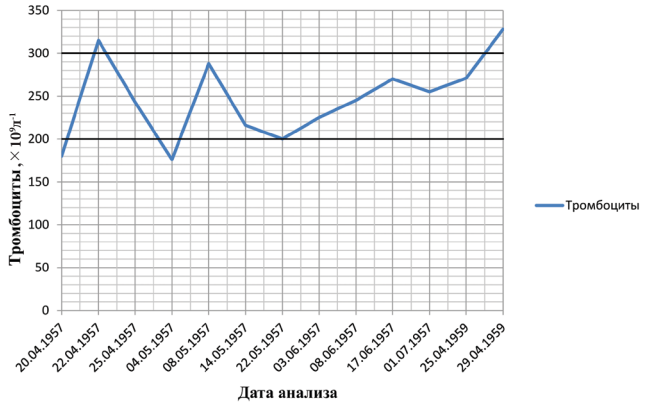


Рис. 2. Динамика тромбоцитов (20.04.1957– 29.04.1959)
Fig. 2. Platelet dynamics (04/20/1957–04/29/1959)

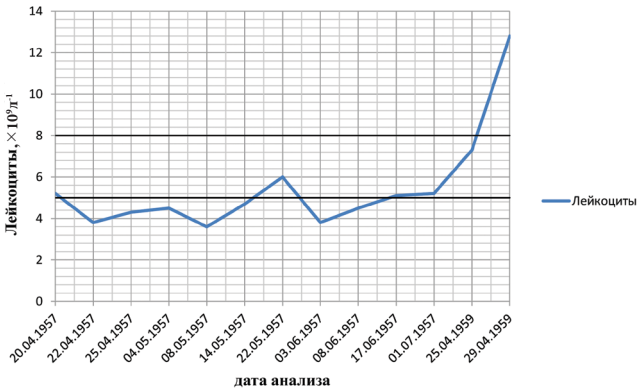


Рис. 3. Динамика лейкоцитов (20.04.1957–29.04.1959)
Fig. 3. Dynamics of leukocytes (04/20/1957–04/29/1959)

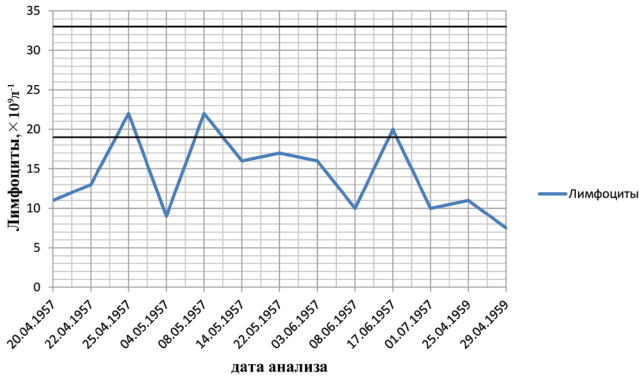


Рис. 4. Динамика лимфоцитов за весь период болезни (20.04.1957–29.04.1959)
Fig. 4. Dynamics of lymphocytes for the entire period of the disease (04/20/1957–04/29/1959)

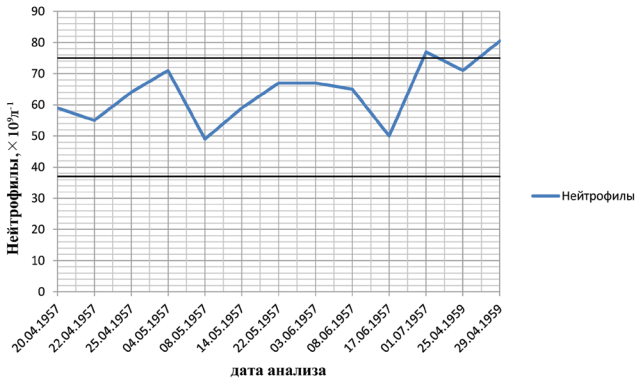


Рис. 5. Динамика нейтрофилов за весь период болезни (20.04.1957–29.04.1959)

Fig. 5. Dynamics of neutrophils for the entire period of the disease (04/20/1957–04/29/1959)

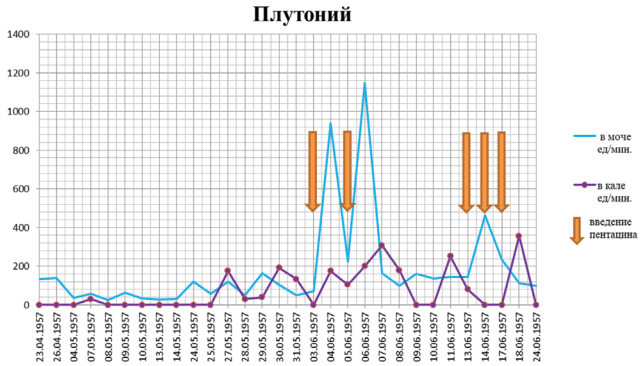


Рис. 6. Оценка количества поступившего в организм плутония по суточной экскреции его с мочой и калом (спонтанной или усиленным путем ингаляции 5,0 мл 5 % р-ра пентацина)

Fig. 6. Estimation of the amount of plutonium ingested by its daily excretion from urine and feces (spontaneous or enhanced by inhalation of 5.0 ml of a 5 % solution of pentacin)

В миелограмме – увеличено количество ретикулярных клеток, моноцитов и митозов красного ростка. Количественный состав – 55500 кл./мм^3. При динамическом исследовании биосубстратов (моча и кал) определялся плутоний. Больная являлась выделителем плутония: в моче – 135–167 расп. / мин, кал – 175–192 расп. / мин). С диагностической и лечебной целью больной произведены ингаляции пентацином в 2 этапа в течение 3 дней. Выделение плутония-239 увеличилось в моче максимально до 940 ед. / мин – 1150 ед. / мин (04.06.1957 –06.06.1957) и 464 ед. / мин (14.06.1957), в кале – 308 ед. / мин – 252 ед. / мин (07.06.1957–11.06.1957) и 236 ед. / мин (18.06.1957 г.) (табл. 2, рис. 6).

Таблица 2

Динамика показателей содержания плутония в суточном количестве мочи и кала больной Ш., распад / мин

Dynamics of indicators of peripheral blood of the patient Sh., decay/min

Дата исследования	Моча	Кал	Дата исследования	Моча	Кал	Дата исследования	Моча	Кал
23.04.1957	135	0	29.05.1957	164	40	14.06.1957	464	0
26.04.1957	140	0	30.05.1957	105	192	17.06.1957	236	0
04.05.1957	36	0	31.05.1957	50	133	18.06.1957	112	356
07.05.1957	57	30	03.06.1957	72	0	24.06.1957	100	0
08.05.1957	24	0	04.06.1957	940	175			
09.05.1957	63	0	05.06.1957	225	105			
10.05.1957	33	0	06.06.1957	1150	200			
13.05.1957	29	0	07.06.1957	163	308			
14.05. 1957	30	0	08.06.1957	100	180			
24.05.1957	120	0	09.06.1957	162	0			
25.05.1957	58	0	10.06.1957	136,8	0			
27.05.1957	120	175	11.06.1957	145	252			
28.05.1957	49,5	30	13.06.1957	144	81			
Норма показателей, Бк	1480							

Заключение невролога: умеренно выраженное астеническое состояние. На основании клинического наблюдения установлен диагноз: хроническая лучевая болезнь II степени. Пневмосклероз. Хронический бронхит. Сухой передний ринит. Субатрофический ларинго-фарингит. Астеническое состояние. Остеалгический синдром. Стойкая лимфопения. Хронический тонзиллит. Рекомендуется вывод из условий контакта с ионизирующим излучением и из условий работы с пылеобразными веществами.

С 7 декабря по 19 декабря 1957 в связи с ухудшением состояния здоровья находилась на лечении во II терапевтическом отделении МСО № 71. Выписалась с незначительным улучшением. С 1958 по апрель 1959 гг. проходила наблюдение и лечение в МСО № 71. В эти годы одышка и кашель нарастали. Одышка постоянная, даже при движении по ровной местности. Больная пониженного питания (66 кг), кожные покровы повышенной влажности, резкая болезненность костей голеней. В легких дыхание жестковатое, масса сухих свистящих хрипов, перкуторный звук с коробочным оттенком. Границы сердца расширены вправо и влево, тоны приглушены, выраженный акцент II тона на легочной артерии. Пульс 80 уд./мин, ритмичный. АД 110/60 мм рт. ст. В анализах крови: РОЭ – 5–10 мм/ч, лейкоциты – 4800–5200. Общий анализ мочи без отклонения от нормы. При динамическом исследовании биосубстратов (моча и кал) определялся плутоний. Больная являлась выделителем плутония: в моче – 680–141 расп./мин, кал – 312 расп./мин. При рентгеноскопии: резко выраженный диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, легочное сердце. Спирометрия: жизненная емкость легких – 1200 см^3. В неврологическом статусе: тонус мышц снижен в левой руке, брюшные рефлексы очень вялые и быстро истощаются. Вибрационная чувствительность снижена равномерно, имеется клиника мелких очаговых изменений центральной нервной системы.

Учитывая тяжесть заболевания, его прогрессирование, длительное нахождение больной на больничном листе (52 дня в 1958 г.) и из-за невозможности выполнять работу в административных отделах, даже в облегчённых условиях труда, больная направляется в клинику Института биофизики МЗ СССР повторно с диагнозом: хроническая лучевая болезнь II степени, пневмосклероз. Эмфизема легких. Кардиопумональная недостаточность I степени.

Повторно поступила в клинику 20.04.1959 в тяжелом состоянии. Жаловалась на периодически усиливающееся затрудненное дыхание с удлиненным астматическим выдохом, сухой кашель, одышку при движении, боли в грудной клетке, стягивающего характера, особенно при кашле, приступы удушья, боли в костях голеней.

За последние полтора года выявилось резкое ухудшение самочувствия. Прогрессирующее нарастание пневмосклероза. Периодически усиливающееся затруднение дыхания и боли в различных частях грудной клетки, временами свистящее дыхание. Кашель временами мучительного приступообразного характера, пре-

имущественно без мокроты. Резко усилилась одышка. Работоспособность была резко сниженной, в течение 1958 г. – 52 дня находилась на больничных листках и неоднократно в административных отпусках из-за невозможности выполнять работу, на инвалидность не была переведена. При поступлении в специализированную клинику общее состояние крайней тяжести. Положение в постели полувозвышенное. Гипиремия щёк с цианотичным оттенком. Цианоз губ. Акроцианоз. При дыхании принимали участие вспомогательные мышцы. Число дыханий в пределах 26–28, в последние дни – 40–50 в мин. Над областью легких выраженный коробочный оттенок легочного звука. Жесткое дыхание, сухие рассеянные хрипы периодически свистящего характера, преимущественно в межлопаточных областях, временами обилие свистящих хрипов определялось между I и III межреберьем слева, преимущественно спереди. В дальнейшем присоединились хрипы крипетирующего характера в междулопаточных областях. По данным рентгенологического исследования, диафрагма расположена необычно, неровная, почти неподвижная. Корни легких не определялись. Легкие уменьшены в объёме. Верхушки легких равномерно затенены за счёт периапикальных наложений. На неравном протяжении легочная ткань неравномерно затемнена за счет фиброзных изменений, лимфогранулезная с переходом в крупные очаги, более густо расположенные справа. Сосудистый рисунок легких не определяется. Трахея смещена вправо. Срединная тень значительно расширена особенно в верхнем правом сегменте (сосудистый пучок). Газовый анализ крови от 28.04.1959 указывает на резко выраженную артериальную гипоксемию: степень насыщения крови кислородом – 77,9 %, венозной крови – 60,2 %, процент утилизации кислорода в тканях – 22,8 %. Сердце увеличено за счет всех отделов. Определялась пульсация в эпигастральной области, особенно выраженная в последние дни. При аускультации выраженный акцент II тона на легочной артерии (последний 30.04.1959 не определялся). Данные ЭКГ-исследований указывают на выраженные изменения миокарда обоих желудочков и предсердий, преимущественно правых отделов сердца. Ритм учащен в пределах 82–100–120 уд./мин. Артериальное давление 105/65–100/60 мм рт. ст. (гипотония). Пальпировался край печени. При исследовании крови от 25.04.1959 определился лейкоцитоз до 12800 и нейтрофилёз до 80,5 %, держалась лимфопения. Ускоренная реакция эритроцитов (РОЭ – 12–10 мм/час) с 22.05.1957 (табл. 1). В моче следы белка, следы сахара. Учитывая тяжесть заболевания, все это давало основание предположить наличие очаговой пневмонии, хотя температура держалась на нормальных цифрах. При динамическом исследовании биосубстратов (мочи и кала) определялся плутоний (табл. 2). Повторный осмотр профессора доктора мед. наук Н.А. Куршакова: больная в крайне тяжелом состоянии. Выраженные явления кислородной недостаточности и значительное ухудшение сердечной деятельности. Цианоз щёк, кожных покровов в области боковой поверхности груди, акроцианоз. В дыхании принимают участие вспомогательные мышцы. Раздувание крыльев носа. Число дыханий 40–48 в 1 мин. Пульс слабого наполнения и напряжения. Акцент II тона на легочной артерии выражен слабее. В легких крепитирующие и субкрепитирующие хрипы, сухие рассеянные хрипы. Живот умеренно вздут, пальпируется край печени. Пульсация в эпигастрии. АД 90/75 мм рт. ст. Состояние продолжает ухудшаться. Нарастает цианоз губ, лица, кончиков пальцев, диффузный пот. Выраженное учащение пульса до 140–150 уд. в мин. Частота дыхания достигает 60 в 1 мин. В 12–05 дыхание типа Чейн-Стокса с последующей остановкой пульсации сердца в течение 1–2 мин. В 12–10 больная умерла.

Клинический диагноз: Токсический пневмосклероз как последствие хронического воздействия плутония. Легочное сердце. Гипоксия (гипоксемическая и тканевая). Атрофический фаринго-ларингит. Явление очаговой пневмонии. Upix легких. Нарушение сосудодвигательного и дыхательного центров. Умеренное угнетение кроветворения. Астенический синдром.

Патологоанатомический диагноз: сетчатый пневмосклероз с преимущественным поражением верхней правой доли легкого. Гипертрофия и миогенная дилятация полостей правого сердца. Застойное полнокровие легких, печени, почек и селезенки. Дистрофия паренхиматозных органов. Умеренная аплязия костного мозга грудины и позвонков. Жировой костный мозг бедра. Светлые мелкие кровоизлияния (асфиксического характера) под эпикардом обоих желудочков сердца.

Заключение: Смерть больной Ш. наступила от недостаточности сердца, развившейся вследствие пневмосклероза при явлениях асфиксии.

Оценка количества и альфа-активности плутония поступившего в легкие, печень, кости и другие органы, полученная по данным биофизического исследования органов трупа больной Ш. – табл. 3, рис. 7.

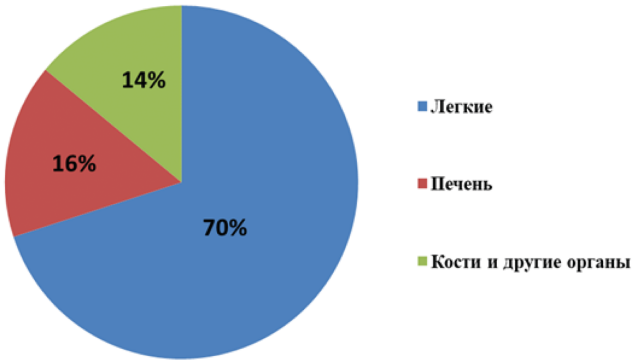


Рис. 7. Процент содержания плутония в органах больной Ш. при посмертном исследовании

Fig. 7. The percentage of plutonium in the organs of patient Sh. in a post-mortem study

Обсуждение

Получение плутония, его выделение и использование как источника получения атомной энергии сопряжено в профессиональной деятельности с риском воздействия на организм комплекса факторов (радиационные, химические). Наиболее радиотоксичным элементом является плутоний-239. Плутоний, попавший внутрь организма, является высокотоксичным и наиболее опасным. Хотя пробег альфа-частицы в ткани очень мал, каждая такая частица образует вдоль своего пробега до 150 тыс. пар ионов. Биологический эффект альфа-излучения на порядок больше, чем эффект глубоко проникающего, но редкоионизирующего гамма-излучения. При значительном эффекте повреждения ткани, процессы репарации выражены очень мало. Клиническая картина поражения плутонием-239 определяется глубиной и характером изменений в органах основного депонирования радионуклида при поступлении транспортабельных соединений – в скелете, печени, легких; при поступлении нетранспортабельных соединений – прежде всего в легких и в трахеобронхиальных лимфоузлах. Формирование пато-

Таблица 3

Оценка количества и α - активности поступившего в легкие, печень и кость плутония по данным биофизического исследования органов трупа больной Ш.

Evaluation of the amount and α - activity of plutonium entering the lungs, liver and bone according to the biophysical examination of the organs of the corpse of patient Sh.

α-активность 1 грамма расп. / мин.				Легкие (по всему легкому)	Вес органа, гр	*α*-активность в органе	Активность органа в / Мсч	%
Легкие	**Верхние доли легких**	**Средняя доля правого легкого**	**Нижняя доля легкого**					
	13651	5430	2580					70
	18450	5180	2890					
	16410	4308						
	13075							
Ср. значение	15521	5307	2738	7855	1030	8090650	3,96	
Печень	1560			**Печень (по всей печени)**				16
	2290							
	2281							
	2585							
Ср. значение	1896			1896	1110	2104560	0,94	
Кости	265			**Кости (по всей костной ткани)**	$7,10^3$	1400,000		
	260							
	125							
	267							
	291							
Ср. значение	200			200				

логии в органах основного депонирования радионуклида не является изолированным и сопровождается изменениями в других системах. Поведение радионуклида в организме зависит от пути поступления (ингаляционный, через кожу, непосредственно в кровь, через желудочно-кишечный тракт), физико-химических свойств, размеров частиц, транспортабельности соединений. Оценка содержания радионуклида в организме может быть осуществлена прямым и косвенным методами [13, 14]. Прямое измерение осуществляется по сопутствующему характеристическому излучению на спектрометрах измерения человека (СИЧ). Этот метод позволяет оценить количество поступившего в организм плутония по суточной экскреции его с мочой, калом (спонтанной или усиленной путем введения 5,0 мл 5 %-ого р-ра пентацина, цинкоцина) и по содержанию в крови и в других тканях. Многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями, проведенными российскими и зарубежными учеными, изучен метаболизм плутония-239 в широком спектре его физико-химических свойств, при разных путях поступления [15–20]. Только динамическое наблюдение с использованием комплекса клинико-функциональных, лабораторных, рентгенологических, биофизических и дозиметрических методов обследования позволяет своевременно выявить радиационно-индуцированные изменения. Ни экспериментальными, ни клиническими исследованиями до настоящего времени не было выявлено синдромов лучевого поражения (детерминированных эффектов) при дозах на органы основного депонирования, оцениваемых ранее по НРБ 76/87 как допустимые для персонала (15 сЗв/год для легких и печени и 30 сЗв/год для скелета) и соответствовавших 1480 Бк (40 нКи) в организме [21]. Проблема стохастических эффектов (рак легкого от малых доз инкорпорированного плутония-239) дискутируется [22, 23].

Заключение

Клиническую картину у больной определял токсический плутониевый пневмосклероз тяжелой степени и прогрессирующего течения как следствие хронического воздействия плутония. Гипоксия (гипоксемическая и тканевая). Легочное сердце. Очаговая пневмония. Upex легких. Нарушение сосудодвигательного и дыхательного центров. Умеренное угнетение кроветворения и астенический синдром как последствие хронической лучевой болезни II степени. Смерть больной наступила от недостаточности сердца, развившейся вследствие пневмосклероза при явлениях асфиксии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Байсоголов Г.Д. Клиническая картина хронической лучевой болезни в различные периоды ее течения. М., 1961.
2. Волкова Л.Г. // Бюллетень радиационной медицины. 1961. № 2а. С. 82.
3. Вялова Н.А., Миронова Г.В., Соколова И.И. // Бюллетень радиационной медицины. 1959. № 3а. 49.
4. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. и др. К вопросу о клинике и лечении острых и хронических лучевых поражений. М., 1956.
5. Киреев П.М., Рынкова Н.Н. // Бюллетень радиационной медицины. 1962. № 3. С. 13.
6. Миронова Г.В. // Бюллетень радиационной медицины. 1959. № 3а. С. 53.
7. Соколова И.И., Вялова Н.А., Ширенина М.П. // Бюллетень радиационной медицины. 1963. № 3а. С. 21.
8. Волкова Л.Г., Малышева М.С. // Бюллетень радиационной медицины. 1965. № 1. С. 3.
9. Русаков А.В. Патологическая анатомия болезней костной системы: Руководство по патологической анатомии. Т.5 / Под ред. Виноградовой Т.П. М.: Медгиз, 1959.
10. Москалев Ю.И., Булдаков А.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1961. Т.52, № 11. С. 57.

11. Москалев Ю.И. // Медицинская радиология. 1968. Т.13, № 7. С. 59.
12. Aub J., Evans R., et al. Medicine. 1952. V.32, No. 3. P. 221.
13. Голутвина М.М., Садикова Н.М. Контроль за содержанием радиоактивных веществ в организме человека. М.: Атомиздат, 1979.
14. Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides. V.15. Vienna: IAEA, 1976. P. 139-161.
15. Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации / Под ред. Москалева Ю.И., Калистратовой В.С. М.: Атомиздат, 1972. 355 с.
16. Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалева Ю.И., Нифатов А.П. Проблемы токсикологии плутония. М.: Атомиздат, 1969. 367 с.
17. Метаболизм плутония и других актинидов. Публ. 48 МКРЗ / Перевод с английского. М.: Энергоатомиздат. 1993. 161 с.
18. Отдаленные последствия лучевых поражений / Под ред. Москалева Ю.И. М.: Атомиздат, 1971. 524 с.
19. Плутоний-239, распределение, биологическое действие, ускорение выведения / Под ред. Лебединского А.В., Москалева Ю.И. М.: Медицина, 1962. 168 с.
20. Langham W. Physiology and Toxicology of Pu-239 and it's Industrial Medical Control // Health Physics.1959. V.2, No. 2. P. 172-185.
21. Нормы радиационной безопасности НРБ-76/87. М.: Энергоатомиздат, 1988. 160 с.
22. Koshurnikova N., Komleva N., Bajsogolov G., et al. The Esposure Effect of «Majak» Personal // Nauchno-Informationny Bull. Jadernogo Obschestva. 1992. № 4. P. 18-21.
23. Токарская З.Б., Окладникова Н.Д., Беляева З.Д. Оценка вклада радиационных и нерадиационных факторов в развитие рака легкого у работников радиохимического производства // Вопросы Онкологии. 1994. № 4-5-6. С. 165-170.

REFERENCES

1. Baysogolov G.D. *Klinicheskaya Kartina Khronicheskoy Luchevoy Bolezni v Razlichnyye Periody yeye Techeniya* = Clinical Picture of Chronic Radiation Sickness in Various Periods of its Course. Moscow Publ., 1961 (In Russ.).
2. Volkova L.G. *Byulleten Radiacionnoy Mediciny*. 1961;2a:82 (In Russ.).
3. Vyalova N.A., Mironova G.V., Sokolova I.I. *Byulleten Radiacionnoy Mediciny.* 1959;3a:49 (In Russ.).
4. Guskova A.K., Baysogolov G.D., et al. *K Voprosu o Klinike i Lechenii Ostrykh i Khronicheskikh Luchevykh Porazheniy* = To the Question of the Clinic and Treatment of Acute and Chronic Radiation Injuries. Moscow Publ., 1956 (In Russ.).
5. Kireyev P.M., Rynkova N.N. *Bulletin of Radiation Medicine* 1962;3:13 (In Russ.).
6. Mironova G.V. *Bulletin of Radiation Medicine* 1959;3a:53 (In Russ.).
7. Sokolova I.I., Vyalova N.A., Shirenina M.P. *Bulletin of Radiation Medicine*. 1963;3a:21 (In Russ.).
8. Volkova L.G., Malysheva M.S. *Bulletin of Radiation Medicine* 1965;1:3 (In Russ.).
9. Rusakov A.V. *Patologicheskaya Anatomiya Bolezney Kostnoy Sistemy* = Pathological Anatomy of Diseases of the Skeletal System. Guide to Pathological Anatomy. T.5. Ed. Vinogradova T.P. Moscow, Medgiz Publ., 1959 (In Russ.).
10. Moskalev Yu.I., Buldakov A.A. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1961;52;11:57 (In Russ.).
11. Moskalev YuI. *Meditsinskaya Radiologiya*. 1968;13;7:59 (In Russ.).
12. Aub J., Evans R., et al. Medicine. 1952;32;3:221.
13. Golutvina M.M., Sadikova N.M. *Kontrol za Soderzhaniyem Radioaktivnykh Veshchestv v Organizme Cheloveka* = Monitoring the Content of Radioactive Substances in the Human Body. Moscow, Atomizdat Publ., 1979 (In Russ.).
14. Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides. V.15. Vienna, IAEA, 1976. P. 139-161.
15. *Biologicheskoye Deystviye Vneshnikh i Vnutrennikh Istochnikov* Radiatsii = Biological Action of External and Internal Sources of Radiation. Ed. Moskalev Yu.I., Kalistratova V.S. Moscow, Atomizdat Publ., 1972. 355 p. (In Russ.).
16. Buldakov L.A., Lyubchanskiy E.R., Moskaleva Yu.I., Nifatov A.P. *Problemy Toksikologii Plutoniya* = Problems of Plutonium Toxicology. Moscow, Atomizdat Publ., 1969. 367 p. (In Russ.).
17. Metabolism of Plutonium and Other Actinides. Pub. 48 ICRP. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1993. 161 p.
18. *Otdalennyye Posledstviya Luchevykh Porazheniy* = Long-Term Effects of Radiation Injuries. Ed. Moskalev Yu.I. Moscow, Atomizdat Publ., 1971. 524 p. (In Russ.).
19. Plutoniy-239, Raspredeleniye, Biologicheskoye Deystviye, Uskoreniye Vyvedeniya = Plutonium-239, Distribution, Biological Effect, Elimination Acceleration. Ed. Lebedinskiy A.V., Moskalev Yu.I. Moscow, Meditcine Publ., 1962. 168 p. (In Russ.).
20. Langham W. Physiology and Toxicology of Pu-239 and it's Industrial Medical Control. Health Physics.1959;2;2:172-185.
21. Radiation Safety Standards NRB-76/87. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1988. 160 p. (In Russ.).
22. Koshurnikova N., Komleva N., Bajsogolov G., et al. The Esposure Effect of "Majak" Personal. Scientific Information Bull. Jadernogo Obschestva. 1992;4:18-21.
23. Tokarskaya Z.B., Okladnikova N.D., Belyayeva Z.D. Evaluation of the Contribution of Radiation and Non-Radiation Factors to the Development of Lung Cancer in Radiochemical Production Workers. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology.1994;4-5-6:165-170 (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: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-48-57

М.В. Осипов[1], F. Ria[2], П.С. Дружинина[3], М.Э. Сокольников[1]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОГЛОЩЁННЫХ ДОЗ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ОБСЛЕДОВАННЫХ МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

[1]Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск

[2]Университет Дюка, 27708, Северная Каролина, Дарем, США

[3]Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург

Контактное лицо: М.В. Осипов, e-mail: osipov@subi.su

РЕФЕРАТ

В статье приводится сравнительная оценка поглощённых доз, полученных при проведении рентгеновской компьютерной томографии (КТ), с дозами производственного облучения работников производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк»). Дозы диагностического облучения пациентов, обследованных при помощи КТ, были реконструированы методом Монте-Карло с использованием 58 виртуальных взрослых фантомов для 13 категорий различных протоколов КТ-исследований. Для реконструкции поглощённых доз на органы и ткани использовались архивные записи исследований пациентов в формате DICOM, из которых была извлечена информация о параметрах сканирования. Идентификация пациентов среди лиц, имевших производственный контакт с источниками ионизирующего излучения, была выполнена по регистру персонала ПО «Маяк». Данные о годовых дозах производственного облучения работников ПО «Маяк» были получены из базы данных дозиметрической системы «Доза-2013».

В результате проведённого исследования была собрана информация из 303 протоколов исследований 212 пациентов, среди которых идентифицировано 42 работника ПО «Маяк», из них 24 имели данные о дозах внешнего производственного гамма-облучения, и 16 человек – о дозе внутреннего облучения. Было произведено сравнение индивидуальных поглощённых доз пациентов в результате воздействия рентгеновского излучения при компьютерной томографии с дозами профессионального облучения.

Анализ полученных результатов показал значительную вариабельность величины поглощённой дозы в органах и тканях пациента в результате проведения компьютерной томографии в зависимости от исследуемой области. Наибольшая доза облучения при КТ была получена пациентами при исследовании области головы, при этом среднее значение поглощённой дозы в головном мозге за одно исследование составило 24,5 мГр (максимальное значение накопленной дозы 82,3 мГр), в хрусталике глаза – 27,7 мГр (максимальное значение накопленной дозы 92,9 мГр).

Выполнено сравнение величины поглощённой дозы в органах и тканях пациентов, полученной в результате диагностического и производственного облучения, накопленной в течение одного года. Показано, что среднее значение накопленной дозы, поглощённой в органах и тканях пациента при проведении компьютерной томографии, было на порядок ниже аналогичной годовой дозы производственного внешнего гамма-облучения персонала ПО «Маяк», за исключением головного мозга, годовой КТ-эквивалент дозы внешнего гамма-излучения для которого составил 2,82.

Ключевые слова: *компьютерная томография, рентгеновское излучение, профессиональное облучение, поглощённая доза, ПО «Маяк», персонал*

Для цитирования: Осипов М.В., Ria F., Дружинина П.С., Сокольников М.Э. Сравнительная оценка поглощённых доз производственного и диагностического облучения у пациентов, обследованных методом компьютерной томографии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 48–57. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-48-57

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-48-57

M.V. Osipov[1], F. Ria[2], P.S. Druzhinina[3], M.E. Sokolnikov[1]

Comparative Assessment of the Absorbed Doses Resulted from Occupational Exposure and Computed Tomography

[1]Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

[2]Duke University, North Caroline, Durham, US

[3]P.V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint Petersburg, Russia

Contact person: M.V. Osipov, e-mail: osipov@subi.su

ABSTRACT

A comparative assessment of the absorbed doses resulted from computed tomography (CT) examinations, and the dose resulted from occupational external gamma exposure of the “Mayak” workers was carried out. The patients’ diagnostic radiation dose was reconstructed using Monte-Carlo simulation on a population of 58 virtual adult phantoms across 13 CT protocol categories. Archival records of CT examinations of patients were used for the dose reconstruction. Information on technical parameters of scanning was extracted from DICOM files.

The study sample has been linked to the Mayak worker register database to identify persons who had professional contact with ionizing radiation. Annual occupational dose records for the Mayak workers were obtained from the Dose-2013 dosimetry system.
In this study, information on 212 patients was collected from 303 records. Among them, 42 Mayak employees were identified, including 24 persons who had non-zero dose of external gamma radiation, and 16 persons with internal alpha radiation dose due to occupational intake of ^{239}Pu. Individual doses absorbed in the organs resulted from exposure to computed tomography and occupational activities has been compared.
The results showed significant variability of the absorbed organ dose depending on the area of CT examination. The brain and lens were subjected to the highest radiation exposure during head CT. The average absorbed dose in brain was 24.5 mGy per single examination (the maximum brain dose accumulated over the entire study period was 82.3 mGy), and 27.7 mGy for the lens of the eye (the maximum lens dose reached 92.9 mGy).
Relevant comparison of the absorbed dose of diagnostic and occupational exposure, accumulated during one year, has been performed. The average estimate of cumulative radiation dose absorbed in the organs during computed tomography was an order of magnitude lower than the one from occupational external gamma exposure of Mayak personnel, except brain dose. Annual CT dose equivalent of external gamma radiation was 2.82.

Keywords: *computed tomography, X-ray, occupational exposure, absorbed dose, "Mayak" PA, employees*

For citation: Osipov MV, Ria F, Druzhinina PS, Sokolnikov ME. Comparative Assessment of the Absorbed Doses Resulted from Occupational Exposure and Computed Tomography. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):48–57. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-48-57

Введение

На сегодняшний день рентгеновская компьютерная томография (далее КТ) является одним из ведущих методов лучевой диагностики, который завоевал популярность практически во всех областях медицины за счет высокой скорости проведения исследований и исключительной информативности [1]. Стремительный рост количества исследований с использованием КТ наблюдается во всём мире, и Российская Федерация входит в число стран, где этот метод диагностики активно применяется на протяжении более трёх десятилетий [2]. При этом, только за период с 2017 по 2021 гг. в Челябинской области вклад КТ в коллективную дозу от всех видов лучевой диагностики (рис.1) увеличился в 2 раза, и составил 80 % [3].

Значительный рост использования компьютерной томографии в последние годы обусловлен пандемией новой коронавирусной инфекции SARS-Cov-2, в связи с высокой эффективностью метода при диагностике поражения лёгких, являющегося наиболее значимым клиническим проявлением при заболевании COVID-19 [3]. Так, в 2021 г. в России было проведено более 27 млн КТ-исследований [4], что на 5,8 млн исследований больше, чем в 2020 г. (рис. 1).

Рис. 1. Динамика изменения числа процедур и изменение вклада в коллективную дозу компьютерной томографии в Челябинской области за период 2017–2021 гг.

Fig. 1. Dynamics of changes in the number of CT examinations and it's contribution to the collective dose in the Chelyabinsk region for the period 2017–2021

Отдавая должное высокой клинической востребованности данного метода лучевой диагностики, необходимо помнить, что обследование пациентов с использованием КТ может сопровождаться значительными дозами облучения [5]. Так, в некоторых случаях эффективная доза за одно исследование может превышать 100 мЗв [6], а в результате проведения неоднократных (повторных) исследований достигать 500 мЗв [7]. Принимая во внимание потенциальные риски, связанные с воздействием ионизирующего излучения на организм человека [8–10], необходим строгий учёт и контроль индивидуальной дозы облучения при компьютерной томографии ввиду возможных отдалённых последствий для здоровья пациентов [11, 12]. При этом необходимо фиксировать не только сам факт облучения пациента, а осуществлять дальнейшее наблюдение за данными лицами, что позволит учесть накопленную дозу, полученную в результате проведения последующих исследований в течение всей жизни пациента, и отследить дальнейшее изменение состояния здоровья пациента, подвергшегося воздействию ионизирующего излучения.

Данная проблема особенно актуальна для лиц, которые испытывают повышенную дозовую нагрузку по сравнению с остальным населением за счёт профессионального воздействия ионизирующего излучения, и, следовательно, могут подвергаться более высокому потенциальному риску развития канцерогенных эффектов [13, 14]. Допустимые пределы производственного облучения для таких лиц регламентированы действующими Нормами радиационной безопасности на уровне менее 20 мЗв за любые последовательные 5 лет для персонала группы «А». При этом, на фоне постепенного снижения среднего уровня доз производственного облучения персонала радиационно-опасных предприятий в РФ, за период с 2017 по 2018 гг. наблюдается рост годовой индивидуальной эффективной дозы (ЭД) облучения [2]. Однако сравнение доз производственного и диагностического облучения с использованием эффективной дозы достаточно условно, поскольку сценарии диагностического и профессионального облучения являются в большинстве случаев локальными, в связи с чем при одной и той же величине эффективной дозы распределение поглощённых доз в органах и тканях может существенно различаться [15]. Оценка распределения поглощённой дозы облучения пациента при КТ-исследовании позволяет определить критические органы и ткани, которые подвергаются наибольшему потенциальному риску возникновения радиационно-индуцированных эффектов.

Таким образом, существует необходимость оценки дозы рентгеновского диагностического облучения при

проведении КТ в распределении по органам и тканям, и сравнения с дозой, накопленной в результате производственной деятельности. Исходя из этого, целью работы является расчёт и сравнительная оценка поглощённых доз в органах и тканях пациентов, обследованных при помощи КТ, и доз профессионального облучения работников ПО «Маяк».

Материал и методы

Исследование проведено ретроспективно. В исследуемую группу были включены пациенты, обследованные при помощи КТ в ГБУЗ «Районная больница г. Касли» (КРБ) в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. Все обследованные являлись жителями Озёрского городского округа (ОГО), обеспечивающего функционирование предприятия ядерно-промышленного комплекса ПО «Маяк», персонал которого подвергается профессиональному воздействию ионизирующего излучения от внешних и внутренних источников. Исследуемая группа имела примерно равное соотношение мужчин (46 %) и женщин (54 %). Возраст обследованных варьировал от 8 до 85 лет (средний возраст 52,5 года), количество лиц в возрасте менее 18 лет составило 6 человек. Более детально информация о дизайне исследования, возрастно-половом составе и прочих характеристиках исследуемой группы представлена в предыдущей работе [16].

Дата начала наблюдения соответствовала вводу в эксплуатацию в КРБ компьютерного томографа Somatom Spirit фирмы Siemens (ФРГ). Дата окончания наблюдения соответствует дате последнего уточнения жизненного статуса обследованных пациентов согласно данным отдела муниципальной статистики ОГО. Интервал времени под наблюдением для каждого пациента вычислялся от даты первого исследования до даты окончания наблюдения или даты смерти, в зависимости от того, какое событие наступило раньше. В течение периода наблюдения фиксировалось количество исследований, выполненных пациентам с использованием КТ, протокол исследования, а также дозовые характеристики проведённых исследований. Критерием исключения пациента из анализа являлось отсутствие полной дозовой информации о проведённых КТ-исследованиях.

Источником данных для реконструкции дозы являлись архивные записи КТ-исследований пациентов в формате DICOM, из которых извлекались следующие параметры сканирования: возраст пациента на момент исследования, пол пациента, исследуемая область, протокол исследования, диаметр фантома, напряжение на трубке (Кв), экспозиция (мАс), объемный компьютерно-томографический индекс дозы ($CTDI_{vol}$) и его произведение на общую протяженность сканирования (DLP). Для многофазных исследований учитывалось количество серий сканирования. Значение параметра модуляции силы тока было установлено на уровне 0,5 для всех исследований.

Реконструкция поглощённой дозы в органах и тканях (ОД), полученной пациентами при проведении КТ, выполнялась методом Монте-Карло, описанном в исследовании [17]. Оценки поглощённой дозы были получены на основе математического моделирования для набора из 58 эталонных виртуальных фантомов (библиотека фантомов XCAT, 18–78 лет, 52–117 кг, 23/35 М/Ж) для 13 категорий различных протоколов исследования. В частности, все исследования в данной группе были разделены на семь общих протоколов: голова, голова и шея, плечо, грудь, живот, таз и колено. В качестве дополнительного входного параметра при оценке доз на органы использовался эффективный диаметр частей тела пациента. В частности, для исследований головы и шеи был выбран эталонный диаметр 18 см, а для туловища использовалось значение диаметра 29 см и 28 см для мужчин и женщин соответственно [18]. Величина накопленной дозы на орган в результате всех исследований каждого пациента $D(o)_{cum}$ вычислялась по формуле:

$$D(o)_{cum} = \sum_{i=1} D_i \,, \qquad (1)$$

где $D(o)_{cum}$ – величина накопленной поглощённой органной дозы на орган за все исследования,
D_i – доза на орган за каждое i-ое исследование.

Для лиц, имевших в течение периода наблюдения единственный эпизод диагностического облучения при КТ, доза облучения $D(o)_{cum}$ считалась равной годовой дозе облучения. Полученное значение годовой поглощённой дозы облучения пациента сравнивалось с допустимыми пределами индивидуальных доз облучения органов и тканей населения и персонала, приведёнными в Публикации 103 МКРЗ [19].

Для оценки дозы производственного облучения была произведена идентификация пациентов исследуемой группы в регистре персонала основных производств ПО «Маяк» [20]. Источником информации о дозах производственного облучения для идентифицированных пациентов являлась база данных дозиметрической системы «Доза-2013» [21]. Методика реконструкции дозы внешнего и внутреннего облучения персонала описана в публикациях [22, 23].

Статистический анализ данных был выполнен с использованием статистического пакета Stata версии 12.0 [24]. Для средних величин указывалась стандартная погрешность среднего (s.e.):

$$s.e. = \frac{s_x}{\sqrt{n}} \qquad (2)$$

где n – объём выборки, s_x – стандартное отклонение выборочного среднего, рассчитанное по формуле:

$$s_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - M)^2}{n-1}} \,, \qquad (3)$$

где $\sum_{i=1}^{n}(x_i - M)^2$ – дисперсия, x_i – значение каждого измерения, M – среднее арифметическое измеренных значений.

Для сравнительной оценки нормально распределённых величин (n>100) использовалось среднее значение и границы 95 % доверительного интервала (ДИ 95 %). Для обработки данных малых выборок (n<100) с учётом характера распределения величины поглощённой дозы, отличного от нормального, использовались непараметрические оценки – медиана, интерквартильные интервалы, максимальное и минимальное значения.

Сравнение полученных величин поглощённой дозы от различных источников облучения было выполнено с учётом интервала времени накопления дозы. Среднее значение величины поглощённой дозы внешнего производственного облучения ($\bar{x}$) для работников ПО «Маяк» вычислялось с учётом длительности профессионального маршрута. Для лиц, находившихся в контакте с производственным облучением в течение нескольких последовательных лет работы на радиационно-опасном производстве, нормированная величина суммарной дозы, поглощённой в данном органе/ткани $D(o)_t$, вычислялась согласно формуле:

$$D(o)_t = \frac{\sum_{i=1}^{n} D(o)_i}{t_n - t_1}, \quad (4)$$

где $D(o)_i$ – величина поглощённой органной дозы для каждого i-ого года профессионального облучения, t_n – дата последнего эпизода облучения, t_1 – дата первого эпизода облучения.

Результаты

Дозы облучения пациентов при компьютерной томографии

Реконструированные значения поглощённых доз в результате проведённых КТ-исследований пациентов, выполненных с использованием сканера Somatom Spirit, представлены табл. 1–4.

Таблица 1

Распределение поглощённой дозы (мГр) на органы и ткани пациентов при однократном исследовании головного мозга (*n*=125)

Distribution of absorbed organ doses of patients (mGy) due to single head CT (*n*=125)

Орган	Сред. зн.	Стд. откл.	Мин.	25 %	Медиана	75 %	Макс.
Красный костный мозг	1,81	0,02	0,18	1,67	1,80	1,97	2,32
Кости	5,48	0,07	0,55	5,08	5,48	5,99	7,04
Кожа	1,64	0,02	0,16	1,51	1,73	1,79	2,10
Головной мозг	24,53	0,35	2,46	22,76	24,54	26,86	31,56
Хрусталик	27,65	0,39	2,77	25,66	27,67	30,28	35,59
Глотка и гортань	0,86	0,01	0,09	0,79	0,85	0,93	1,1
Щитовидная железа	0,63	0,01	0,06	0,58	0,63	0,68	1,3
Трахея и бронхи	0,74	0,01	0,07	0,67	0,73	0,79	1,79
Пищевод	0,57	0,01	0,06	0,51	0,55	0,61	1,95
Лёгкие	0,73	0,01	0,07	0,67	0,72	0,79	2,15
Вилочковая железа	0,39	0,01	0,04	0,35	0,38	0,41	1,57
Молочные железы	0,61	0,01	0,06	0,56	0,60	0,66	1,37
Сердце	0,39	0,02	0,04	0,35	0,38	0,41	2,34
Печень	0,38	0,03	0,04	0,33	0,36	0,39	3,53
Желудок	0,33	0,03	0,03	0,28	0,30	0,33	3,40
Селезёнка	0,48	0,03	0,05	0,42	0,45	0,50	3,50
Толстая кишка	0,17	0,01	0,02	0,15	0,16	0,18	1,59
Надпочечники	0,20	0,02	0,02	0,16	0,17	0,19	2,74
Поджелудочная железа	0,18	0,02	0,02	0,15	0,16	0,18	2,93
Тонкая кишка	0,14	0,01	0,01	0,11	0,12	0,13	1,89
Почки	0,17	0,02	0,01	0,13	0,15	0,16	2,73
Желчный пузырь	0,16	0,03	0,01	0,13	0,14	0,15	3,40
Яичники	0,03	0,003	0,003	0,02	0,02	0,03	0,22
Матка	0,03	0,003	0,003	0,02	0,03	0,03	0,21
Влагалище	0,02	0,002	0,002	0,02	0,02	0,02	0,13
Мочевой пузырь	0,02	0,01	0,0	0,02	0,02	0,02	0,16
Предстательная железа	0,03	0,002	0,02	0,03	0,03	0,03	0,11
Семенники	0,06	0,001	0,04	0,05	0,06	0,06	0,07
ЭД, мЗв	0,97	0,17	0,10	0,89	0,95	1,04	1,92

Таблица 2

Распределение поглощённой дозы (мГр) на органы и ткани при однократном исследовании грудной клетки (*n*=69)

Distribution of absorbed organ doses of patients (mGy) due to single chest CT (*n*=69)

Орган	Сред. зн.	Стд. откл.	Мин.	25 %	Медиана	75 %	Макс.
Красный костный мозг	1,62	0,06	0,45	1,29	1,62	1,95	2,54
Кости	2,76	1,01	0,77	2,20	2,77	3,32	4,33
Кожа	1,03	0,04	0,29	0,82	1,04	1,25	1,63
Головной мозг	0,08	0,003	0,02	0,06	0,08	0,10	0,13
Хрусталик	0,06	0,002	0,02	0,05	0,06	0,07	0,10
Глотка и гортань	0,99	0,03	0,28	0,77	1,00	1,21	1,58
Щитовидная железа	3,58	0,12	1,00	2,87	3,57	4,28	5,59
Трахея и бронхи	5,21	0,18	1,45	4,16	5,21	6,26	8,18
Пищевод	4,78	0,17	1,33	3,84	4,77	5,73	7,48
Лёгкие	5,07	0,18	1,41	4,02	5,11	6,13	8,01
Вилочковая железа	5,37	0,19	1,49	4,26	5,41	6,49	8,48
Молочные железы	4,12	0,14	1,15	3,25	4,18	5,01	6,55
Сердце	4,72	0,16	1,31	3,73	4,77	5,72	7,47
Печень	2,31	0,08	0,64	1,81	2,35	2,82	3,68
Желудок	2,29	0,08	0,64	1,77	2,31	2,82	3,68
Селезёнка	2,28	0,08	0,63	1,80	2,31	2,78	3,63
Толстая кишка	0,23	0,001	0,07	0,18	0,24	0,29	0,39
Надпочечники	1,42	0,05	0,40	1,15	1,41	1,68	2,19
Поджелудочная железа	1,21	0,04	0,34	0,96	1,22	1,47	1,92
Тонкая кишка	0,29	0,01	0,08	0,23	0,30	0,36	0,47
Почки	0,67	0,02	0,19	0,54	0,66	0,79	1,03
Желчный пузырь	0,63	0,02	0,18	0,49	0,65	0,79	1,04
Яичники	0,01	0,001	0,004	0,01	0,01	0,01	0,02
Матка	0,01	0,001	0,003	0,008	0,01	0,01	0,02
Влагалище	0,004	2×10^{-4}	0,001	0,003	0,004	0,005	0,006
Мочевой пузырь	0,006	2×10^{-4}	0,002	0,005	0,006	0,007	0,01
Предстательная железа	0,004	2×10^{-4}	0,001	0,003	0,004	0,005	0,007
Семенники	0,001	4×10^{-5}	2×10^{-4}	6×10^{-4}	8×10^{-4}	0,001	0,001
ЭД, мЗв	2,3	0,66	0,64	1,82	2,32	2,79	3,64

Таблица 3

Распределение поглощённой дозы (мГр) на органы и ткани при однократном исследовании брюшной полости и малого таза (*n*=125)

Distribution of absorbed organ doses of patients (mGy) due to single abdominal CT (*n*=125)

Орган	Сред. зн.	Стд. откл..	Мин.	25 %	Медиана	75 %	Макс.
1	2	3	4	5	6	7	8
Красный костный мозг	1,49	0,06	0,48	1,14	1,18	1,77	3,14
Кости	2,07	0,09	0,66	1,56	1,61	2,42	4,29
Кожа	1,06	0,05	0,34	0,82	0,83	1,25	2,21
Головной мозг	0,005	2×10^{-4}	2×10^{-4}	0,004	0,004	0,006	0,01
Хрусталик	0,01	2×10^{-4}	2×10^{-4}	0,004	0,004	0,006	0,01

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8
Глотка и гортань	0,07	0,003	2×10^{-4}	0,05	0,06	0,08	0,15
Щитовидная железа	0,14	0,007	3×10^{-4}	0,11	0,12	0,16	0,31
Трахея и бронхи	1,05	0,05	0,02	0,86	0,87	1,20	2,31
Пищевод	1,98	0,09	0,03	1,62	1,63	2,25	4,34
Лёгкие	2,15	0,1	0,03	1,76	1,78	2,44	4,73
Вилочковая железа	0,73	0,04	0,01	0,60	0,60	0,83	1,60
Молочные железы	0,66	0,03	0,01	0,53	0,55	0,76	1,46
Сердце	3,29	0,16	0,04	2,66	2,74	3,70	7,28
Печень	7,82	0,38	0,25	6,25	6,57	8,67	17,47
Желудок	7,52	0,36	0,21	5,99	6,34	8,31	16,87
Селезёнка	7,65	0,37	0,19	6,14	6,41	8,52	17,04
Толстая кишка	3,95	0,17	1,28	3,03	3,16	4,43	8,39
Надпочечники	6,38	0,31	0,30	5,09	5,36	7,07	14,26
Поджелудочная железа	6,98	0,33	0,39	5,54	5,89	7,69	15,66
Тонкая кишка	4,75	0,21	1,58	3,69	3,89	5,12	10,34
Почки	6,78	0,32	0,75	5,36	5,72	7,44	15,20
Желчный пузырь	8,55	0,41	0,57	6,84	7,16	9,49	19,05
Яичники	0,57	0,17	0,09	0,21	0,21	0,36	7,54
Матка	0,55	0,19	0,07	0,17	0,17	0,29	8,27
Влагалище	0,36	0,16	0,02	0,06	0,06	0,10	6,87
Мочевой пузырь	0,41	0,2	0,04	0,09	0,10	0,15	8,40
Предстательная железа	0,27	0,14	0,03	0,05	0,05	0,07	6,91
Семенники	0,13	0,08	0,01	0,01	0,01	0,01	3,93
ЭД, мЗв	2,82	1,40	0,94	2,21	2,32	3,06	6,16

Таблица 4

Характеристика накопленной поглощённой дозы (мГр) пациентов, обследованных при помощи КТ, в распределении по органам и тканям (все исследования, за исключением области коленного сустава, *n*=208)

Distribution of cumulative absorbed organ dose of patients underwent CT, mGy (all protocols but knee, *n*=208)

Орган	Сред. зн.	Стд. откл.	Мин.	25 %	Медиана	75 %	Макс.
1	2	3	4	5	6	7	8
Красный костный мозг	2,56	0,10	0,22	1,69	1,95	3,06	7,95
Кости	5,55	0,21	0,62	3,73	5,15	6,10	18,40
Кожа	1,99	0,07	0,19	1,43	1,66	2,19	6,10
Головной мозг	14,76	1,16	3×10^{-4}	0,05	8,88	24,73	82,42
Хрусталик	16,64	1,31	2×10^{-4}	0,04	10,32	27,88	92,93
Глотка и гортань	1,46	1,16	0,002	0,60	0,86	1,23	20,47
Щитовидная железа	2,14	0,26	0,003	0,52	0,64	2,89	38,43
Трахея и бронхи	2,93	0,28	0,02	0,73	1,37	3,57	26,15
Пищевод	3,18	0,27	0,04	0,55	1,27	4,36	20,69
Лёгкие	3,50	0,28	0,04	0,72	1,75	4,75	22,14
Вилочковая железа	2,58	0,30	0,01	0,38	0,83	2,67	30,99

Окончание таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8
Молочные железы	2,24	0,22	0,01	0,60	1,07	2,42	20,49
Сердце	3,80	0,31	0,05	0,38	0,94	6,24	20,66
Печень	5,69	0,58	0,15	0,36	0,88	9,23	34,48
Желудок	5,47	0,56	0,13	0,30	0,75	8,99	33,29
Селезёнка	5,64	0,56	0,15	0,45	1,07	9,15	33,62
Толстая кишка	2,56	0,28	0,05	0,16	0,25	4,50	16,26
Надпочечники	4,41	0,47	0,08	0,18	0,43	6,98	28,14
Поджелудочная железа	4,71	0,52	0,11	0,16	0,49	7,65	30,92
Тонкая кишка	3,04	0,35	0,08	0,12	0,27	5,30	20,41
Почки	4,39	0,50	0,08	0,15	0,40	7,42	30,0
Желчный пузырь	5,46	0,64	0,09	0,14	0,42	9,34	37,61
Яичники	0,33	0,10	0,01	0,02	0,03	0,30	8,11
Матка	0,32	0,11	0,01	0,02	0,03	0,24	8,72
Влагалище	0,21	0,09	2×10^{-4}	0,02	0,02	0,08	7,02
Мочевой пузырь	0,26	0,08	0,004	0,02	0,02	0,14	8,66
Предстательная железа	0,20	0,10	0,003	0,02	0,03	0,10	6,91
Семенники	0,12	0,05	6×10^{-4}	0,01	0,04	0,06	3,93
ЭД, мЗв	1,92	0,07	0,1	0,96	1,60	2,32	6,16

Распределение значений накопленной поглощённой дозы от КТ (мГр) в органах и тканях пациентов по квартильным интервалам (минимум, 25 %, 75 %, максимум) представлено на рис. 2.

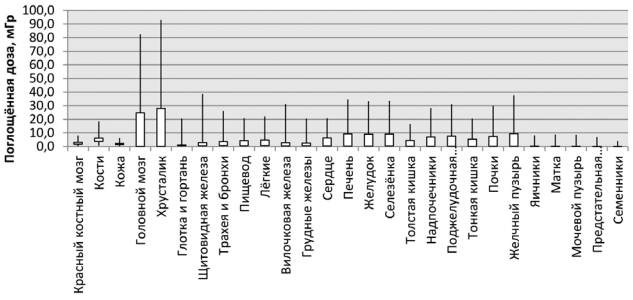


Рис. 2. Распределение значений накопленной поглощённой дозы за счёт КТ (мГр) в органах и тканях (все исследования, за исключением области коленного сустава, *n*=208)

Fig. 2. Distribution of absorbed CT dose by organs and tissues resulted from all CT examinations, except knee (*n*=208)

Наибольшей лучевой нагрузке при КТ-исследованиях пациентов изучаемой группы подвергался хрусталик глаза (средняя поглощённая доза 16,6 ± 1,3 мГр) и головной мозг (14,8 ± 1,2 мГр). Наибольшей величины доза облучения хрусталика и головного мозга достигала при исследованиях головы (27,7 и 24,6 мГр, соответственно). При этом, максимальная доза в хрусталике достигала значений свыше 90 мГр, а в головном мозге – свыше 80 мГр. В несколько меньшей дозе (среднее значение до 6 мГр), облучались органы брюшной полости – печень и желчный пузырь, желудок и селезёнка, а также костная поверхность (5,6 мГр).

При исследовании области грудной клетки наибольшему облучению подвергались трахея, бронхи, лёгкое и тимус (средняя величина накопленной дозы более 5 мГр). Среднее значение накопленной поглощённой дозы рентгеновского излучения при исследовании области грудной клетки (лёгкие, сердце, вилочковая железа, пищевод, трахея, бронхи, и молочные железы) составило 3,0±0,6 мГр, а при исследовании органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, селезёнка, желудок, поджелудочная железа, почки и надпочечники, тонкая и толстая кишка) 4,5±1,1 мГр.

Для области малого таза (матка, яичники, влагалище, предстательная железа и семенники) среднее значение поглощённой дозы на орган составило 0,12±0,06 мГр, при этом средняя доза облучения органов женской репродуктивной системы была выше дозы облучения органов мужской репродуктивной системы.

Доза производственного облучения

Таблица 5

Распределение суммарной поглощённой дозы (мГр) производственного внешнего гамма-излучения персонала ПО «Маяк», обследованного при помощи КТ (*n*=24)

Distribution of cumulative absorbed organ doses (mGy) due to occupational exposure to external gamma radiation of nuclear workers examined using CT (*n*=24)

Орган	Сред. зн.	Стд. откл.	Мин.	25 %	Медиана	75 %	Макс.
Головной мозг	163,1	46,4	0,9	39,0	96,1	113,3	1017,5
Кости	202,1	55,2	1,5	59,3	114,7	147,7	1243,4
Молочные железы	46,0	25,3	4,7	45,5	86,3	191,6	581,1
Пищевод	142,7	38,4	1,0	34,5	83,8	156,9	828,6
Почки	137,8	40,2	0,7	31,6	74,1	134,2	884,8
Печень	165,1	42,3	1,4	42,2	96,0	211,6	897,0
Желчный пузырь	166,5	41,3	1,6	42,9	100,9	235,1	849,9
Лёгкое	171,9	45,3	1,3	43,8	100,6	204,5	975,7
Желудок	174,3	44,1	1,6	45,5	105,7	237,6	929,9
Красный костный мозг	146,0	40,4	0,9	35,7	86,0	156,9	880,8
Кожа	187,9	52,3	1,2	47,5	109,6	197,9	1152,1
Ободочная кишка	149,8	37,9	1,3	37,4	87,6	194,2	792,7
Тонкая кишка	151,0	37,9	1,4	38,1	89,7	201,0	790,3
Толстая кишка	156,5	39,4	1,4	39,8	94,1	209,8	821,1
Щитовидная железа	195,6	48,6	1,9	50,5	121,4	270,8	1006,4
Матка	117,2	54,7	3,7	31,1	65,8	138,7	430,7
Семенники	206,5	61,7	1,8	42,5	116,2	303,8	997,5
Яичники	118,9	55,8	3,5	32,1	65,0	143,8	438,8

Распределение значений накопленной поглощённой дозы от внешнего производственного гамма-излучения (мГр) в органах и тканях по квартильным интервалам (минимум, 25 %, 75 %, максимум) представлено на рис. 3.

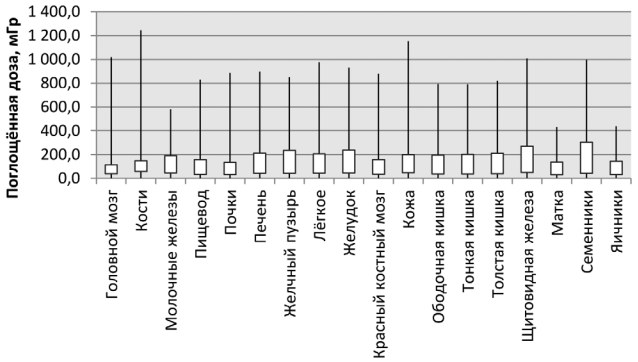


Рис. 3. Распределение значений накопленной поглощённой дозы внешнего гамма излучения (мГр) в органах и тканях персонала (*n*=24)

Fig. 3. Distribution of absorbed dose by organs and tissues resulted from occupational external gamma exposure (*n*=24)

Таблица 6

Распределение суммарной поглощённой дозы (мГр) производственного внутреннего альфа-облучения у персонала ПО «Маяк», обследованного при помощи КТ (*n*=16)

Distribution of cumulative absorbed organ doses (mGy) due to occupational exposure to internal alpha radiation of nuclear workers examined using CT (*n*=16)

Орган	Сред. зн.	Стд. откл.	Мин.	25 %	Медиана	75 %	Макс.
Лёгкое	24,1	10,6	0,04	2,0	8,2	22,4	147,5
Печень	19,4	9,4	0,05	1,1	3,4	20,5	147,6
Поверхность кости	78,1	37,9	0,2	4,3	12,8	80,9	590,4
Красный костный мозг	3,9	1,9	0,01	0,3	0,8	4,1	29,8
Гонады	0,8	0,4	0,002	0,01	0,2	0,8	6,9
Почки	0,4	0,2	0,001	0,02	0,07	0,4	3,1
Мочевой пузырь	0,1	0,06	3×10^{-4}	0,006	0,02	0,1	0,9
Желудок	0,1	0,06	3×10^{-4}	0,006	0,02	0,1	0,9
Тонкая кишка	0,1	0,06	3×10^{-4}	0,006	0,02	0,1	0,9
Нижний отдел ободочной кишки	0,1	0,06	4×10^{-4}	0,006	0,02	0,1	1,0
Мышцы	0,1	0,06	3×10^{-4}	0,007	0,02	0,1	0,9

Сравнение доз диагностического и производственного облучения

Сравнительная характеристика суммарной поглощённой дозы диагностического облучения и производственного внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения у работников ПО Маяк, имеющих ненулевые дозы производственного облучения, представлено в табл. 7.

Таблица 7

Сравнительная характеристика суммарной поглощённой дозы диагностического облучения при компьютерной томографии и производственного внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения у работников ПО Маяк, обследованных при помощи КТ (*n*=24)

Comparison of cumulative absorbed organ dose resulted from CT examinations and external gamma- and internal radiation resulted from occupational exposure (*n*=24)

Орган	Медиана OD КТ (мин-макс), мГр	Медиана OD ɤ (мин; макс), мГр	Медиана OD α (мин; макс), мГр
1	2	3	4
Костный мозг	2,35 (0,22; 7,95)	85,99 (0,89; 880,8)	0,82 (0,01; 29,8)
Кости	5,41 (0,62; 13,9)	114,73 (1,5; 1243,4)	12,8 (0,2; 590,4)
Кожа	1,82 (0,19; 5,84)	109,59 (1,2; 1152,1)	–

Окончание таблицы 7

Головной мозг	11,47 (4×10^{-3}; 61,83)	96,06 (0,91; 1017,5)	–
1	2	3	4
Щитовидная железа	0,64 (0,11; 6,74)	121,43 (1,86; 1006,4)	–
Пищевод	1,37 (0,16; 12,67)	83,81 (0,97; 828,57)	–
Лёгкие	1,75 (0,29; 13,74)	100,56 (1,32; 975,74)	8,16 (0,04; 147,51)
Молочные железы	0,60 (0,31; 5,93)	86,33 (4,69; 581,08)	–
Желудок	0,75 (0,13; 32,38)	105,66 (1,64; 929,93)	0,02 (3×10^{-4}; 0,89)
Печень	0,88 (0,15; 33,80)	96,03 (1,41; 896,98)	3,37 (0,05; 147,62)
Желчный пузырь	0,33 (0,12; 37,0)	100,91 (1,62; 849,95)	–
Тонкая кишка	0,29 (0,09; 19,96)	89,72 (1,35; 790,29)	0,02 (3×10^{-4}; 0,89)
Толстая кишка	0,37 (0,05; 16,39)	94,12 (1,42; 821,06)	0,02 (4×10^{-4}; 0,95)
Почки	0,36 (0,08; 28,98)	74,11 (0,72; 884,76)	0,07 (0,001; 3,07)
Матка	0,02 (0,005; 0,34)	65,83 (3,65; 430,74)	–
Яичники	0,02 (0,008; 0,42)	65,02 (3,51; 438,81)	–
Семенники	0,06 (8×10^{-4}; 3,21)	116,24 (1,83; 997,49)	–

Величина накопленной дозы производственного облучения работника (за исключением дозы на гонады) за весь период производственной деятельности была в среднем в 136 (8,4; 309,4) раз выше дозы в результате проведения компьютерной томографии. Характеристика периода наблюдения, за который была накоплена доза диагностического и производственного облучения пациентов исследуемой группы, представлен в табл. 8.

Таблица 8

Сравнительная характеристика интервала времени, в течение которого была накоплена доза диагностического и производственного облучения

Period of dose accumulation of CT examinations and occupational exposure

Источник излучения	*t*, лет	Стд. откл.	Мин.	25 %	Медиана	75 %	Макс.
Рентгеновское КТ	6,5	0,15	0	6,0	7,0	8,0	9,0
Производственное γ	22,0	2,73	1,0	10,0	26,0	29,0	46,0
Производственное α	39,6	2,19	28,0	34,5	36,0	47,0	58,0

Данные, приведённые в табл. 8, свидетельствуют о различных интервалах времени накопления доз диагностического и производственного облучения работников ПО «Маяк». Для производственного внешнего излучения средняя длительность профессионального маршрута работников в наблюдаемой группе составляет 22 года, тогда как для диагностического облучения при КТ в исследуемой группе данный период составляет в среднем 6,5 лет, что объясняется сравнительно недавним появлением компьютерной томографии в медицинских учреждениях Челябинской области. При этом для 24 пациентов, являвшихся работниками ПО «Маяк», в 22 случаях в течение периода наблюдения проведено единственное КТ-исследование, и только в 2 случаях проводились повторные исследования, что характеризует преимущественно сценарий острого облучения.

Сравнение значений медианы суммарной поглощённой дозы, полученной в результате проведения компьютерной томографии, и дозы производственного внешнего гамма-излучения персонала ПО «Маяк», нормализованной к периоду 1 год, а также годовой КТ-эквивалент внешнего гамма-облучения персонала представлены в табл. 9:

Таблица 9

Сравнение медиан суммарной поглощённой дозы в результате проведения компьютерной томографии, и дозы производственного внешнего гамма-излучения персонала ПО «Маяк», нормализованной к 1 году, и КТ-эквивалент внешнего гамма облучения за год

Comparison of median cumulative absorbed organ dose received from CT and external gamma-radiation of occupationally exposed Mayak workers normalized per 1 year, and annual CT equivalent of external gamma exposure

Орган	КТ, мГр	Внешнее γ, мГр в год	КТ-эквивалент γ
Красный костный мозг	2,35	3,67	0,64
Кости	5,41	4,95	1,09
Кожа	1,82	4,75	0,38
Головной мозг	11,47	4,07	2,82
Щитовидная железа	0,64	4,44	0,14
Пищевод	1,37	3,55	0,39
Лёгкие	1,75	4,13	0,42
Молочные железы	0,6	3,86	0,16
Желудок	0,75	3,95	0,19
Печень	0,88	3,83	0,23
Желчный пузырь	0,33	3,77	0,09
Тонкая кишка	0,29	3,50	0,08
Толстая кишка	0,37	3,47	0,11
Почки	0,36	3,24	0,11
Матка	0,02	3,03	0,01
Яичники	0,02	2,92	0,01
Семенники	0,06	4,84	0,01

Обсуждение

Сравнение поглощённых доз на органы и ткани при воздействии рентгеновского диагностического излучения при компьютерной томографии, и производственного излучения возможно с учётом неопределённостей в их оценке [21–23]. Основным источником неопределённости при реконструкции поглощённой дозы облучения при компьютерной томографии ретроспективным методом является ограниченная доступность данных антропометрии пациентов, вследствие чего, как показано в публикации [25], полученные оценки доз для сканеров Siemens могут отличаться от фактических значений на величину порядка 20 %. Дополнительным источником неопределённости при оценке дозы облучения пациента является использование косвенного метода дозиметрии с использованием антропоморфных фантомов, которые являются обобщённой моделью, основанной на реальных характеристиках обследуемых пациентов [18].

Значительный разброс значений поглощённой дозы от её средней величины обусловлен характером распределения, отличного от нормального, что при небольшом количестве наблюдений представляет определённые трудности для однопараметрического анализа. Допустимой альтернативой для сравнения двух различных дозовых распределений является использование медианы дозы и интерквартильных значений.

В случаях хронического радиационного воздействия, состоящего из многочисленных эпизодов облучения, характерных для производственной деятельности пер-

сонала предприятий ядерно-промышленного комплекса, ключевое значение имеет темп накопления дозы. Ввиду отсутствия данных о дозиметрии каждого эпизода производственного облучения в течение года в отдельности, минимальным периодом для сравнения дозы облучения выбран период 1 год. Ввиду продолжительного времени профессиональной деятельности работников (табл.8), накопленная за период трудового стажа доза производственного облучения могла достигать значительных величин (1 Гр и более).

В противоположность этому, сценарий острого однократного облучения в относительно небольших дозах при компьютерной томографии для исследуемой группы был зафиксирован в большинстве случаев 88,2 % [16], что свидетельствует о существенных различиях в мощности дозы производственного и диагностического облучения.

Полученные оценки поглощённой дозы при проведении КТ свидетельствуют о неравномерной лучевой нагрузке со значительным (до 30 мГр) уровнем облучения головного мозга и хрусталика глаза. Согласно действующим Нормам радиационной безопасности, «При хроническом облучении в течение жизни защитные мероприятия становятся обязательными, если годовые поглощенные дозы превышают значения, приведенные в таблице 6.2. Превышение этих доз приводит к серьезным детерминированным эффектам». Средняя величина поглощённой дозы в хрусталике глаза при различных протоколах КТ-исследований (табл.4) сопоставима с результатами других измерений [26] и находится ниже установленного уровня вмешательства, который составляет 0,1 Гр в год [27]. Поскольку полученное значение дозы находится в пределах установленных норм, среди пациентов исследуемой группы развитие детерминированных эффектов (в частности, лучевой катаракты) маловероятно.

При этом, согласно публикации 103 МКРЗ [19], полученное значение поглощённой дозы в хрусталике глаза превышает допустимый предел эквивалентной дозы, установленный на уровне 15 мЗв для населения. С учётом этого, необходимо осуществлять наблюдение за пациентами, прошедшими компьютерно-томографические исследования, в целях оценки возможной реализации стохастических эффектов, в частности, злокачественных новообразований [28]. С учётом того, что нервная система является одной из наиболее устойчивых тканей к воздействию ионизирующего излучения, реализация таких эффектов представляется достаточно редким событием, что требует увеличения базы исследования для достижения достаточной мощности статистических критериев их оценки.

Одним из способов решения данной проблемы является проведение масштабных когортных исследований отдалённых последствий воздействия ионизирующего излучения, как это было показано в работе [29], где было выявлено 285 избыточных случаев злокачественных новообразований центральной нервной системы среди 105 444 лиц с ненулевыми дозами облучения головного мозга от внешнего гамма-нейтронного излучения при периоде наблюдения более 60 лет. Значительным информационным ресурсом для проведения такого исследования в России располагает база данных «Регистр КТ» [30], которая является результатом проведения уникального многоцентрового эпидемиологического исследования по оценке радиогенного риска при диагностическом облучении в результате проведения компьютерной томографии, для которого настоящее исследование предоставляет дополнительный кластер данных [31].

Заключение

В исследовании проведена сравнительная оценка поглощённых доз на органы и ткани от различных источников радиационного воздействия: как рентгеновского диагностического излучения при компьютерной томографии, так и производственного внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения персонала ПО «Маяк». Согласно полученным результатам, максимальное значение поглощённой дозы в органах и тканях в результате проведения КТ не превышало 100 мГр, а её средняя величина при всех типах исследований не превышала 50 мГр. При этом накопленная за весь период производственной деятельности поглощённая доза производственного внешнего гамма облучения была в среднем в 136 раз выше величины накопленной дозы, полученной работником в результате проведения одного КТ-исследования, тогда как годовые эквиваленты отличались в 6 раз.

Величины поглощённых доз в различных органах и тканях при КТ-исследованиях значительно варьируют в зависимости от исследуемой области, что говорит о необходимости выделения критических органов при типовых протоколах исследования, таких как головной мозг и хрусталик глаза при исследовании области головы, лёгкие, трахея и бронхи при исследовании грудной клетки, и желудок и органы гепатобилиарной системы при исследовании брюшной полости, в целях обеспечения радиационной защиты пациентов.

Полученные значения КТ-эквивалента годовой дозы для внешнего гамма-излучения у работников ПО «Маяк» свидетельствуют о необходимости учёта эпизодов радиационного воздействия при проведении рентгенодиагностических процедур методом компьютерной томографии у персонала ядерно-промышленного комплекса. В связи с отсутствием ограничений по дозе облучения для медицинских диагностических процедур, данная категория лиц нуждается в особо тщательном наблюдении, поскольку с увеличением совокупной дозы облучения от производственных и диагностических источников, вероятность реализации отдалённых канцерогенных эффектов у лиц данной группы возрастает.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллективу отделения компьютерной томографии ГБУЗ «Районная больница г. Касли» за помощь в проведении исследования. Особую благодарность авторы выражают старшему научному сотруднику ФГБУН ЮУрИБФ, заведующему лабораторией радиационной защиты, к.б.н. Вадиму Владимировичу Востротину, за помощь в обсуждении результатов исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 102. Managing Patient Dose in Multi-Detector Computed Tomography (MDCT) // Ann. ICRP. 2007. V.37, No. 1. P. 1-79.
2. Барковский А.Н., Братилова А.А., Кормановская Т.А., Ахматдинов Р.Р. Динамика доз облучения населения Российской Федерации за период с 2003 по 2018 г. // Радиационная гигиена. 2020. Т.12, № 4. С. 96-122.
3. Дружинина П.С., Чипига Л.А., Рыжов С.А., Водоватов А.В., Беркович Г.В., Смирнов А.В., Ярына Д.В., Ермолина Е.П., Дружинина Ю.В. Современные подходы к обеспечению качества диагностики в компьютерной томографии // Радиационная гигиена. 2021. Т.14, № 1. С. 17-33. https://doi.org/10.21514/1998-426X-2021-14-1-17-33.
4. Заполнение форм федерального государственного статистического наблюдения № 3-ДОЗ: Методические рекомендации по обеспечению радиационной безопасности. Утверждены Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 16.02.2007 г. № 0100/1659-07-26.
5. Rühm W., Harrison R.M. High CT Doses Return to the Agenda // Radiation and Environmental Biophysics. 2020;59:3-7. DOI: 10.1007/s00411-019-00827-9.
6. Chipiga L., Bernhardsson C. Patient Doses in Computed Tomography Examinations in Two Regions of the Russian Federation // Rad. Prot. Dosim. 2016. V.169, No. 1-4. P. 240-244.
7. Brambilla M., Vassileva J., Kuchcinska A., Rehani M.M. Multinational Data on Cumulative Radiation Exposure of Patients from Recurrent Radiological Procedures: Call for Action // European Radiology. 2020. V.30, No. 5. P. 2493-2501. https://doi.org/10.1007/s00330-019-06528-7.
8. National Research Council (US), Board on Radiation Effects Research. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, Phase I, Letter Report (1998). Washington: National Academies Press (US), 1998.
9. National Research Council. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, Phase II. Washington: National Academies Press (US), 2006.
10. Shao Yu-H., Tsai K., Kim S., Yu J., Demissie K. Exposure to Tomographic Scans and Cancer Risks // JNCI Cancer Spectrum. 2020. V.4. No. 1. P. pkz072. doi.org/10.1093/jncics/pkz072.
11. Mattsson S. Need for Individual Cancer Risk Estimates in X-Ray and Nuclear Medicine Imaging // Radiation Protection Dosimetry. 2016. V.169, No. 1-4. P. 1-6. doi:10.1093/rpd/ncw034.
12. Голиков В.Ю., Водоватов А.В., Чипига Л.А., Шацкий И.Г. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении медицинских исследований в Российской Федерации // Радиационная гигиена. 2021. Т.14, № 3. С. 56-68.
13. Осипов М.В., Важенин А.В., Доможирова А.С., Чернова О.Н., Аксенова И.А. Компьютерная томография как фактор риска у онкологических пациентов при наличии профессионального облучения // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019. Т.9, № 1. С. 142-147.
14. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid Cancer Incidence other than Lung, Liver and Bone in Mayak Workers: 1948-2004 // Br. J. Cancer. 2013. V.109, No. 7. P. 1989-96. doi: 10.1038/bjc.2013.543.
15. Fisher D.R., Fahey F.H. Appropriate Use of Effective Dose in Radiation Protection and Risk Assessment // Health Phys. 2017. V.113, No. 2. P. 102-109. doi: 10.1097/HP.0000000000000674.
16. Осипов М.В., Шкаредных В.Ю., Логинов В.С., Мельников В.В., Дружинина П.С., Сокольников М.Э. Ретроспективный анализ онкологической заболеваемости пациентов после проведения компьютерной томографии // Радиационная гигиена. 2021. Т.14, № 3. С. 80-90. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-80-90.
17. Lee C., Kim K.P., Bolch W.E., Moroz B.E., Folio L. NCICT: a Computational Solution to Estimate Organ Doses for Pediatric and Adult Patients Undergoing CT Scans // Journal of Radiological Protection. 2015. V.35, No. 4. P. 891-909. doi:10.1088/0952-4746/35/4/891.
18. Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V. Characteristics of the Cohort of Workers at the Mayak Nuclear Complex // Radiation Research. 1999. V.152, No. 4. P. 352-363.
19. Vostrotin V., Birchall A., Zhdanov A., Puncher M., Efimov A., Napier B., et al. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): Internal Dosimetry Results // Radiation Protection Dosimetry. 2017. V.176, No. 1-2. P. 190-201. doi:10.1093/rpd/ncw268.
20. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C., Fix J.J., Eckerman K., Choe D.O., et al. Mayak Worker Dosimetry Study: an Overview // Health Phys. 2007. No. 93. P. 190–206.
21. Stata, Stata Statistical Software: Release 7.0, Stata Corporation. College Station, 2001.
22. Birchall A., Puncher M., Harrison J., Riddell A., Bailey M.R., Khokryakov V., Romanov S. Plutonium Worker Dosimetry // Radiat. Environ. Biophys. 2010. V.49, No. 2. P. 203–212.
23. Sahbaee P.W., Segars P., Samei E. Patient-Based Estimation of Organ Dose for a Population of 58 Adult Patients Across 13 Protocol Categories // Medical Physics. 2014. V.41, No. 7. P. 072104. https://doi.org/10.1118/1.4883778.
24. Lee C., Lodwick D., Hurtado J., Pafundi D., Williams J.L., Bolch W.E. The UF Family of Reference Hybrid Phantoms for Computational Radiation Dosimetry // Physics in Medicine and Biology. 2010. V.55, No. 2. P. 339-363.
25. Hardy A.J., Bostani M., Kim G.H.J., Cagnon C.H., Zankl M.A., McNitt-Gray M. Evaluating Size-Specific Dose Estimate (SSDE) as an Estimate of Organ Doses from Routine CT Exams Derived from Monte Carlo Simulations // Med. Phys. 2021. V.48, No. 10. P. 6160-6173. doi: 10.1002/mp.15128.
26. СанПин 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ(99/2009). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
27. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // Annals of the ICRP. 2007. V.37, No. 2-4. 332 p.
28. Nikupaavo U., Kaasalainen T., Reijonen V., Ahonen S.M., Kortesniemi M. Lens Dose in Routine Head CT: Comparison of Different Optimization Methods with Anthropomorphic Phantoms // Am. J. Roentgenol. 2015. V.204, No. 1. P. 117-123. doi: 10.2214/AJR.14.12763.
29. Poon R., Badawy M.K. Radiation Dose and Risk to the Lens of the Eye During CT Examinations of the Brain // Med. Imaging. Radiat Oncol. 2019. V.63, No. 6. P. 786-794. doi: 10.1111/1754-9485.12950.
30. Brenner A.V., Sugiyama H., Preston D.L., Sakata R., French B., Sadakane A., Cahoon E.K., Utada M., Mabuchi K., Ozasa K. Radiation Risk of Central Nervous System Tumors in the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors, 1958-2009 // Eur. J. Epidemiol. 2020. V.35, No. 6. P. 591-600. doi: 10.1007/s10654-019-00599-y.
31. Осипов М.В., Сокольников М.Э., Фомин Е.П. База данных компьютерной томографии населения г. Озёрск («Регистр КТ»): А. с. № 2020622687. Федеральное государственное унитарное предприятие Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства (ФГУП ЮУрИБФ) (RU). Опубл. 24.12.2020. URL: https://new,fips,ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=DB&DocNumber=2020622807&TypeFile=html (Дата обращения 22.02.2022).
32. Осипов М.В., Фомин Е.П., Сокольников М.Э. Оценка влияния диагностического облучения с использованием радиационно-эпидемиологического регистра населения г. Озёрска, обследованного при помощи компьютерной томографии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020 Т.65, № 4. С. 65-73. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-65-73.
33. Brooks A.L. The Impact of Dose Rate on the Linear no Threshold Hypothesis // Chem. Biol. Interact. 2019. No. 301. P. 68-80. doi: 10.1016/j.cbi.2018.12.007.

REFERENCES

1. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 102. Managing Patient Dose in Multi-Detector Computed Tomography (MDCT). Ann. ICRP. 2007;37;1:1-79.
2. Barkovskiy A.N., Bratilova A.A., Kormanovskaya T.A., Akhmatdinov R.R. Trends in the Doses of the Population of the Russian Federation in 2003–2018. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2020;12;4:96-122 (In Russ.).
3. Druzhinina P.S., Chipiga L.A., Ryzhov S.A., Vodovatov A.V., Berkovich G.V., Smirnov A.V., Yaryna D.V., Yermolina Ye.P., Druzhinina Yu.V. Proposals for the Russian Quality Assurance Program in Computed Tomography. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Ra-

diation Hygiene. 2021;14;1:17-33. https://doi.org/10.21514/1998-426X-2021-14-1-17-33 (In Russ.).
4. *Zapolneniye Form Federalnogo Gosudarstvennogo Statisticheskogo Nablyudeniya № 3-DOZ* = Filling in the Forms of the Federal State Statistical Observation No. 3-DOZ: Methodological Recommendations for Ensuring Radiation Safety. Approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare on February 16, 2007 No. 0100/1659-07-26 (In Russ.).
5. Rühm W., Harrison R.M. High CT Doses Return to the Agenda. Radiation and Environmental Biophysics. 2020;59:3-7. DOI: 10.1007/s00411-019-00827-9.
6. Chipiga L., Bernhardsson C. Patient Doses in Computed Tomography Examinations in Two Regions of the Russian Federation. Rad. Prot. Dosim. 2016;169;1-4:240-244.
7. Brambilla M., Vassileva J., Kuchcinska A., Rehani M.M. Multinational Data on Cumulative Radiation Exposure of Patients from Recurrent Radiological Procedures: Call for Action. European Radiology. 2020;30;5:2493-2501. https://doi.org/10.1007/s00330-019-06528-7.
8. National Research Council (US), Board on Radiation Effects Research. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, Phase I, Letter Report (1998). Washington, National Academies Press (US), 1998.
9. National Research Council. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, Phase II. Washington, National Academies Press (US), 2006.
10. Shao Yu-H., Tsai K., Kim S., Yu J., Demissie K. Exposure to Tomographic Scans and Cancer Risks. JNCI Cancer Spectrum. 2020;4;1:pkz072. doi.org/10.1093/jncics/pkz072.
11. Mattsson S. Need for Individual Cancer Risk Estimates in X-Ray and Nuclear Medicine Imaging. Radiation Protection Dosimetry. 2016;169;1-4:1-6. doi:10.1093/rpd/ncw034.
12. Golikov V.Yu., Vodovatov A.V., Chipiga L.A., Shatskiy I.G. Assessment of Radiation Risk in Patients During Medical Examinations in the Russian Federation. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2021;14;3:56-68 (In Russ.).
13. Osipov M.V., Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Chernova O.N., Aksenova I.A. Computed Tomography as a Risk Factor in Cancer Patients With Professional Radiation Exposure. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki* = Russian Electronic Journal of Radiology. 2019;9;1:142-147 (In Russ.).
14. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid Cancer Incidence other than Lung, Liver and Bone in Mayak Workers: 1948-2004. Br. J. Cancer. 2013;109;7:1989-96. doi: 10.1038/bjc.2013.543.
15. Fisher D.R., Fahey F.H. Appropriate Use of Effective Dose in Radiation Protection and Risk Assessment. Health Phys. 2017;113;2:102-109. doi: 10.1097/HP.0000000000000674.
16. Osipov M.V., Shkarednykh V.Yu., Loginov V.S., Melnikov V.V., Druzhinina P.S., Sokolnikov M.E. Retrospective Analysis of Cancer Morbidity among Patients after Computed Tomography. *Radiatsionnaya Gygiena* = Radiation Hygiene. 2021;14;3:80-90. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-80-90 (In Russ).
17. Lee C., Kim K.P., Bolch W.E., Moroz B.E., Folio L. NCICT: a Computational Solution to Estimate Organ Doses for Pediatric and Adult Patients Undergoing CT Scans. Journal of Radiological Protection. 2015;35;4:891-909. doi:10.1088/0952-4746/35/4/891.
18. Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V. Characteristics of the Cohort of Workers at the Mayak Nuclear Complex. Radiation Research. 1999;152;4:352-363.
19. Vostrotin V., Birchall A., Zhdanov A., Puncher M., Efimov A., Napier B., et al. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): Internal Dosimetry Results. Radiation Protection Dosimetry. 2017;176;1-2:190-201. doi:10.1093/rpd/ncw268.
20. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C., Fix J.J., Eckerman K., Choe D.O., et al. Mayak Worker Dosimetry Study: an Overview. Health Phys. 2007;93:190–206.
21. Stata, Stata Statistical Software: Release 7.0, Stata Corporation. College Station, 2001.
22. Birchall A., Puncher M., Harrison J., Riddell A., Bailey M.R., Khokryakov V., Romanov S. Plutonium Worker Dosimetry. Radiat. Environ. Biophys. 2010;49;2:203–212.
23. Sahbaee P.W., Segars P., Samei E. Patient-Based Estimation of Organ Dose for a Population of 58 Adult Patients Across 13 Protocol Categories. Medical Physics. 2014;41;7:072104. https://doi.org/10.1118/1.4883778.
24. Lee C., Lodwick D., Hurtado J., Pafundi D., Williams J.L., Bolch W.E. The UF Family of Reference Hybrid Phantoms for Computational Radiation Dosimetry. Physics in Medicine and Biology. 2010;55;2:339-363.
25. Hardy A.J., Bostani M., Kim G.H.J., Cagnon C.H., Zankl M.A., McNitt-Gray M. Evaluating Size-Specific Dose Estimate (SSDE) as an Estimate of Organ Doses from Routine CT Exams Derived from Monte Carlo Simulations. Med. Phys. 2021;48;10:6160-6173. doi: 10.1002/mp.15128.
26. SanPin 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards (NRB(99/2009)). Moscow Publ., 2009 (In Russ.).
27. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Annals of the ICRP. 2007;37;2-4:332 p.
28. Nikupaavo U., Kaasalainen T., Reijonen V., Ahonen S.M., Kortesniemi M. Lens Dose in Routine Head CT: Comparison of Different Optimization Methods with Anthropomorphic Phantoms. Am. J. Roentgenol. 2015;204;1:117-123. doi: 10.2214/AJR.14.12763.
29. Poon R., Badawy M.K. Radiation Dose and Risk to the Lens of the Eye During CT Examinations of the Brain. Med. Imaging. Radiat Oncol. 2019;63;6:786-794. doi: 10.1111/1754-9485.12950.
30. Brenner A.V., Sugiyama H., Preston D.L., Sakata R., French B., Sadakane A., Cahoon E.K., Utada M., Mabuchi K., Ozasa K. Radiation Risk of Central Nervous System Tumors in the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors, 1958-2009. Eur. J. Epidemiol. 2020;35;6:591-600. doi: 10.1007/s10654-019-00599-y.
31. Osipov M.V., Sokolnikov M.E., Fomin Ye.P. *Baza Dannykh Kompyuternoy Tomografii Naseleniya g. Ozersk («Registr KT»)* = Database of Computed Tomography of the Ozersk Population (“CT Register”). Registration Certificate No. 2020622807. 2020. URL: https://new,fips,ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=DB&DocNumber=2020622807&TypeFile=html (Accessed 22.02.2022) (In Russ.).
32. Osipov M.V., Fomin Ye.P., Sokolnikov M.E. Evaluation of Effects of Diagnostic Exposure Using Data from Epidemiological Registry of Ozyorsk Population Exposed to Computed Tomography. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;4:65-73. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-65-73 (In Russ.).
33. Brooks A.L. The Impact of Dose Rate on the Linear no Threshold Hypothesis. Chem. Biol. Interact. 2019;301:68-80. doi: 10.1016/j.cbi.2018.12.007.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-58-71

О.К. Курпешев

ПОРОГОВЫЕ ТЕПЛОВЫЕ ДОЗЫ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ПРИ ТЕРМОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Новосибирск

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

СОДЕРЖАНИЕ

В обзоре проведен анализ повреждающего, радио- и химиосенсибилизирующего действия различных температурных режимов гипертермии (ГТ) на нормальные и опухолевые клетки в эксперименте и на результаты термолучевой терапии (ТЛТ) онкологических больных в клинике. По критериям минимальной, средней и максимальной температур, а также по кумулятивному эквивалентному времени для нагревания 90-процентного объема новообразования при 43 °С (CEM43T_{90}), ориентировочно определены нижние пороговые тепловые дозы, значимо влияющие на непосредственные результаты ТЛТ. Установлены максимально допустимые температуры для здоровой кожи и кожи с послеоперационными рубцами или лучевыми фиброзами.

СОКРАЩЕНИЯ

ГТ – гипертермия
ЛК – локальный контроль
ЛГТ – локальная гипертермия
ЛТ – лучевая терапия
ОВ – общая выживаемость
ПЛП – поздние лучевые повреждения
ПО – полный ответ
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
РМЖ – рак молочной железы
CEM – Cumulative Equivalent Minutes (совокупные эквивалентные минуты)
СОД – суммарная очаговая доза
ТЛТ – термолучевая терапия
$T_{макс}$ – максимальная температура
$T_{мин}$ – минимальная температура
$T_{ср}$ – средняя температура
ТХЛТ – термохимиолучевая терапия
УДЛ – усредненные данные литературы
УПМ – удельная поглощенная мощность
ХП – химиопрепараты
ХТ – химиотерапия
ХЛТ– химиолучевая терапия
КТУ – коэффициент термического усиления
ЧО – частичный ответ

Ключевые слова: *гипертермия, тепловая доза, химиотерапия, термолучевая терапия, термохимиотерапия, термохимиолучевая терапия*

Для цитирования: Курпешев О.К. Пороговые тепловые дозы локальной гипертермии при термолучевой терапии опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 58–71. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-58-71

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-58-71

O.K. Kurpeshev

Threshold Thermal Dose of Local Hyperthermia in Thermoradiation Therapy of Tumors

Siberian Scientific Research Institute of Hyperthermia, Novosibirsk

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

CONTENTS

The review analyzes the damaging, radio- and chemosensitizing effects of various temperature regimes of hyperthermia on normal and tumor cells in the experiment and on the results of thermoradiation therapy for cancer patients. According to the criteria of minimum, average and maximum temperatures, as well as the cumulative equivalent time for heating 90 % of the tumor volume at 43 °C (CEM43T_{90}), lower threshold thermal doses have been determined that significantly affect the immediate results of thermoradiation therapy. The maximum allowable temperatures for normal skin and with postoperative scars or radiation fibrosis have been established.

Keywords: *hyperthermia, thermal dose, chemotherapy, thermoradiotherapy, thermochemotherapy. thermochemoradiotherapy*

For citation: Kurpeshev OK. Threshold Thermal Dose of Local Hyperthermia in Thermoradiation Therapy of Tumors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):58–71. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-58-71

Введение

За последние десятилетия проведены широкие экспериментальные и клинические исследования по изучению влияния ГТ на эффективность лучевой и химиотерапии опухолей. Вклад ГТ в результаты противоопухолевой терапии связан с радио- и химиосенсибилизирующим, иммуномодулирующим действиями, а также подавлением развития множественной лекарственной устойчивости в злокачественных клетках. Биологическое действие ГТ проявляется на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Основное из них – нарушение синтеза нуклеиновых кислот, трансмембранного переноса, агрегация и денатурация белков, подавление репарации ДНК, ингибирование клеточного дыхания, активности лизосом, ферментов репарации, модификации митотического цикла, индукция апоптоза и др. Эти изменения приводят к повреждению клеток или повышению их чувствительности к действию ионизирующей радиации и лекар-

ственных препаратов [1–6]. Радио- и химиосенсибилизирующий эффект ГТ зависит от тепловой дозы, определяемой уровнем температуры, количеством сеансов и их продолжительностью. В настоящее время при локальной ГТ (ЛГТ) используется множество дескрипторов тепловой дозы [6, 7], которые трудно сопоставимы между собой и поэтому данные о пороговых её уровнях для опухолей и нормальных тканей остаются неоднозначными.

Целью обзора является определение по различным дескрипторам минимальной пороговой тепловой дозы ЛГТ, значимо влияющей на результаты ТЛТ опухолей и максимально допустимой для кожи.

Биологические основы расчета тепловой дозы

В настоящее время для ЛГТ общепринятым является трактовка дозы тепла предложенная Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8]. При нагревании клеток китайского хомячка в диапазоне 41,5–46,5 °C авторы установили, что в координатах Аррениуса зависимость скорости инактивации на уровне 42,5–43 °C имеет перелом, то есть один тип реакции сменяется другим (рис. 1). Как известно, уравнение Аррениуса построено из допущений, что молекулы могут реагировать между собой только в активной форме, а энергия, необходимая для перевода их в это состояние, именуется энергией активации. Ниже точки перелома она составляет 300–400 ккал/моль, выше – 110–150 ккал/моль, которые достаточны для тепловой денатурации белков, ферментов и повреждения мембран клеток. Схожие с клетками китайского хомячка данные были получены и на других линиях клеток животных и человека. При ГТ четырех линий клеток грызунов и семи линий клеток человека перелом в координатах Аррениуса для первых наблюдался при 43 °C, для вторых – при 43,5 °C (рис. 2) [9]. Это свидетельствует о том, что человеческие клетки более термоустойчивы, чем клетки грызунов. При нагревании клеток в комбинации с ионизирующим излучением прослеживалась параллель между термочувствительностью и термосенсибилизацией. Коэффициент термического усиления (КТУ), характеризующий количественно радиосенсибилизирующий эффект ГТ, для клеток грызунов был в 2–3 раза выше, чем для клеток человека.

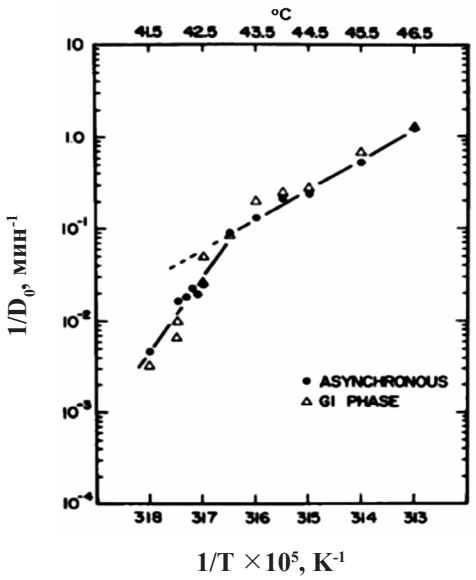


Рис. 1. Тепловая инактивация клеток CHO. Выживаемость асинхронных клеток (•) и нагретых в фазе G_1 (Δ). По оси абсцисс – обратная температура в градусах Кельвина; по оси ординат – логарифмы значения обратной величины D_0 в мин$^{-1}$ (lg $1/D_0$), справа – абсолютное значение $1/D_0$, сверху – температура в градусах Цельсия [8]

Fig. 1. Thermal inactivation of CHO cells. Survival of asynchronous cells (•) and heated in the G_1 phase (Δ). The abscissa shows the reciprocal temperature in degrees Kelvin; along the ordinate – logarithms of the reciprocal value of D_0 in min^{-1} (log $1/D_0$), on the right – the absolute value of $1/D_0$, on top – temperature in degrees Celsius [8]

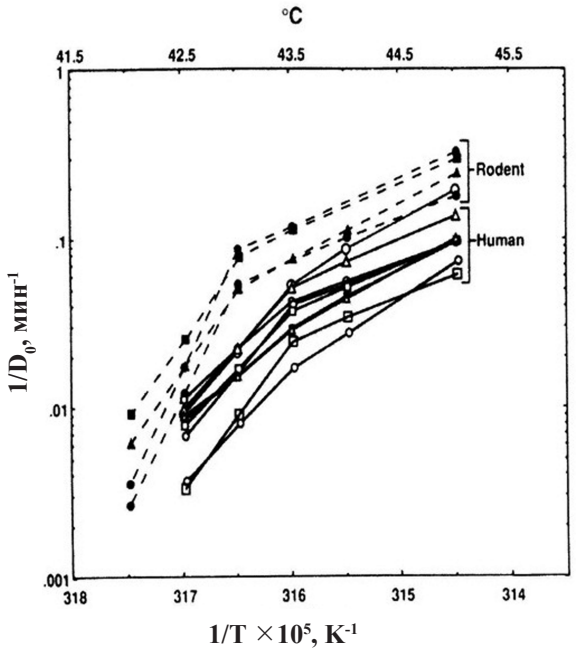


Рис. 2. Тепловая инактивация различных линий клеток китайского хомячка (---) и человека (—). По оси абсцисс – обратная температура в градусах Кельвина; по оси ординат – логарифмы значения обратной величины D_0 в мин$^{-1}$ (lg $1/D_0$), справа – абсолютное значение $1/D_0$, сверху – температура в градусах Цельсия [9]

Fig. 2. Heat inactivation of various Chinese hamster (---) and human (—) cell lines. The abscissa shows the reciprocal temperature in degrees Kelvin; along the ordinate – logarithms of the reciprocal value of D0 in min^{-1} (log $1/D_0$), on the right – the absolute value of $1/D_0$, on top – temperature in degrees Celsius [9]

Исходя из полученных экспериментальных исследований на клетках китайского хомячка, Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8] предложили оценивать тепловую дозу по повреждению тканей или выживаемости клеток для конкретной температуры и продолжительности нагревания. Для стандартизации уровня нагрева ими условно принято кумулятивное время в минутах, в течение которого температура в 90 % объёма опухоли равна или превышает 43 °C (Cumulative Equivalent Minutes (CEM) at 43 °C 90 % of tumor). Эквивалентная доза тепла при других температурно-экспозиционных режимах определяется по формуле:

$$\text{CEM } 43\,°\text{C} = t\,R^{(43-T)},$$

где CEM 43°C является кумулятивной эквивалентной дозой в минутах при 43°C, t – продолжительность воздействия, T – средняя температура в течение сеанса ГТ, R – изодозная константа, определенная в эксперименте, которая в диапазоне 39–43 °C равна 0,25, выше 43 °C – 0,5. Из этого уравнения следует, что для получения одинакового эффекта с повышением температуры с 39 °C до 43 °C (до перелома) продолжительность нагревания должна уменьшаться в 4 раза на каждый градус, выше 43 °C – в 2 раза. В то же время для температуры ниже 39 °C коэффициент R равен нулю, что свидетельствует об отсутствии поврежде-

ний и сенсибилизации клеток для той продолжительности ЛГТ, которая используется в клинике (30–90 мин).

Радио- и химиосенсибилизирующий эффект низких уровней ГТ на клетки в условиях *in vitro*

Экспериментальные исследования по радио- и химиосенсибилизирующему эффекту ГТ проведены в основном при умеренных и высоких температурах (41–46 °С), для более низких уровней они освещены в единичных работах [10, 11]. Эти данные свидетельствуют о том, что при ГТ в диапазоне 38–40 °С для проявления радиосенсибилизации необходимо длительное воздействие, намного превышающее продолжительность ЛГТ в клинике. Одним из первых исследований, выполненных в условиях *in vitro*, является работа Ben-Hur E. et al [10]. Ими был изучен радиосенсибилизирующий эффект ГТ на клетки китайского хомяка в диапазоне 23–42 °С. Нагревание клеток осуществляли в течение 5 ч и одновременно облучали рентгеновским излучением с низкой мощностью дозы (0,033 Гр/мин). Таким образом, авторы являются родоначальниками экспериментальных исследований по применению ГТ в брахитерапии опухолей. Было установлено, что в диапазоне 34–37 °С выживаемость клеток была одинаковой, что свидетельствует об отсутствии радиосенсибилизации при этих режимах ГТ. Для 39 °С радиосенсибилизация проявлялась только при высоких дозах облучения и на уровне 10 % выживаемости клеток КТУ равнялся 1,2. Более значимый эффект ГТ выявлялся начиная с температуры 40 °С (рис. 3).

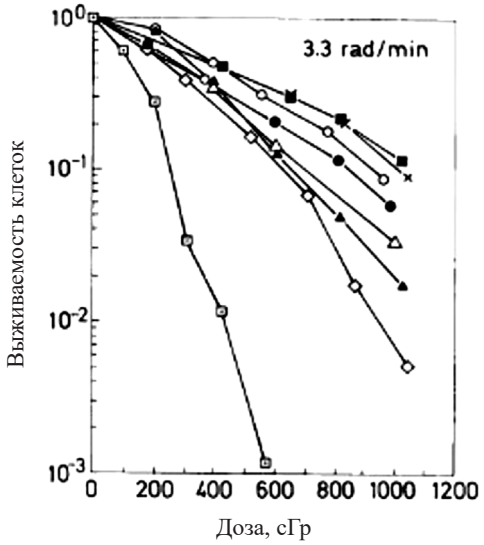


Рис. 3. Выживаемость клеток китайского хомяка V-79 при одновременном облучении рентгеновским излучением в различных дозах и нагревании в течение 5 ч.: 0 °С (◊), 23 °С (○), 34 °С (■), 37 °С (x), 39 °С (●), 40 °С (Δ), 41 °С (▲), 42 °С (□) [10]

Fig. 3. Survival of Chinese hamster V-79 cells under simultaneous irradiation with X-rays in various doses and heating for 5 hours: 0 °С (◊), 23 °С (○), 34 °С (■), 37 °С (x), 39 °С (●), 40 °С (Δ), 41 °С (▲), 42 °С (□) [10]

Примерно такие же данные на клетках легких китайского хомяка были получены Robinson J.E. et al [11]. Культуры клеток авторы нагревали при 40,0–44,0 °С в течение 2 ч и одновременно подвергали воздействию однократными дозами рентгеновского излучения в диапазоне от 4 до 16 Гр. Контролем служили клетки, облученные при температуре 37,5 °С. Было установлено, что при нагревании клеток до 40 °С КТУ достигает 1,5, при 42 °С – 2,2. Рядом авторов показано, что химиосенсибилизирующий эффект ГТ зависит от вида химиопрепарата (ХП), уровня температуры и продолжительности воздействия. Для некоторых из них в условиях *in vitro* он проявляется при 39 °С, для других – при более высоких температурах [3, 7, 12]. Urano M. et. al [12] изучили сравнительную выживаемость клеток фибросаркомы FSa-II после действия шести видов ХП на фоне ГТ в диапазоне 37–43,5 °С, с продолжительностью воздействия от 10 до 180 мин. Было выявлено, что выживаемость опухолевых клеток при 39 °С значимо снижалась только для трех ХП: цисплатины (cis-DDP), блеомицина (BLM) и адриамицина (ADR) (рис. 4). При этом эффект от BLM значимо начал проявляться при нагревании в течение 30 мин, от cis-DDP и ADR – 60 мин. Выживаемость клеток от действия остальных трех препаратов кармустин (BCNU), митомицин С (MMC), 5-фторурацил (5-FU)) при 39 °С в течение 150–180 мин не отличалась от контроля (37 °С). Наиболее выраженное снижение выживаемости, кроме 5-FU, отмечалось при температуре 41–41,5 °С с длительностью воздействия не менее 60 мин. 5-FU не влиял на выживаемость клеток даже при нагревании до 41,5 °С в течение 150 мин. В работе также показано, что с увеличением концентрации ХП в культуре клеток, химиосенсибилизирующий эффект ГТ усиливается. Авторы также изучили взаимосвязь между КТУ для фибросаркомы FSa-II и энергией активации для изученных препаратов. КТУ определяли по торможению роста фибросаркомы FSa-II в условиях *in vivo,* энергию активации – в условиях *in vitro*. Установлено хорошее соотношение между энергией активации и КТУ, которое свидетельствует о том, что чем больше энергия активации, тем выше КТУ, хотя взаимосвязь была нелинейной. При нагревании до 41,5 °С энергия активации для 5-FU и MMC равнялась 22–26 ккал/М, а КТУ был близок к единице, то есть, радиосенсибилизирующий эффект ГТ отсутствовал. Высокое значение КТУ и соответственно энергии активации, выявлены только для цисплатины (45 ккал/М) и BCNU (52 ккал/М). Промежуточное положение занимал BLM (35 ккал/М). Следует отметить, что энергии активации в использованном температурном диапазоне в пяти из шести ХП (в условиях *in vitro*), были идентичны для воздействия одной только ГТ.

Дескрипторы тепловой дозы в клинике

В клинике измерение температуры при ЛГТ осуществляют путем введения термодатчиков в опухоль и окружающие нормальные ткани во время сеанса ГТ. В некоторых случаях катетеры, которые служат проводниками для термодатчиков, после первого введения оставляются на месте на весь курс лечения. Возможны также расположения датчиков на поверхности кожи, слизистой оболочки или опухоли (перитумарально). Однако такой вид термометрии является менее точным, чем инвазивные, так как на показания термодатчиков сильно может влиять температура окружающей среды (воздуха, полости органа) или воды, циркулирующей в аппликаторе. При ЛГТ наблюдаются значительные колебания температуры в нагреваемом объеме как во времени, так и в пространстве. Это связано с тем, что распределение температуры при нагревании с помощью радиочастотного излучения зависит от анатомии нагреваемой области и электро-физических характеристик тканей, а также кровотока, который неоднороден как в опухолевых, так и в нормальных тканях, и который меняется в течение сеанса ГТ.

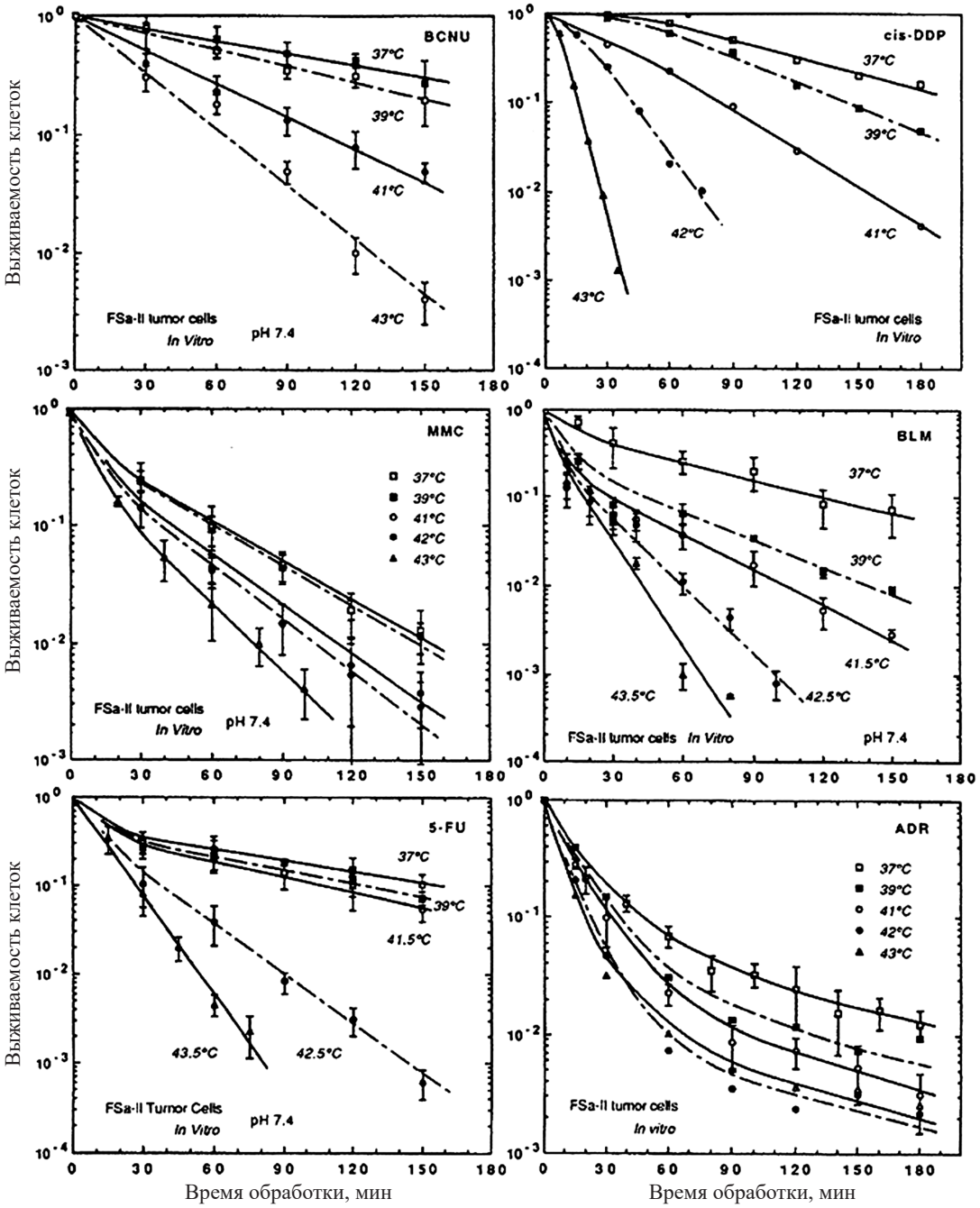


Рис. 4. Выживаемость клеток фибросаркомы FSa-II при нагревании в условиях pH 7,4 и воздействии различными химиопрепаратами. Обозначения даны на рисунке

Fig. 4. Survival of FSa-II fibrosarcoma cells during heating at pH 7.4 and exposure to various chemotherapy drugs. Designations are given in the figure

В табл. 1 представлены основные дескрипторы тепловой дозы, составленные по термометрическим параметрам, приведенных в работе Ademaj A. et al [7]. Как следует из табл. 1, для оценки тепловых доз ЛГТ в клинике используются более десятка дескрипторов.

При расчете тепловой дозы необходимо учитывать тот факт, что нагревание влияет на кровоток, соответственно меняется теплоотвод, который, в свою очередь, приводит к изменению температуры в биомишени. В этих случаях тепловая доза по CEM43 вычисляется для коротких отрезков времени и затем она суммируется. Отрезком времени может быть тот период, при котором колебание температуры составляет максимум 0,1 °C. Такой расчет может вестись при выходе кривой температура–время на плато и не может быть использован, если температура растет или снижается непрерывно. После получения данных термометрии для каждого сеанса ГТ в дальнейшем необходимо провести расчет тепловой дозы для всего курса лечения. Возможными путями этого являются усреднение полученных показателей на каждом сеансе ГТ. После сбора температурных данных со всех участков для всего времени сеанса ГТ составляются параметры тепловой дозы по выбранным критериям, полученных из гауссового распределения. На основании этих данных рассчитывается суммарная доза тепла по CEM43 для T_{90}, T_{50} и/или T_{10}. Для проведения такого расчета, тепловые дозы за каждый сеанс ГТ должны быть рассчитаны по единому принципу. Например, расчет должен вестись по $T_{мин}$, $T_{ср}$ и/или $T_{ср}$ или сумме CEM, возможно и по нескольким параметрам одновременно.

Таблица 1

Дескрипторы тепловой дозы
Thermal dose descriptors

Дескриптор		Описание
Учитывающий только температуру	$T_{мин}$	Минимальная температура
	$T_{ср}$	Средняя температура
	$T_{мак}$	Максимальная температура
	T_{10}, T_{50}, T_{90}	Уровень температуры в 10 %, 50 % и 90 % объема опухоли соответственно
	$T_{центр\ опухоли}$	Температура в центре опухоли
	$T_{разница}$	Разница между исходной и достигнутой температурой
	$T_{край\ /\ наклон}$	Описание распределения температуры в сферической опухоли
Учитывающий температуру и длительность ГТ	Eqt43 = CEM43	Эквивалентное время для 43 °C
	Eqt43max	Максимальное эквивалентное время при 43 °C
	HT_{MIN}	Взвешенная комбинация параметров Tmin и минимальной Eqt43
	$CEM43T_{90}$, T_{50}, T_{10}	Эквивалентное время для 43 °C, рассчитанное для T_{90}, T_{50} и T_{10} соответственно
	ALT_{20}, T_{50} или T_{90}	Средняя температура для всех сеансов ГТ на более чем 20, 50 или 90% измеренных (контролируемых) участках просвета мочевого пузыря, влагалища и прямой кишки
	T_{RISE}	Индивидуальный параметр тепловой дозы учитывающий ALT_{50} и продолжительность всех сеансов нагревания.
	Время с температурой выше $T_{эт}$	Суммарное время, в течение которого температура была выше исходной температуры
	Число процедур с адекватным нагревом	Адекватное нагревание определяется как 45 минут > 42,5 °C или как Eqt43 ≥ 20 мин
	Количество сеансов	Общее число сеансов ГТ за курс лечения
	AUC	Математически вычисляемый параметр время–температура, определяемый на площади под кривой температуры ≥ 39 °C (AUC) и времени нагревания (°C – мин)

Проблемы в оценке тепловой дозы и результаты предклинических исследований

Анализ литературы свидетельствует, что показатели тепловых доз, рассчитанные на основе данных инвазивной термометрии в различных исследованиях, разнятся значительно. Это связано с тем, что фактические данные термометрии зависят от множества факторов: ограниченного числа введенных термодатчиков, отсутствия стандартизованных подходов их размещения в объеме нагреваемой мишени, ограниченного числа измерений температуры во время сеанса ГТ, если она проводилась дискретно. По этим причинам нами для объективной оценки влияния различных тепловых доз на результаты противоопухолевой терапии в анализ включены только те работы, в которых температурный профиль изучался на поверхностных или подповерхностных опухолях инвазивным методом. Это связано с тем, что при таких локализациях опухолей исследователи имели возможность введения термодатчиков в опухоль в большом количестве. При анализе также было учтено, что относительный вклад ГТ в эффективность лечения зависит и от основного вида противоопухолевой терапии. При термохимио- (ТХТ) или термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) вклад ГТ в эффективность лечения будет определяться дозой и видом ХП, а также степенью взаимодействия его не только с ГТ, но и с ионизирующей радиацией [3, 7]. Таким образом, при таких схемах воздействия изучение эффективности воздействия различных тепловых доз на результаты лечения необходимо проводить конкретно для одного или группы ХП. В этой связи, в представленном обзоре в анализ включены данные о результатах ТЛТ поверхностных или подповерхностных опухолей, при которых оценку тепловой дозы проводили по наиболее широко используемым в клинической практике дескрипторам: $CEM43T_{90}$, $T_{мин}$, $T_{макс}$ и $T_{ср}$.

В ранний период применения ЛГТ в онкологии при рандомизированных исследованиях на собаках и кошках со спонтанными опухолями было изучено влияние различных уровней $CEM43T_{90}$ на результаты лечения [13, 14]. Dewhirst M.W. et al [13] на 130 собаках и кошках с различными типами злокачественных новообразований установили, что частота рецидива в течение 120 нед после одной химиолучевой терапии (ХЛТ) составляет 51 %, при ТХЛТ в тепловой дозе ≤ 3 CEM43T90 она равнялась 47 %, то есть, не отличалась от контроля. В то время как при тепловой дозе в диапазоне 4–34 $CEM43T_{90}$ частота рецидивов значимо снижалась до 30 %, при ≥ 35 CEM43°T_{90} – до 23 %. Эти данные свидетельствуют о наличии связи между вкладом ГТ в эффективность ТХЛТ и величиной $CEM43T_{90}$. Thrall D.E. et al [14] при рандомизированном исследовании на 122 собаках с саркомой мягких тканей (СМТ) выявили, что местный контроль при ТЛТ повышается в 2,3 раза у животных, получавших тепловую дозу в диапазоне 20–50 $CEM43T_{90}$, по сравнению с дозой в пределах 2–5 $CEM43T_{90}$. При дальнейшем анализе авторы группу животных с высокой тепловой дозой (20–50 $CEM43T_{90}$), в зависимости от суммарной продолжительности нагревания за курс лечения, разделили на три подгруппы: 1) 61–225 мин, 2) 226–367 мин и 3) 368–699 мин. Было выявлено парадоксальное явление: в подгруппе с наиболее продолжительным временем нагревания (368–699 мин) частота локального контроля (ЛК) была ниже, чем в подгруппах, подвергшихся нагреванию с относительно меньшим временем (61–225 и 226–367 мин). Этот парадокс авторы объяснили кислородным эффектом, то есть ухудшением снабжения опухоли кислородом из-за развития в сосудах стаза при чрезмерно высокой тепловой дозе.

Зависимость результатов ТЛТ от тепловой дозы в клинических исследованиях

До настоящего времени прогностическое влияние различных дескрипторов тепловой дозы на результаты комбинированной противоопухолевой терапии в клинике носит неоднозначный характер. Leopold K.A. et al [15] при сравнительном рандомизированном исследовании двух режимов ТЛТ у 152 больных с 172 рецидивными опухолями пришли к выводу, что Cum43 является ведущим прогностическим критерием. Значимо влияющий на частоту полного ответа (ПО) опухоли минимальный уровень температуры в 90 % её объема ($CumT_{90}$, мин) составил ≥ 40 °C ($p < 0{,}001$), в 50 % ($CumT_{50}$, мин) – ≥ 41 °C ($p = 0{,}003$), в 10 % ($CumT_{10}$, мин) – ≥ 40,5 °C ($p = 0{,}017$). Другие переменные, такие как $T_{мин}$ и $T_{ср}$, частота проведения ГТ в неделю (один или два раза), а также общее количество её за курс лечения, не оказывали значимого влияния на непосредственные результаты лечения. В то же время De Bruijne M. et al [16] при ТЛТ 72

больных с рецидивами рака молочной железы (РМЖ) не обнаружили разницу в результатах лечения между группами, подвергшимися ЛГТ с высокой (адекватной) и низкой (не адекватной) тепловой дозой. У пациентов, получивших за первый сеанс ЛГТ тепловую дозу в опухоли ≤ 0,5 CEM43T_{90} или > 0,5 CEM43T_{90} частота ПО была одинакова и равнялась 80 %, и этот показатель не менялся с увеличением тепловой дозы. При суммарных тепловых дозах за весь курс лечения 4,8 CEM43T_{90} частота ПО равнялась 79 %, при > 10 CEM43T_{90} – 78 %. На основании этих данных авторы считают, что критерий тепловой дозы CEM43T_{90} не применим для изучения эффективности ЛГТ.

В табл. 2 представлены данные о частоте ПО опухолей поверхностной и подповерхностной локализаций, подвергшихся ТЛТ в различных тепловых дозах, оцененных по дескрипторам CEM43T_{90}, $T_{мин}$, $T_{макс}$ и $T_{ср}$ [16–31]. Следует отметить, что в ряде исследований изучение влияние тепловой дозы на эффективность ТЛТ проводили без контрольной группы, что затрудняло определить реальный вклад ЛГТ на результаты лечения. При анализе таких работ мы ориентировались на усредненные данные литературы (УДЛ), полученные разными авторами при изучении сравнительной эффективности ЛТ и ТЛТ [17, 25, 28, 30, 32]. По этим данным частота ПО в контрольных группах колебалась в пределах 27–43 % и в среднем составила 38 %. Примерно такую же частоту ПО установили Bakker A. et al [6] при систематическом анализе данных литературы по результатам ТЛТ больных с рецидивами РМЖ. Авторы выявили, что этот показатель был одинаковым после ЛТ и ТЛТ с низкой тепловой дозой и в среднем равнялся 38,1 % и 36,2 % соответственно. Мета-анализ результатов лечения рецидивов РМЖ, проведенный Datta N.R. et al [33] показал, что ЛГТ повышает частоту ПО опухолей от 38,1 % (ЛТ) до 60,2 % (ТЛТ). Исходя из этих данных нами при анализе тех исследований, где ТЛТ проводили без контрольной группы, при частоте ПО опухолей меньше 50 % считали, что вклад ЛГТ отсутствует, а при 50 % и выше – возможно он значимый и в столбце табл. 2 «Вклад ГТ» они обозначены соответственно как “не значимо” (нз) или “возможно значимо” (вз).

Из табл. 2 следует, что вклад тепловой дозы с использованием критерия CEM43T_{90} при ТЛТ рецидивных и метастатических опухолей изучен в 9 исследованиях у 15 групп больных [16, 17, 21, 23–26, 28, 30]. Частота ПО по сравнению с контролем, значимо была выше в 12 группах, что свидетельствует о выраженном вкладе ЛГТ в результаты ТЛТ. В остальных трех группах частота ПО значимо не отличалась от контроля и соответственно вклад ЛГТ в этих исследованиях отсутствовал. Представленные данные систематизированы в табл. 3. Для статистического анализа больные по уровню тепловой дозы в опухоли были разделены на две группы: ≤ 10 CEM43T_{90} и > 10 CEM43T_{90}. Для объективности из работы Dunlop P.R.C [17] в анализ включены результаты лечения с тепловыми дозами ≥ 20 CEM43T_{90} и равной 60 CEM43T_{90}, а из публикации Phromratanapongse P. et al [20] – ≥ 50 CEM42,5T_{90}. В то время как результаты лечения с тепловыми дозами < 20 CEM43T_{90} [17] и < 50 CEM42,5T_{90} [20] при анализе не учитывали, в связи с отсутствием нижнего предела или усредненных значений этих показателей. Как видно из табл. 3, в группе, где тепловая доза была ≤ 10 CEM43T_{90}, вклад ЛГТ выявлен в трех группах [16, 21, 23], в трех – отсутствовал [25, 26, 30]. В то время как в группе с тепловой дозой > 10, во всех девяти исследованиях установлен значимый вклад ЛГТ в результаты ТЛТ [16, 17, 20, 21, 24–26, 28, 30]. Различие между группами с показателями CEM43T_{90} ≤ 10 и > 10 статистический значимо (p=0,044). Это подтверждается исследованиями Jones EL. et al [30], которые у 108 больных с различными опухолями (в основном РМЖ – 66–66 %) путем рандомизации сравнили влияние высоких и низких тепловых доз ЛГТ на результаты ЛТ. В первом случае (исследуемая группа, n=56), температура в нормальных тканях в среднем составила 43 °C, в опухоли – 45 °C, продолжительность воздействия – ≤ 60 мин, количество сеансов ЛГТ – ≤ 10. Медиана тепловой дозы при таких режимах ЛГТ по дескриптору CEM43°T_{90} равнялась 14,3 (диапазон 0,57–36,21) мин. В другой группе (контроль) тепловая доза в опухоли не превышала 0,5 CEM43°T_{90} за каждый сеанс, а за курс лечения в среднем равнялась 0,7 (0,07–1,49) мин. Из-за низких тепловых доз эти больные авторами были отнесены к группе с ненагретыми опухолями (no hyperthermia arm) и определили как контрольную группу. В результате частота ПО опухолей в исследуемой группе составила 66 %, в контрольной – 42 % (p=0,02), 5-летний ЛК – 38 % и 20 % (p=0,02) соответственно. При расчете частоты ЛК у умерших больных или на момент последнего наблюдения в исследуемой группе она равнялась в среднем 48 %, в контроле – 25% (p=0,02). В целом, из анализа табл. 3 следует, что значимый вклад от ЛГТ при ТЛТ опухолей может быть получен при тепловой дозе > 10 CEM43T_{90}. Как уже отмечалось выше, исключение составляет работа De Bruijne M. et al. [16], которые показали отсутствие зависимости результатов ТЛТ рецидивов РМЖ от уровня тепловой дозы, оцененной по дескриптору CEM43T_{90}.

Анализ эффективности различных уровней тепловых доз на результаты ТЛТ по критериям $T_{мин}$, $T_{макс}$, $T_{ср}$, в отличие от CEM43T_{90}, значительно затруднен из-за широкого разброса температурно-экспозиционного режима ЛГТ. Из табл. 2 следует, что исследования по дескриптору $T_{мин}$ проведены в десяти группах семи исследований, при которых этот показатель колебался от 38,6 °C до > 41 °C с продолжительностью воздействия от 30 до 75 мин [18, 19, 22, 23, 27, 29, 31]. $T_{макс}$ изучен в семи группах больных пяти исследований [19, 22, 23, 29, 31]. В этих работах уровень $T_{макс}$ варьировал от 41,6 °C до 44,8 °C, длительность экспозиции – от 30 до ≥ 50 мин. Зависимость эффективности ТЛТ от уровня $T_{ср}$ изучена в шести группах больных пяти исследований при температурных режимах от 40,9 °C до 42,5 °C с длительностью процедуры от 30 до 60 мин [19, 22, 23, 29, 31]. В связи с широким разбросом использованных температурно-экспозиционных режимов ГТ нами, используя формулу Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8], все имеющиеся исходные показатели ЛГТ были нормированы для конкретных температур по каждому дескриптору (табл. 4). На основании данных литературы, для $T_{мин}$ была выбрана 40 °C и 41 °C, для $T_{ср}$ – 42 °C и 43 °C, $T_{макс}$ – 44 °C. Статистический анализ значимости вклада ГТ в эффективность ТЛТ по каждому дескриптору проводили в двух подгруппах, разделенных условно по продолжительности нагревания. Из табл. 4 следует, что несмотря на малый объем информации и широкий разброс температурно-экспозиционных режимов ГТ, при нормировании их на конкретную температуру прослеживается определенная зависимость результатов ТЛТ от тепловой дозы.

Расчеты показали, что при $T_{мин}$, равной 40 °C, нижняя пороговая доза, при которой наблюдался значимый

Таблица 2

Вклад ЛГТ в противоопухолевый эффект ТЛТ в зависимости от тепловой дозы оцененный по CEM43T_{90}, $T_{мин}$, $T_{макс}$, $T_{ср}$

The contribution of LHT to the antitumor effect of TRT, depending on the thermal dose, estimated by CEM43T_{90}, T_{min}, T_{max}, T_{av}

Литература	Тип опухоли (число больных или опухолей)	Дескриптор тепловой дозы	Критерии оценки	Результаты, %	Значимость вклада ГТ, p
16	Рецидивы РМЖ (72)	ТЛТ: 4,8 CEM43T_{90} (за курс лечения) > 10 CEM43T_{90} (за курс лечения) ≤ 0,5 CEM43T_{90} (за один сеанс) > 0,5 CEM43T_{90} (за один сеанс)	ПО ПО ПО ПО	79 78 80 80	вз* вз* вз* вз*
17	Рецидивы и МТС разных опухолей (116)	ЛТ ТЛТ: < 20 CEM43 ≥ 20 CEM43 60 CEM43	ПО ПО ПО ПО	35 35 86 80	Контроль >0,05 <0,05 <0,05
18	Рецидив РМЖ (49)	ТЛТ: $T_{мин}$ 41–45 °C (41 °C в 66% случаях, 45°C – в 31%) (≥ 45 мин)	ПО	52	вз*
19	Рецидивы и МТС опухолей поверхностных локализаций (179)	ТЛТ: $T_{макс}$44,8 °C (45 мин), $T_{ср}$42,5 °C (45 мин), $T_{мин}$40,2°C (45 мин)	ПО	52	вз*
20	Рецидив РМЖ (44)	ТЛТ: < 50 CEM42,5 ≥ 50 CEM42,5	ПО ПО	14 53	нз* вз*
21	Рецидивы РМЖ (111)	ТЛТ: <10 CEM43T_{90} ≥10 CEM43T_{90}	ПО ПО	50 72	вз* вз*
22	Поверхностные первичные и рецидивные опухоли разных локализаций (45)	ТЛТ: $T_{макс}$41,8 °C (30–50 мин), $T_{ср}$40,9 °C (30–50 мин), $T_{мин}$39,3°C (30–50 мин)	ПО	11	нз*
23	МТС плоскоклеточного рака в лимфоузлы обл. головы и шеи (27)	ТЛТ: 8 CEM42,5T_{90}; $T_{макс}$43,3 °C (30 мин), $T_{мин}$40,6 °C (30 мин)	ПО	77	вз*
24	Рецидивы РМЖ (101)	ТЛТ: ≥ 10 CEM43	ПО	60	вз*
25	Рецидивы РМЖ (317)	ЛТ ТЛТ: ≤ 10 CEM43 > 10 CEM43	ПО ПО ПО	43 43 77	Контроль > 0,05 < 0,05
26	Рецидивы РМЖ (196)	ТЛТ: < 10 CEM43 ≥ 10 CEM43	ПО ПО	38 62	нз* вз*
27	Рецидивные опухоли разных локализаций (47)	ТЛТ: – $T_{мин}$ 41°C (медиана 39 мин) – $T_{мин}$ 41°C (медиана 75 мин)	 ПО ПО	 45 57	 нз* вз*
28	СМТ (35)	Не полноценная ЛГТ + ЛТ ТЛТ: > 10 CEM43T_{90}	рПО рПО	40 56	Контроль > 0,05
29	Рецидивы РМЖ (85)	ТЛТ: $T_{макс}$43,6 °C (30–60 мин), $T_{ср}$ 42,3 °C (30–60 мин), $T_{мин}$40,6 °C (30–60 мин)	ПО	53	вз*
30	Первичные, рецидивные и МТС опухоли разных локализаций (108): РМЖ – 63–66 %, голова-шея – 12–14 %, меланома – 9–12 %, другие – 11–13 %	Не полноценная ЛГТ (0,74 CEM43) + ЛТ ТЛТ: ≤ 10 CEM43 > 10 CEM43 14,3 CEM43	ПО ПО ПО ПО	42 43 77 66	Контроль >0,05 < 0,05 0,02
31**	1 гр.: рецидивы РМЖ (44) 2 гр.: рецидивы меланомы (12) 3 гр.: рецидивы рака обл. головы и шеи (15).	ТЛТ (продолжительность ГТ – 30 мин): 1 гр.: $T_{мин}$ 39,7 °C, $T_{макс}$ 42 °C, Тср 41,7 °C 2 гр.: $T_{мин}$ 39 °C, $T_{макс}$ 42 °C, Тср 41,1 °C 3 гр.: $T_{мин}$ 38,6 °C, $T_{макс}$ 41,6 °C, Тср 41,2 °C	 ПО ПО ПО	 66 33 40	 вз* нз* нз*

Примечание: * – по сравнению с УДЛ по результатам ЛТ, # – для обоих критериев проценты рассчитаны по кривым на рисунке, ^ – по сравнению с дозами 1,9 и 2,0–8,5 CEM, ** – в связи с малой выборкой, в анализ не включена 4-я группа, состоящая из 4 больных (5 опухолей), по гистологии относящиеся к саркомам, лимфомам и др.

Таблица 3

Вклад различных тепловых доз оцененный по CEM43T_{90} на результаты ТЛТ

The contribution of various thermal doses estimated by CEM43T_{90} to the results of TRT

Дескриптор тепловой дозы	Эквивалентная тепловая доза, мин	Количество исследованных групп [источник]	Вклад ГТ	
			Есть	Нет
CEM43T_{90}	≤ 10 > 10	6 [16*, 21*, 23*, 25, 26, 30] 9 [16, 17, 20, 21, 24, 25, 26, 28, 30]	3 9**	3 –

Примечание: * – получен значимый вклад ГТ в результаты ТЛТ, ** – *p*=0,044 между группами с ≤ 10 и > 10 CEM43T_{90}

вклад ЛГТ в непосредственные результаты ТЛТ, достигалась при длительности сеанса, равной 120 мин, при 40,5 °C – 60 мин, 41 °C – 30 мин. В то время как для $T_{ср}$ при 42 °C эффективное время нагрева равнялось 60 мин, при 42,5 °C – 30 мин, при 43 °C – 15 мин. При $T_{макс}$, равной 44 °C, с продолжительностью в среднем 3 (2–4) мин, из четырех работ только в одной был выявлен вклад ГТ в результаты ТЛТ, в то время как при длительности воздействия 40 (9–78) мин – он присутствовал во всех трех исследованиях. Однако различия между этими двумя подгруппами по частоте вклада ГТ в результаты лечения были не значимы (*p*=0,11).

Опыт показывает, что длительные сеансы ЛГТ (> 60 мин) не всегда комфортабельны для больных, особенно с тяжелым общесоматическим статусом, так как во время процедуры нагреваемый участок тела должен находиться в относительно неподвижном состоянии. Поэтому ориентир на тепловую дозу по критерию $T_{мин}$, равной 40 °C, и с продолжительностью 120 мин редко применима в клинической практике. Комфортным условием для больных является продолжительность ЛГТ от 30 до 60 мин. При перерасчете полученных данных по формуле Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8] следует, что при 30 мин воздействии $T_{мин}$ должна быть равна 41 °C, при 60 мин – 40,5 °C. Достижение $T_{мин}$ выше 41 °C при местно-распространенных опухолях значительно затруднено. Рассчитанные нами нижние пороговые дозы по $T_{мин}$ для опухоли оказались

Таблица 4

Оценочные данные о минимальной эффективной тепловой дозе при ТЛТ опухолей

Estimated data on the minimum effective thermal dose in TRT of tumors

Дескриптор	Температурно-экспозиционный режим		Число исследований	Вклад ГТ		Значимость различий (*p*) между подгруппами с разной продолжительностью ГТ
	Фактические данные [источник]	Нормированная к определенной температуре с ранжированием по времени		Есть	Нет	
$T_{мин}$	38,6 °C (30 мин) [31] 39,3 °C (30-50 мин) [22] 39,7 °C (30 мин) [31] 39 °C (30 мин) [31]	40 °C, 18 мин (4–34 мин)	4	–	4	0,0048
	40,2 °C (45 мин) [19] 40,6 °C (30 мин) [23] 40,6 (30–60 мин) [29]* 41,0 °C (медиана 75 мин) [27] 41,0 °C (медиана 39 мин) [27] 41-45 °C (41 °C в 66% случаях, 45°C – в 31%) (≥ 45 мин)** [18]	40 °C, 120 мин (54–300 мин) или 40,5 °C, 60 мин (26–150 мин) или 41 °C, 30 мин (14–75 мин)	6	6	–	
$T_{макс}$	41,8 °C (30–50 мин) [22] 42 °C (30 мин) [31] 42 °C (30 мин) [31] 41,6 °C (30 мин) [31]	44 °C, 3 мин (2–4 мин)	4	1	3	0,11
	43,3 °C (30 мин) [23] 44,8 °C (45 мин) [19] 43,6 °C (30–60 мин) [29]*	44 °C, 40 мин (9–78 мин)	3	3	–	
$T_{ср}$	40,9 °C (30–50 мин) [22] 41,1 °C (30 мин) [31] 41,2 °C (30 мин) [31]	42 °C, 8 мин (7–10 мин)	3	–	3	0,05
	42,3°C (30 –60 мин) [29]* 42,5 °C (45 мин) [19] 41,7 °C (30 мин) [31]	42 °C, 40 мин (24–90 мин)	3	3	–	

Примечание: * – для нормирования условно взята средняя продолжительность нагревания в 45 мин, ** – рассчитанная для нормирования средняя температура составила около 42 °C, продолжительность воздействия ~ 50 мин

близки к данным [18, 19]. Еще в 1989 г. Seegenschmiedt H. et al [18] установили, что минимальная тепловая доза при ТЛТ рецидивов РМЖ должна составлять не менее 41 °C. Kapp D.S. et al [19] при ТЛТ 179 больных с рецидивами и МТС различных опухолей показали, что $T_{мин}$ в 41 °C и с длительностью воздействия 45 мин имеет погранично-прогностическое значение (< 41 °C против ≥ 41 °C).

Большой интерес представляют результаты систематического обзора Bakker A. et al [6], в котором изучена эффективность ТЛТ у больных РМЖ при разных уровнях тепловых доз. В обзор включены результаты 25 исследований на 2330 больных, в основном с рецидивами опухолей (98,9 %), представленных в 22 публикациях. При многовариантном анализе авторы пришли к выводу, что результаты лечения, оцененные по таким критериям как ПО, ЛК, ОВ, зависят от таких показателей тепловой дозы, как 10 CEM43T_{90}, $T_{мин}$, $T_{ср}$, и количества сеансов ГТ. При этом значимая связь ПО опухоли и продолжительность ЛК с термальной дозой установлена в 10 из 15 исследований, ОВ – в 2 из 2, термическая токсичность – в 7 из 11. Авторы также оценили сравнительную эффективность низких и высоких тепловых доз, использованных в одних и тех же исследованиях. Границами доз выбраны ≥ 2 и < 2 сеансов ЛГТ при > 30 CEM43, больше или меньше 6 CEM43 °C, 10 CEM43 °C, 20 CEM43 °C, 50 CEM42,5 °C, а также суммарное время ГТ ≥ 200 мин при 42,5 °C или ≥ 100 минут при 43 °C. В целом при низких тепловых дозах частота ПО в среднем равнялась 36,2 % (15–53 %), при высоких – около 70 % (54–85 %). Авторы делают вывод, что хотя высокие дозы ЛГТ одновременно усиливали и токсические эффекты на нормальные ткани, для достижения клинически значимых результатов ТЛТ при местно- и регионарно-распространенном РМЖ необходимо создавать высокий температурный режим в опухоли.

Результаты многих исследовании свидетельствуют, что результаты ТЛТ и ТХЛТ зависят от количества сеансов ЛГТ [18, 19, 21, 25, 26, 28, 34–36]. Некоторые авторы считают, что эффективность лечения определяется дозой тепла, полученная на первых трех сеансах ЛГТ [13, 15, 24, 37]. Следует отметить, что эффективность ТЛТ зависит не только от тепловой дозы, но и от ряда не термальных факторов: объема и гистологии опухоли, возраста больного, предшествующего лечения, в том числе суммарной дозы ЛТ, стадии заболевания [15, 16, 18, 19, 21, 25, 30, 34, 37]. По исследованию Dragovic J. et al [34], при одинаковых технических условиях проведения ЛГТ уровень тепловой дозы в опухоли и, соответственно, результаты ТЛТ зависели от объема новообразования. В опухолях диаметром меньше 5 см $EqtT_{мин}$ составила 6,37, $EqtT_{макс}$ – 61,7, $EqtT_{ср}$ – 33,5. При этом частота ПО достигала 81 %. В то время как в новообразованиях размерами > 5 см тепловая доза уменьшилась: $EqtT_{мин}$ до 3,7 ($p < 0,05$), $EqtT_{макс}$ – до 36,6 (p=0,0005), $EqtT_{ср}$ – до 18,4 ($p < 0,01$), что привело к снижению частоты ПО до 35 %. Зависимость распределения тепловой дозы от объема опухоли, соответственно, эффективность лечения, были показаны и в других работах [31, 35]. Van der Zee J. et al [35] при ТЛТ рецидивного РМЖ изучили сравнительную эффективность ЛГТ, создаваемую СВЧ излучением с частотой 2450 и 433 МГц. Было установлено, что для опухолей размерами меньше 3 см частота ПО при обеих частотах была одинаковой: для 2450 МГц она равнялась 91 %, для 915 МГц – 87 %. В то время как в группах, где размер опухоли достигал 3 см и более, частота ПО при 2450 МГц уменьшилась на 60 % и составила 31 %, при 433 МГц – снизилась только на 22 % и равнялась 65 %. Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением объема опухоли для создания терапевтической тепловой дозы в объеме мишени необ-

ходимо использовать длинноволновые радиочастотные излучения.

Токсическое действие ТЛТ на нормальные ткани

По данным экспериментальных исследований, большинство нормальных тканей устойчивы к температуре 43 °С с продолжительностью воздействия до 60 мин [38]. Наиболее термочувствительной является сперматогенный эпителий, устойчивой – кожа, мышечная и периферическая нервная ткани. Нервная ткань центральной нервной системы и слизистая оболочка кишечника занимают промежуточное положение. Курпешев О.К. и др. [39] при нагревании семенников мышей в водяной бане до 41,5 °С в течение 30 мин существенных микроскопических изменений в сперматогенном эпителии не обнаружили, в то время как при 60- и 90-минутном воздействии выявили значительные повреждения. Величина D_0, оцененная по выживаемости стволовых клеток сперматогенного эпителия, равнялась 40 мин. Для нервной ткани центральной нервной системы максимальной пороговой тепловой дозой является 42–42,5 °С или 43 °С с продолжительностью воздействия 40–60 или 10–30 мин соответственно [40]. Слизистая оболочка кишечника мышей устойчива к нагреванию до 42 °С в течение одного часа, патологические изменения начинают проявляться при 43 °С с длительностью воздействия 20–30 мин ([41], хотя по некоторым данным она оказалась устойчивой и при 44 °С (20 мин) [42]. Haveman J. et al [43] считают, что во избежание тяжелого поражения периферической нервной ткани (нейропатии) больных, режим ГТ не должен превышать 44 °С (30 мин) или эквивалентную тепловую дозу. По данным Курпешева О.К. и др. [39] повреждающий и радиосенсибилизирующий эффекты ГТ в коже мышей зависели не только от температуры, но и от линий и возраста животных. При ГТ (водяная баня) до 44 °С хвоста животных в возрасте 3–3,5 и 5–5,5 мес некроз кожи у 50 % нелинейных мышей развивался при нагревании в среднем в течение 27 и 38 мин соответственно. В то время как у мышей линии C57Bl/6 таких же возрастов подобный эффект достигался при воздействии в течение 41 и 44 мин, линии CBA – 44 и 56 мин, гибридов F1 (CBAxC57Bl/6) – 48 и 65 мин соответственно. При сочетании ГТ с ионизирующим излучением лучевые реакции кожи усиливались, и их выраженность также зависела от линии мышей, уровня температуры, продолжительности нагревания и дозы радиации. КТУ для кожи линейных мышей был выше, чем у нелинейных. КТУ, оцененный на уровне развития влажного эпидермита для 43 °С, с увеличением продолжительности воздействия от 30 мин до 60 мин у нелинейных мышей повышался от 1,05 до 1,5, при 44 °С (30 мин) он равнялся 1,5, при 45 °С (30 мин) – 2,1. В то время как для кожи мышей гибридов F1 при 44 °С (30 мин) КТУ был равен 1,6, при 45 °С (30 мин) – 2,3.

О высокой терморезистентности нормальных тканей, по сравнению с опухолевыми, свидетельствуют исследования Ichinoseki-Sekine N. et al [44] и Lyng et al [45]. Ichinoseki-Sekine N. et al. [44] при СВЧ ГТ бедра у 11 здоровых добровольцев температурой в среднем 43,7 °С (42,8–45,4 °С) и продолжительностью воздействия 30 мин не обнаружили отеков в мышцах и повреждений мышечных волокон. Нагрев осуществляли при частоте СВЧ излучения 434 МГц с апертурой излучателя 96 см^2. Lyng H. et al [45] изучили развитие некроза и повреждение сосудов при ТЛТ как в опухолевых, так и в нормальных тканях у 24 пациенток с местнораспространенным РМЖ. Температуру измеряли в 18–28 точках внутри опухоли. Авторы установили, что для развития массивного некроза в 50 % объема опухоли требовалась тепловая доза, равная 116 СЕМ, для нормальной ткани – 205 СЕМ, для повреждения сосудов в них – 63 СЕМ и 144 СЕМ соответственно.

В клинической практике ЛГТ в большинстве случаев применяют у больных с рецидивами опухолей, после ранее проведенной ЛТ (ТЛТ) и/или операции, то есть нормальные ткани обладают нарушенной термо- и радиочувствительностью. Но, с другой стороны, ЛГТ, как правило, проводится с принудительным охлаждением нагреваемой поверхности, поэтому во многих исследованиях токсические эффекты в нормальных тканях были не выраженными или даже не отличались от таковых в контрольной группе [4, 46–48]. В ряде работ для достижения максимального эффекта в опухоли была применена, по выражению Dewhirst M.W. et al [49], «неоптимальная гипертермия» (>42–43 °С), что привело к развитию различных осложнений в нормальных тканях. Они проявлялись термическими повреждениями близлежащих к аппликаторам тканей: кожи, подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), нервов, мышц. Кроме того, ЛГТ повышала частоту и интенсивность развития лучевых реакций и повреждений нормальных тканей [5, 18–20, 22, 27, 30, 32, 35, 50, 51]. Токсический эффект обнаруживали при нагревании в диапазоне 41–43 °С [5, 27, 32]. В ряде случаев он имел место и при усиленном охлаждении ПЖК до 38,3–38,4 °С [22], что свидетельствует о том, что термодатчики могут находится вне зоны наибольшего накопления тепла. В целом эти данные свидетельствуют о том, что ожоги кожи и лучевые осложнения в виде язв и некрозов могут развиваться при температуре 41–42 °С и резко возрастают при 43–45 °С. В первом случае частота повреждений составляет 0–15 % [27, 50], во втором – > 32 % [5, 19, 27, 30, 35, 50, 51]. В работе Phromratanapongse P. et al [20] при ТЛТ (43 °С, 60 мин) рецидивов РМЖ частота развития лучевой реакций III ст. достигала 25 %. По данным Seegenschmiedt H. et al [18] почти у всех больных с рецидивами РМЖ, подвергшихся ТЛТ, при температуре 45 °С развивались ожоги кожи разной степени выраженности. Jones EL. et al [30] в рандомизированном исследовании изучили токсические эффекты ТЛТ с высокими и низкими тепловыми дозами у больных с рецидивами различных опухолей. В одной группе больных температура в нормальных тканях составляла 43 °С, продолжительность воздействия – ≤ 60 мин, количество сеансов ЛГТ – ≤ 10. При таком режиме ЛГТ в нормальных тканях медиана тепловой дозы в опухоли по дескриптору СЕМ43°T_{90} равнялась 14,3 (диапазон 0,57–36,21). В другой группе – тепловая доза в нагреваемом объеме была значительно ниже и в опухоли она в среднем равнялась 0,7 (0,07–1,49) СЕМ43°T_{90} (тепловая доза для кожи в статье не указана). В результате частота ожогов в целом (I–III ст.) в группе с высокой тепловой дозой достигала 46 %, с низкой – 6 %. Более тяжелые формы (II–III ст.) ожогов развились в 21 % и 2 % соответственно. Проведенный анализ литературы показывает, что максимальный пороговый уровень ЛГТ при продолжительности воздействия 30–60 мин для здоровой кожи находится в пределах 43–44 °С, а для рубцово- или фиброзно-измененной после ранее проведенных оперативных вмешательств или ЛТ – 41–42 °С. По вероятностной модели термической токсичности,

построенной Bakker A. et al. [6] на основании литературных данных, максимальный пороговый уровень ЛГТ для нормальной и измененной кожи примерно составляет 43,5-44,0 °С и 43-43,5 °С соответственно (рис. 5).

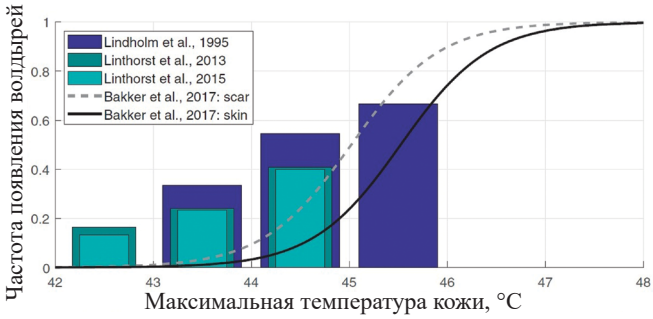


Рис. 5. Вероятностная модель термической токсичности для здоровой (сплошная линия) и рубцово-измененной (прерывистая линия) кожи [6]. Разъяснения даны на рисунке

Fig. 5. Probabilistic model of thermal toxicity for healthy (solid line) and scarred (dashed line) skin [6]. Explanations are given in the figure

Умеренные температурные режимы ГТ при ТЛТ или ТХЛТ первичных больных могут приводить к незначимому усилению лучевых реакции и поздних лучевых повреждений (ПЛП) нормальных тканей [9, 18, 32, 52–54]. По данным Курпешева О.К. и др. [53], у больных местно-распространенным раком гортани, сливной пленчатый эпителиит после ТХЛТ (n=31) развился в 23 (74 %) случаях, ХЛТ (n=27) – в 18 (67 %), ПЛП (перихондриты, отек слизистой оболочки) – в 3 (10 %) и в 2 (7 %) случаях соответственно (p > 0,05). По другим исследованиям авторов [54], у больных местнораспространенным раком полости рта частота развития лучевых эпителиитов III–IVст. после ТЛТ (n=32) составила 28,1 %, ЛТ (n=35) – 11,4 %. ПЛП в исследуемой группе диагностирована у 5 (15,6 %) пациентов: у 1 (3,1 %) – лучевая язва слизистой оболочки, у 4 (12,5 %) – радионекроз нижней челюсти. В то время как после одной ЛТ (контроль) развилась только лучевая язва у одного (2,9 %) больного (p = 0,08). В обеих исследованиях ЛГТ проводили ёмкостным методом при $T_{макс}$ 42–43 °С (в центре опухоли) в течение 40–60 мин. Авторы считают, что повышение частоты развития радионекроза нижней челюсти связано с перегревом костей из-за более близкого расположения их к аппликаторам. Причиной развития аваскулярного остеонекроза у 9,7 % больных с опухолями органов малого таза после ТЛТ [52] также являлась следствием перегрева костей, близко прилежащих к аппликаторам (ЛГТ осуществляли на установке BSD-2000). Следует отметить, что в первом случае [53] ЛТ проводили в режиме гиперфракционирования (1+1 Гр с интервалом 4 ч), тогда как в последних двух [52, 54] применялись высокие разовые дозы (4–5 Гр). Как известно, КТУ при ТЛТ повышается с увеличением разовой дозы ионизирующего излучения [55].

Обсуждение и заключение

В обзоре проведен анализ повреждающего действия различных температурных режимов ГТ самостоятельно, в комбинации с ионизирующей радиацией и/или с цитостатическими препаратами на нормальные и опухолевые клетки в эксперименте. Изучено влияние ЛГТ на результаты ЛТ онкологических больных в зависимости от тепловой дозы в опухоли. Показано, что критическими параметрами при проведении ЛГТ является минимальная тепловая доза в опухоли и максимальная в нормальных тканях, которые определяют эффективность лечения и токсичность метода. Однако уровень нагрева различных участков опухоли и нормальной ткани трудно контролируем, так как при радиочастотной ЛГТ наблюдается выраженная неоднородность температуры в нагреваемом объеме, из-за гетерогенности электрофизических характеристик тканей, различий в их кровоснабжении и особенностей тепловыделения. Более того, уровень температуры меняется в течение сеанса ГТ и диапазон колебаний зависит от интенсивности изменения кровотока. Поэтому с помощью инвазивной термометрии невозможно получить максимально точную температурную карту в нагреваемом объеме живой ткани. По исследованиям Bakker A. et al [56], для адекватного отражения распределения температуры кожи при ГТ рецидивов РМЖ аппликаторами площадью 400 см^2 требуется более 50 термодатчиков, что практически не осуществимо в клинической практике. По этой причине, не всегда возможно установить взаимосвязь между тепловыми дозами и непосредственными результатами лечения [16, 26, 57]. Тем не менее, ряд исследований показывает, что значимое усиление противоопухолевого эффекта ГТ можно получить при тепловых дозах ≥ 10 CEM43T_{90}, $T_{мин}$ ≥ 40 °С, $T_{ср}$ ≥ 42 °С или $T_{макс}$ ≥ 44 °С с продолжительностью 40–60 мин [17, 18, 22, 23, 28, 29]. Данные пороговые дозы $T_{мин}$, $T_{ср}$ и $T_{макс}$ рассчитаны для опухолей поверхностных и подповерхностных локализаций размерами в основном от 2 до 40 мм. Практика показывает, что при больших объемах новообразования для достижения порогового уровня по $T_{мин}$ требуется значительное повышение $T_{макс}$ – до 45–46 °С и даже выше. Ряд авторов считают, что показательным тепловым параметром, определяющим эффективность лечения при ЛГТ, является минимальная кумулятивная изоэффективная доза тепла, полученная на первых трех сеансах нагревания [13, 15, 24, 36]. В эффективности ГТ определенную роль играет и её опосредованное действие – улучшение микроциркуляции в тканях и, как следствие этого, повышение оксигенации опухоли и доступа ХП к клеткам. Также важное значение имеют и нетермические факторы, а именно, формирование тепловой дозы в опухоли, которая зависит от способа ГТ, размера аппликаторов (излучателей), соотношения их с площадью опухоли, уровня температуры охлаждающей жидкости в аппликаторе(ах), частоты РЧ излучения и распределения УПМ в нагреваемом объеме [1, 25, 35].

Учитывая, что режим ГТ выше 40 °С трудно создать в опухолях глубокой локализации [58], вероятность перегрева внутренних органов при наружной ГТ очень низка. Поэтому термические повреждения в основном развиваются на коже, ПЖК, а также в мышцах, костях и хрящах, близко расположенных к аппликаторам (излучателям). Вероятность повреждения этих тканей возрастает, если они ранее подвергались ЛТ или имеются послеоперационные рубцовые или постлучевые фиброзные изменения, когда нарушена их трофика [1, 34, 42].

Dewhirst M.W. et al [13] считают, что для снижения токсичности ЛГТ в нормальных тканях необходимо уменьшать тепловую дозу. По утверждению авторов, биологические процессы, происходящие при воздействии температурой 39–42 °С, также приводят к значимому снижению выживаемости опухолевых клеток, но при этом уменьшаются побочные эффекты в нормальных тканях. На наш взгляд, для получения значимого радиосенсибилизирующего эффекта ГТ при слабом режиме температурного воздействия (< 40 °С) необходимо

проводить более длительные сеансы нагревания (более 100–120 мин). Однако это не всегда возможно, особенно у соматически тяжелых больных, которым тяжело находится длительное время в неподвижном состоянии. Тем не менее, подобный режим ЛГТ в некоторых случаях оправдан для снижения риска термических осложнений при нагревании тканей с послеоперационными рубцами или постлучевыми фиброзами. Такой подход можно сравнить с некоторыми используемыми режимами ЛТ, когда снижение токсического действия её на нормальные ткани достигается за счет перехода на более низкие мощности или на мелкое, или на суперфракционирование. При таких режимах повреждающий эффект ЛТ на опухоли почти не изменяется, но уменьшается частота и интенсивность развития лучевых реакций и повреждений [59, 60]. При множественном варьировании режима ГТ в течение сеанса или курса лечения возникает необходимость быстрого расчета эквивалентных температур. На рис. 6 представлена номограмма, предложенная Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8] для определения продолжительности ЛГТ (t), необходимой для получения эквивалентного эффекта к 43°C (t_{43}) при различных температурах и продолжительности нагревания (t). Предложенная авторами формула для расчета тепловой дозы имеет и недостатки, так как в ее основу заложен только повреждающий эффект ГТ, тогда как при ЛГТ присутствует радио- и химиосенсибилизация. Также не учитывается скорость восстановления сублетальных повреждений при фракционированном облучении. Кроме того, радиосенсибилизирующий и повреждающий эффекты ГТ могут снижаться из-за развития в опухолевых клетках индуцированной нагреванием термотолерантности [61–65].

Определенный интерес представляет предложенный Datta N.R. et al [66] методика определения тепловой дозы на площади под температурной кривой (AUC) с нижней границей ≥ 39 °C (AUC ≥ 39 °C). При таком подходе эти показатели определяются инвазивной термометрией при каждом сеансе ГТ, а затем суммарно для всего курса лечения. По мнению авторов, AUC ≥39 °C для каждого сеанса ГТ представляет совокупное температурно-временное распределение при умеренном нагреве в диапазоне от 39 °C до 45 °C. На наш взгляд, это простой, математически вычисляемый параметр для оценки уровня нагрева опухоли при ЛГТ.

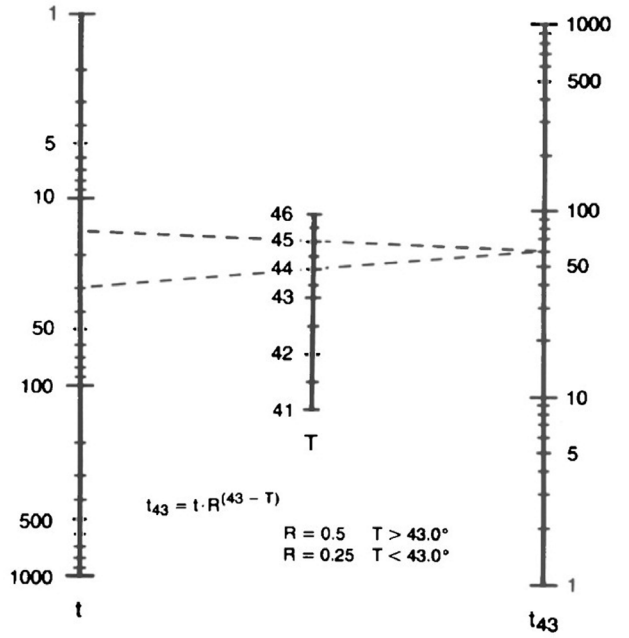


Рис. 6. Номограмма отношение времени (t), необходимого для получения какого-либо эффекта при любой температуре, к эквивалентному времени нагревания при 43°C (t_{43}), 60 мин. Пунктирные линии представляют два примера: обработка при 44°C в течение 30 мин эквивалентна нагреванию при 43°C в течение 60 мин или 45°C / 15 мин [8]

Fig. 6. Nomogram of the ratio of the time (t) required to obtain any effect at any temperature to the equivalent heating time at 43°C (t43), 60 min. The dotted lines represent two examples: treatment at 44°C for 30 minutes is equivalent to heating at 43°C for 60 minutes or 45°C/15 minutes [8]

Учитывая недостатки инвазивной термометрии, ряд авторов дозиметрию при ЛГТ предлагают проводить по 25–50 % уровню УПМ, на которую кровоток не оказывает влияния [18, 26, 49]. В частности, Lee H.K. et al [26] при изучении результатов ТЛТ 115 больных с рецидивами РМЖ установили, что ЛК коррелирует с 25 % уровнем УПМ (≥ 25 % против < 25 %, p = 0,0001).

В целом анализ литературы свидетельствует, что неправильное использование ЛГТ может приводить или к отсутствию вклада ГТ в эффективность противоопухолевой терапии из-за недостаточности тепловой дозы в опухоли, или к различным токсическим эффектам, в случае превышения её уровня для нормальных тканей [4]. В рекомендации Европейского общества по гипертермической онкологии при ТЛТ и ТХЛТ поверхностных опухолей, с продолжительностью ЛГТ до 60 мин, тепловую дозу по T_{90} на каждом сеансе рекомендуется поддерживать выше 40 °C, T_{50} – на уровне 40 °C, $T_{макс}$ – 43–45 °C. При таких режимах ЛГТ кумулятивная доза тепла в опухоли будет близка к 1 CEM43T_{90}. Максимальная температура в нормальных тканях допускается до 43–45 °C [67]. Эти данные почти совпадают с результатами нашего анализа, которые показали, что минимальная кумулятивная тепловая доза для опухоли за курс лечения должна быть выше 10 CEM43T_{90}, максимальная пороговая температура для здоровых нормальных тканей – 43–44 °C при продолжительности воздействия от 30 до 60 мин. Пороговая температура для кожи больных, ранее подвергавшихся ЛТ или оперативному вмешательству, по нашим данным, в отличие от вероятностной модели термической токсичности Bakker A. et al [6], значительно ниже и не превышает 41–42 °C.

В заключение следует отметить, что основным препятствием развития метода ЛГТ является отсутствие контроля температуры в нагреваемом объеме в реальном времени и соответственно коррекция уровня нагрева в процессе лечения. Поэтому разработка метода дистанционной термометрии и соответствующего оборудования для него продолжает оставаться актуальной задачей для гипертермической онкологии.

Выводы

1. Минимальная пороговая тепловая доза ЛГТ, значимо влияющая на результаты ТЛТ опухолей, для $T_{мин}$ ориентировочно составляет 40,5 °C (60 мин), $T_{ср}$ – 42 °C (40 мин), $T_{макс}$ – 44 °C (40 мин), для CEM43T_{90} – не менее 10 мин.

2. ЛГТ оказывает радио- и химиосенсибилизирующее, а также повреждающее действие не только на опухолевые, но и на нормальные ткани, поэтому у последних при высоких температурах могут развиваться ожоги и/или усиливаться лучевые реакции и повреждения.

3. Для минимизации токсических эффектов ТЛТ в нормальных тканях при продолжительности нагревания 30–60 мин максимальная температура ЛГТ в здоровой коже не должна превышать 43–44 °C, а в коже с послеоперационными рубцами или лучевыми фиброзами – 41–42 °C.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 - Clinical Group Consensus // Int. J. Hyperthermia. 2008. V.24, No. 2. C. 111-122.
2. Van der Heijden A.G., Dewhirst M.W. Effects of Hyperthermia in Neutralizing Mechanisms of Drug Resistance in Non-muscleinvasive Bladder Cancer // Int. J. Hyperthermia. 2016. V.32, No. 4. P. 434–445. http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761.
3. Курпешев О.К., Van der Zee J. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 1. С. 57-77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227.
4. Курпешев О.К., Van der Zee J. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 2. С. 52-67. DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640.
5. Linthorst M., Baaijens M., Wiggenraad R., Creutzberg C., Ghidey W., van Rhoon G.C., van der Zee J. Local Control Rate After the Combination of Reirradiation and Hyperthermia for Irresectable Recurrent Breast Cancer: Results in 248 Patients // Radiother. Oncol. 2015. No. 117. P. 217-222. http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.019.
6. Bakker A., Van der Zee J., Van Tienhovena G., Kok H.P., Rasch C.R.N., Crezee H. Temperature and Thermal Dose During Radiotherapy and Hyperthermia for Recurrent Breast Cancer are Related to Clinical Outcome and Thermal Toxicity: A Systematic Review // Int. J. Hyperthermia. 2019. V.36, No. 1. P. 1024–1039. https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1665718.
7. Ademaj A., Veltsista D.P., Ghadjar P., Marder D., Oberacker E., Ott O.J., Wust P., Puric E., Hälg R.A., Rogers S., Bodis S., Fietkau R., Crezee H., Riesterer O. Clinical Evidence for Thermometric Parameters to Guide Hyperthermia Treatment // Cancers. 2022. V.14, No. 3. P. 625. https://doi.org/10.3390/cancers14030625.
8. Sapareto S.A., Dewey W.C. Thermal Dose Determination in Cancer Therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984. No. 10. P. 787-800.
9. Roizin-Towle L., Pirro J.P. The Response of Human and Rodent Cells to Hyperthermia // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991. No. 20. P. 751–756.
10. Ben-Hur E., Elkind M.M., Bronk B.V. Thermally Enhanced Radioresponse of Cultured Chinese Hamster Cells: Inhibition of Repair of Sublethal Damage and Enhancement of Lethal Damage // Radiat. Res. 1974. V.58, No. 1. P. 38-51. DOI:10.2307/3573947.
11. Robinson J.E., Wizenberg M.J. Thermal Sensitivity and the Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Chinese Hamster Cells // Acta Radiologica: Therapy Physics Biology. 1974. V.13, No. 3. P. 241-248. DOI: 10.3109/02841867409129880.
12. Urano M., Kuroda M., Nishimura Y. Invited Rview. For the Clinical Application of Thermochemotherapy Given at Mild Temperatures // Int. J. Hyperthermia. 1999. V.15, No. 2. P. 79-107.
13. Dewhirst M.W., Sim D.A., Sapareto S., Connor W.G. Importance of Minimum Tumor Temperature in Determining Early and Long-Term Responses of Spontaneous Canine and Feline Tumors to Heat and Radiation // Cancer Res. 1984. V.44, No. 1. P. 43-50.
14. Thrall D.E., LaRue S.M., Yu D., Samulski T., Sanders L., Case B., Rosner G., Azuma C., Poulson J., Pruitt A.F., Stanley W., Hauck M.L., Williams L., Hess P., Dewhirst M.W. Thermal Dose is Related to Duration of Local Control in Canine Sarcomas Treated with Thermoradiotherapy // Clin. Cancer Res. 2005. V.11, No. 14. P. 5206-5214.
15. Leopold K.A., Dewhirst M.W., Samulski T.V., Dodge R.K., George S.L., Blivin J.L., Prosnitz L.R., Oleson J.R. Cumulative Minutes with T90 Greater than $Temp_{index}$ is Predictive of Response of Superficial Malignancies to Hyperthermia and Radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993. No. 25. P. 841-847.
16. De Bruijne M., Van der Holt B., Van Rhoon G.C., Van der Zee J. Evaluation of CEM43°CT90 Thermal Dose in Superficial Hyperthermia // Strahlentherapie und Onkologie. 2010. V.186, No. 8. P. 436-443.
17. Dunlop P.R.C., Hand J.W., Dickinson R.J., Field S.B. An Assessment of Local Hyperthermia in Clinical Practice // Int. J. Hyperthermia. 1986. No. 2. P. 39–50.
18. Seegenschmiedt H., Karrisson U.L., Sauer R., Brady L.W., Herbst M., Amendola B.E., et al. Superficial Chest Wall Reccurences of Breast Cancer: Prognostic Treatment Factors for Combined Radiation Therapy and Hyperthermia // Radiology. 1989. No. 173 P. 551-558.
19. Kapp D.S., Petersen I.A., Cox R.S., Hahn G.M., Fessenden P., Prionas S.D., Bagshaw M.A. Two or Six Hyperthermia Treatments as an Adjunct to Radiation Therapy Yield Similar Tumor Responses: Results of a Randomized Trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990. V.19, No. 6. P. 1481-1495. https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90361-M.
20. Phromratanapongse P., Steeves R.A., Severson S.B., Paliwal B.R. Hyperthermia and Irradiation for Locally Recurrent Previously Irradiated Breast Cancer // Strahlenther Onkol. 1991. V.167, No. 2. P. 93-97.
21. Kapp D.S., Cox R.S. Thermal Treatment Parameters are Most Predictive of Outcome in Patients with Single Tumor Nodules Per Treatment Field in Recurrent Adenocarcinoma of the Breast // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. No. 33. P. 887–899.
22. Lee C.K., Song C.W., Rhee J.G., Foy J.A., Seymour B.A., Levitt H. Clinical Experience Using 8 MHz Radiofrequency Capacitive Hyperthermia in Combination with Radiotherapy: Results of a Phase I/Ii Study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. V.32, No. 3. P. 733-745.
23. Amichetti M., Romano M., Busanaa L., Bolnera A., Fellin G., Pania G., et al. Hyperfractionated Radiation in Combination with Local Hyperthermia in the Treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Phase I-II Study // Radiotherapy and Oncology. 1997. No. 45. P. 155-158.
24. Hand J.W., Machin D., Vernon C.C., Whaley J.B. Analysis of Thermal Parameters Obtained During Phase III Trials of Hyperthermia as an Adjunct to Radiotherapy in the Treatment of Breast Carcinoma // Int. J. Hyperthermia. 1997. V.13, No. 4. P. 343-364.
25. Sherar M., Liu F.F., Pintilie M., Levin W., Hunt J., Hill R.I., et al. Relationship Between Thermal Dose and Outcome in Thermoradiotherapy Treatments for Superficial Recurrences of Breast Cancer: Data From a Phase III Trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. V.39, No. 2. P. 371–380. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00333-7.
26. Lee H.K., Antell A.G., Perez C.A., Straube W.L., Ramachandran G., Myerson R.J., et al. Superficial Hyperthermia and Irradiation for Recurrent Breast Carcinoma of the Chest Wall: Prognostic Factors in 196 Tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998. No. 40. P. 365–375. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00740-2.
27. Myerson R.J., Straube W.L., Moros E.G., Emami N., Lee H.K., Perez C.A., Taylor M.E., et al. Simultaneous Superficial Hyperthermia and External Radiotherapy: Report of Thermal Dosimetry and Tolerance to Treatment // Int. J. Hyperthermia. 1999. V.15, No. 4. P. 251-266.
28. Maguire P.D., Samulski T.V., Prosnitz L.R. A Phase II Trial Testing the Thermal Dose Parameter CEM43°T90 as a Predictor of Response in Soft Tissue Sarcomas Treated with Pre-Operative Thermoradiotherapy // Int. J. Hyperthermia. 2001. V.17, No. 4. P. 283-290.
29. Li G., Mitsumori M., Ogura M., Horii N., Kawamura S., Masunaga S.-I., et al. Local Hyperthermia Combined with External Irradiation for Regional Recurrent Breast Carcinoma // Int. J. Clin. Oncol. 2004. No. 9. P. 179–183. DOI 10.1007/s10147-004-0395-3.
30. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R., Samulski T.V., Vujaskovic Z., Yu D., et al. Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors // J. Clin. Oncol. 2005. No. 23. P. 3079–3085.
31. Gabriele P., Ferrara T., Baiotto B., Garibaldi E., Marini P.G., Penduzzu G., et al. Radio Hyperthermia for Retreatment of Superficial Tumours // Int. J. Hyperthermia. 2009. V.25, No. 3. P. 189–198.
32. Perez C.A., Pajak T., Emami B., Hornback N.B., Tupchong L., Rubin P. Randomized Phase III Study Comparing Irradiation and Hyperthermia with Irradiation Alone in Superficial Measurable Tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1991. V.14, No. 2. P. 133–141.
33. Datta N.R., Puric E., Klingbiel D., Gomez S., Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016. No. 94. P. 1073-1087. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.361.
34. Dragovic J., Seydel H.G., Sandhu T., Kolosvary A., Blough J. Local Superficial Hyperthermia in Combination with Low-Dose Radiation Therapy for Palliation of Locally Recurrent Breast Carcinoma // J. Clin. Oncol. 1989. V.7, No. 1. P. 30–35.
35. Van der Zee J., Van der Holt B., Rietveld P.J.M., Helle P.A., Wijnmaalen A.J., Van Putten W.L.J., Van Rhoon G.C. Reirradiation Combined with Hyperthermia in Recurrent Breast Cancer Results in a Worthwhile Local Palliation // Br. J. Cancer. 1999. V.79, No. 3/4. P. 483–490.
36. Dewhirst M.W., Sim D.A. The Utility of Thermal Dose as a Predictor of Tumor and Normal Tissue Responses to Combined Radiation and Hyperthermia // Cancer Research. 1984. V.44, No. 10. P. 4772s-4780s.
37. Leopold K.A., Dewhirst M., Samulski T., Harrelson J., Tucker J.A., George S.L., Dodge R.K., Grant W., Clegg S., Prosnitz L.R., Oleson J.R. Relationships Among Tumor Temperature, Treatment Time, and Histopathological Outcome Using Preoperative Hyperthermia with Radiation in Soft Tissue Sarcomas // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phis. 1992. No. 22. P. 989-998.
38. Fajardo L.F. Pathological Effects of Hyperthermia in Normal Tissues // Cancer Research. 1984. No. 44. P. 4826s–4835s.
39. Курпешев О.К., Лебедева Т.В., Светицкий П.В., Мардынский Ю.С., Н.А.Чушкин. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии. – Ростов-на-Дону: Издательство «НОК», 2005. 164 с.
40. Haveman J., Sminia P., Wondergem J., Van der Zee J., Hulshof MCCM. Effects of Hyperthermia on the Central Nervous System: What Was Learnt from Animal Studies? // Int. J. Hyperthermia. 2005. V.21, No. 5. P. 473-487. doi: 10.1080/02656730500159079.
41. Hume S.P., Marigold J.C., Michalowski A. The Effect of Local Hyperthermia on Non-Proliferative, Compared with Proliferative, Epithelial Cells of the Mouse Intestinal Mucosa // Radiat. Research. 1983. No. 94. P. 252–262.
42. Peck J.W., Gibbs Jr.F.A., Dethlefsen L.A. Localized Hyperthermia and X-Irradiation of Murine Jejunum in Situ: A New Method // Int. J. Hyperthermia. 1986. V.2, No. 3. P. 277-298. DOI: 10.3109/02656738609016486.
43. Haveman J., Van Der Zee J., Wondergem J., Hoogeveen J.F., Hulshof MCCM. Effects of Hyperthermia on the Peripheral Nervous System: A Review // Int. J. Hyperthermia. 2004. V.20, No. 4. P. 3713-3791. doi: 10.1080/02656730310001637631.
44. Ichinoseki-Sekine N., Naito H., Saga N., Ogura Y., Shiraishi M., Giombini A., Giovannini V., Katamoto S. Changes in Muscle Temperature Induced by 434 MHz Microwave Hyperthermia // Br. J. Sports Med. 2007. No. 41, P. 425–429. DOI: 10.1136/bjsm.2006.032540.
45. Lyng H., Monge O.R., Bohler P.J., Rofstad E.K. Relationships Between Thermal Dose and Heat-Induced Tissue and Vascular Damage after Thermoradiotherapy of Locally Advanced Breast Carcinoma // Int. J. Hyperthermia. 1991. No. 3. P. 403-415.
46. Sharma S., Sandhu A.P., Patel F.D., Ghoshal S., Gupta B.D., Yadav N.S. Side-Effects of Local Hyperthermia Results of a Prospectively Randomized Clinical Study // Int. J. Hyperthermia. 1990. V.6, No. 2. P. 279–285.

47. Varma S., Myerson R., Moros E., Taylor M., Straube W., Zoberi I. Simultaneous Radiotherapy and Superficial Hyperthermia for High-Risk Breast Carcinoma: A Randomised Comparison of Treatment Sequelae in Heated Versus Non-Heated Sectors of the Chest Wall Hyperthermia // Int. J. Hyperthermia. 2012. V.28, No. 7. P. 583-590. DOI:10.3109/02656736.2012.705216.
48. Van der Zee J., Gonzales Gonzales D., Van Rhoon G.C., Van Dijk J.D.P., Van Putten W.L.J., Hart A.A.M., Dutch Deep Hyperthermia Group. Comparison of Radiotherapy Plus Hyperthermia in Locally Advanced Pelvic Tumors: A Prospective, Randomised, Multicentre Trial // The Lancet. 2000. No. 355. P. 1119–1125.
49. Dewhirst M.W., Vujaskovic Z., Jones E., Thrall D. Re-Setting the Biologic Rationale for Thermal Therapy // Int. J. Hyperthermia. 2005. V.21, No. 8. P. 779-790.
50. Ben-Yosef R., Sullivan D.M., Kapp D.S. Peripherial Neuropathy and Myonecrosis Following Hyperthermia and Radiation Therapy for Recurrent Prostatic Cancer: Correlation of Damage with Predicted SAR Pattern // Int. J. Hyperthermia. 1992. V.8, No. 2. P.173-185. https://doi.org/10.3109/02656739209021773.
51. Engin K., Tupchong L., Waterman F.M., McFarlane J.D., Hoh L.L., Leeper D.B. Predictive Factors for Skin Reactions in Patients Treated with Thermoradiotherapy // Int. J. Hyperthermia. 1995. V.11, No. 3. P. 357-364. DOI: 10.3109/02656739509022471.
52. Balzer S., Schneider D.T., Bernbeck M.B., Jäger M., Mils O., Schaper J., et al. Avascular Osteonecrosis after Hyperthermia in Children and Adolescents with Pelvic Malignances: A Retrospective Analysis of Potential Risk Factors // Int. J. Hyperthermia. 2006. V.22, No. 6. P. 451-461.
53. Курпешев О.К., Андреев В.Г., Панкратов В.А., Гулидов И.А., Орлова А.В. Сравнительные результаты консервативной химиолучевой и термохимиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани // Вопросы онкологии. 2014. Т.60, № 5. С. 602-606.
54. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Максимов С.А. Комбинированное лечение больных раком полости рта с использованием «условно-динамического» режима фракционирования лучевой терапии и локо-регионарной гипертермии // Сибирское медицинское обозрение. 2011. Т.67, № 1. С. 80-84.
55. Field S.B., Hume S.P., Law M.P., Myers R. The Response of Tissue to Combined Hyperthermia and X-rays // Brit. J. Radiol. 1977. V.50, No. 1. P. 129-134.
56. Bakker A., Holman R., Rodrigues D.B., Trefná H.D., Stauffer P.R., van Tienhoven G., et al. Analysis of Clinical Data to Determine the Minimum Number of Sensors Required for Adequate Skin Temperature Monitoring of Superficial Hyperthermia Treatments // Int. J. Hyperthermia. 2018. V.34, No. 7. P. 910-917.
57. Cox R.S., Kapp D.S. Correlation of Thermal Parameters with Outcome in Combined Radiation Therapy-Hyperthermia Trials // Int. J. Hyperthermia. 1992. No. 8. P. 719–732. https://doi.org/10.3109/02656739209005020.
58. Курпешев О.К., Ван дер Зее Я., Кавагнаро М. Гипертермия опухолей глубокой локализации – возможности ёмкостного метода // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 4. С. 64-75. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-4-64-75.
59. Курпешев О.К. Радиобиологический анализ использования низких мощностей доз облучения в лучевой терапии // Медицинская радиология. 1980. Т.25, № 8. С. 68-74.
60. Beitler J.J., Zhang Q., Fu K.K., Trotti A., Spencer S.A., Jones C.U., et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. V.89, No. 1. P. 13-20.
61. Колесникова А.И., Курпешев О.К., Коноплянников А.Г., Лепехина Л.А. Индукция термотолерантности в клоногенных клетках карциномы легких Льюис // Экспериментальная онкология (Киев, Наукова думка). 1986. Т.8, № 4. С. 66-67.
62. Курпешев О.К., Коноплянников А.Г. Восстановление кожи мышей после повреждений вызванных ионизирующим излучением и гипертермией // Медицинская радиология. 1986. Т.31, № 3. С. 31-36.
63. Van Rhoon G.C. Is CEM43 Still a Relevant Thermal Dose Parameter for Hyperthermia Treatment Monitoring? // Int. J. Hyperthermia. 2016. V.32, No. 1. P. 50–62. DOI: 10.3109/02656736.2015.1114153.
64. Liu T., Ye Y.-W., Zhu A.-L., Yang Z., Fu Y., Wei C., et al. Hyperthermia Combined with 5-Fluorouracil Promoted Apoptosis and Enhanced Thermotolerance in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901 // Onco. Targets Ther. 2015. No. 8. P. 1265-1270. DOI: 10.2147/OTT.S78514.
65. Bettaieb A., Averill-Bates D.A. Hyperthermia Combined with 5-Fluorouracil Promoted Apoptosis and Enhanced Thermotolerance in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901 // Biochim. Biophys. Acta. 2015. V.1853, No. 1. P. 52–62. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.09.016.
66. Datta N.R., Marder D., Datta S., Meister A., Puric E., Stutz E., et al. Quantification of Thermal Dose in Moderate Clinical Hyperthermia with Radiotherapy: A Relook Using Temperature–Time Area Under the Curve (AUC) // Int. J. Hyperthermia. 2021. V.38, No. 1. P. 296-307. DOI: 10.1080/02656736.2021.1875060.
67. Trefná H.D., Crezee H., Schmidt M., Marder D., Lamprecht U., Ehmann M. et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements // Int. J. Hyperthermia. 2017. Vol. 33, No. 471–482.

REFERENCES

1. Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 - Clinical Group Consensus. Int. J. Hyperthermia. 2008;24;2:111-122.
2. Van der Heijden A.G., Dewhirst M.W. Effects of Hyperthermia in Neutralizing Mechanisms of Drug Resistance in Non-muscleinvasive Bladder Cancer. Int. J. Hyperthermia. 2016;32;4:434–445. http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761.
3. Kurpeshev O.K., Van der Zee J. Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63;1:57-77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227 (In Russ.).
4. Kurpeshev O.K., Van der Zee J. Analysis of the Results of Randomized Trials on Hyperthermia in Oncology. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63;2:52-67. DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640 (In Russ.).
5. Linthorst M., Baaijens M., Wiggenraad R., Creutzberg C., Ghidey W., van Rhoon G.C., van der Zee J. Local Control Rate After the Combination of Reirradiation and Hyperthermia for Irresectable Recurrent Breast Cancer: Results in 248 Patients. Radiother. Oncol. 2015;117:217-222. http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.019.
6. Bakker A., Van der Zee J., Van Tienhovena G., Kok H.P., Rasch C.R.N., Crezee H. Temperature and Thermal Dose During Radiotherapy and Hyperthermia for Recurrent Breast Cancer are Related to Clinical Outcome and Thermal Toxicity: A Systematic Review. Int. J. Hyperthermia. 2019;36;1:1024–1039. https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1665718.
7. Ademaj A., Veltsista D.P., Ghadjar P., Marder D., Oberacker E., Ott O.J., Wust P., Puric E., Hälg R.A., Rogers S., Bodis S., Fietkau R., Crezee H., Riesterer O. Clinical Evidence for Thermometric Parameters to Guide Hyperthermia Treatment. Cancers. 2022;14;3:625. https://doi.org/10.3390/cancers14030625.
8. Sapareto S.A., Dewey W.C. Thermal Dose Determination in Cancer Therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984;10:787-800.
9. Roizin-Towle L., Pirro J.P. The Response of Human and Rodent Cells to Hyperthermia. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991;20:751–756.
10. Ben-Hur E., Elkind M.M., Bronk B.V. Thermally Enhanced Radioresponse of Cultured Chinese Hamster Cells: Inhibition of Repair of Sublethal Damage and Enhancement of Lethal Damage. Radiat. Res. 1974;58;1:38-51. DOI:10.2307/3573947.
11. Robinson J.E., Wizenberg M.J. Thermal Sensitivity and the Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Chinese Hamster Cells. Acta Radiologica: Therapy Physics Biology. 1974;13;3:241-248. DOI: 10.3109/02841867409129880.
12. Urano M., Kuroda M., Nishimura Y. Invited Rview. For the Clinical Application of Thermochemotherapy Given at Mild Temperatures. Int. J. Hyperthermia. 1999;15;2:79-107.
13. Dewhirst M.W., Sim D.A., Sapareto S., Connor W.G. Importance of Minimum Tumor Temperature in Determining Early and Long-Term Responses of Spontaneous Canine and Feline Tumors to Heat and Radiation. Cancer Res. 1984;44;1:43-50.
14. Thrall D.E., LaRue S.M., Yu D., Samulski T., Sanders L., Case B., Rosner G., Azuma C., Poulson J., Pruitt A.F., Stanley W., Hauck M.L., Williams L., Hess P., Dewhirst M.W. Thermal Dose is Related to Duration of Local Control in Canine Sarcomas Treated with Thermoradiotherapy. Clin. Cancer Res. 2005;11;14:5206-5214.
15. Leopold K.A., Dewhirst M.W., Samulski T.V., Dodge R.K., George S.L., Blivin J.L., Prosnitz L.R., Oleson J.R. Cumulative Minutes with T90 Greater than $Temp_{index}$ is Predictive of Response of Superficial Malignancies to Hyperthermia and Radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993;25:841-847.
16. De Bruijne M., Van der Holt B., Van Rhoon G.C., Van der Zee J. Evaluation of CEM43°CT90 Thermal Dose in Superficial Hyperthermia. Strahlentherapie und Onkologie. 2010;186;8:436-443.
17. Dunlop P.R.C., Hand J.W., Dickinson R.J., Field S.B. An Assessment of Local Hyperthermia in Clinical Practice. Int. J. Hyperthermia. 1986;2:39–50.
18. Seegenschmiedt H., Karrisson U.L., Sauer R., Brady L.W., Herbst M., Amendola B.E., et al. Superficial Chest Wall Reccurences of Breast Cancer: Prognostic Treatment Factors for Combined Radiation Therapy and Hyperthermia. Radiology. 1989;173:551-558.
19. Kapp D.S., Petersen I.A., Cox R.S., Hahn G.M., Fessenden P., Prionas S.D., Bagshaw M.A. Two or Six Hyperthermia Treatments as an Adjunct to Radiation Therapy Yield Similar Tumor Responses: Results of a Randomized Trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990;19;6;1481-1495. https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90361-M.
20. Phromratanapongse P., Steeves R.A., Severson S.B., Paliwal B.R. Hyperthermia and Irradiation for Locally Recurrent Previously Irradiated Breast Cancer. Strahlenther Onkol. 1991;167;2:93-97.
21. Kapp D.S., Cox R.S. Thermal Treatment Parameters are Most Predictive of Outcome in Patients with Single Tumor Nodules Per Treatment Field in Recurrent Adenocarcinoma of the Breast. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995;33:887–899.
22. Lee C.K., Song C.W., Rhee J.G., Foy J.A., Seymour B.A., Levitt H. Clinical Experience Using 8 MHz Radiofrequency Capacitive Hyperthermia in Combination with Radiotherapy: Results of a Phase I/Ii Study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995;32;3:733-745.
23. Amichetti M., Romano M., Busanaa L., Bolnera A., Fellin G., Pania G., et al. Hyperfractionated Radiation in Combination with Local Hyperthermia in the Treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Phase I-II Study. Radiotherapy and Oncology. 1997;45:155-158.
24. Hand J.W., Machin D., Vernon C.C., Whaley J.B. Analysis of Thermal Parameters Obtained During Phase III Trials of Hyperthermia as an Adjunct to

Radiotherapy in the Treatment of Breast Carcinoma. Int. J. Hyperthermia. 1997;13;4:343-364.
25. Sherar M., Liu F.F., Pintilie M., Levin W., Hunt J., Hill R.I., et al. Relationship Between Thermal Dose and Outcome in Thermoradiotherapy Treatments for Superficial Recurrences of Breast Cancer: Data From a Phase III Trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997;39;2:371–380. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00333-7.
26. Lee H.K., Antell A.G., Perez C.A., Straube W.L., Ramachandran G., Myerson R.J., et al. Superficial Hyperthermia and Irradiation for Recurrent Breast Carcinoma of the Chest Wall: Prognostic Factors in 196 Tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998;40:365–375. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00740-2.
27. Myerson R.J., Straube W.L., Moros E.G., Emami N., Lee H.K., Perez C.A., Taylor M.E., et al. Simultaneous Superficial Hyperthermia and External Radiotherapy: Report of Thermal Dosimetry and Tolerance to Treatment. Int. J. Hyperthermia. 1999;15;4:251-266.
28. Maguire P.D., Samulski T.V., Prosnitz L.R. A Phase II Trial Testing the Thermal Dose Parameter CEM43°T90 as a Predictor of Response in Soft Tissue Sarcomas Treated with Pre-Operative Thermoradiotherapy. Int. J. Hyperthermia. 2001;17;4:283-290.
29. Li G., Mitsumori M., Ogura M., Horii N., Kawamura S., Masunaga S.-I., et al. Local Hyperthermia Combined with External Irradiation for Regional Recurrent Breast Carcinoma. Int. J. Clin. Oncol. 2004;9:179–183. DOI 10.1007/s10147-004-0395-3.
30. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R., Samulski T.V., Vujaskovic Z., Yu D., et al. Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors. J. Clin. Oncol. 2005;23:3079–3085.
31. Gabriele P., Ferrara T., Baiotto B., Garibaldi E., Marini P.G., Penduzzu G., et al. Radio Hyperthermia for Retreatment of Superficial Tumours. Int. J. Hyperthermia. 2009;25;3:189–198.
32. Perez C.A., Pajak T., Emami B., Hornback N.B., Tupchong L., Rubin P. Randomized Phase III Study Comparing Irradiation and Hyperthermia with Irradiation Alone in Superficial Measurable Tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1991;14;2:133–141.
33. Datta N.R., Puric E., Klingbiel D., Gomez S., Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016;94:1073-1087. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.361.
34. Dragovic J., Seydel H.G., Sandhu T., Kolosvary A., Blough J. Local Superficial Hyperthermia in Combination with Low-Dose Radiation Therapy for Palliation of Locally Recurrent Breast Carcinoma. J. Clin. Oncol. 1989;7;1:30–35.
35. Van der Zee J., Van der Holt B., Rietveld P.J.M., Helle P.A., Wijnmaalen A.J., Van Putten W.L.J., Van Rhoon G.C. Reirradiation Combined with Hyperthermia in Recurrent Breast Cancer Results in a Worthwhile Local Palliation. Br. J. Cancer. 1999;79;3/4:483–490.
36. Dewhirst M.W., Sim D.A. The Utility of Thermal Dose as a Predictor of Tumor and Normal Tissue Responses to Combined Radiation and Hyperthermia. Cancer Research. 1984;44;10:4772s-4780s.
37. Leopold K.A., Dewhirst M., Samulski T., Harrelson J., Tucker J.A., George S.L., Dodge R.K., Grant W., Clegg S., Prosnitz L.R., Oleson J.R. Relationships Among Tumor Temperature, Treatment Time, and Histopathological Outcome Using Preoperative Hyperthermia with Radiation in Soft Tissue Sarcomas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phis. 1992;22:989-998.
38. Fajardo L.F. Pathological Effects of Hyperthermia in Normal Tissues. Cancer Research. 1984;44:4826s–4835s.
39. Kurpeshev O.K., Lebedeva T.V., Svetitsky P.V., Mardynsky Yu.S., N.A. Chushkin. Experimental basis for the use of hyperthermia in oncology. – Rostov-on-Don: NOK Publishing House, 2005. 164 pp.
40. Haveman J., Sminia P., Wondergem J., Van der Zee J., Hulshof MCCM. Effects of Hyperthermia on the Central Nervous System: What Was Learnt from Animal Studies? Int. J. Hyperthermia. 2005;21;5:473-487. doi: 10.1080/02656730500159079.
41. Hume S.P., Marigold J.C., Michalowski A. The Effect of Local Hyperthermia on Non-Proliferative, Compared with Proliferative, Epithelial Cells of the Mouse Intestinal Mucosa. Radiat. Research. 1983;94:252–262.
42. Peck J.W., Gibbs Jr.F.A., Dethlefsen L.A. Localized Hyperthermia and X-Irradiation of Murine Jejunum in Situ: A New Method. Int. J. Hyperthermia. 1986;2;3:277-298. DOI: 10.3109/02656738609016486.
43. Haveman J., Van Der Zee J., Wondergem J., Hoogeveen J.F., Hulshof MCCM. Effects of Hyperthermia on the Peripheral Nervous System: A Review. Int. J. Hyperthermia. 2004;20;4:3713-3791. doi: 10.1080/02656730310001637631.
44. Ichinoseki-Sekine N., Naito H., Saga N., Ogura Y., Shiraishi M., Giombini A., Giovannini V., Katamoto S. Changes in Muscle Temperature Induced by 434 MHz Microwave Hyperthermia. Br. J. Sports Med. 2007;41:425–429. DOI: 10.1136/bjsm.2006.032540.
45. Lyng H., Monge O.R., Bohler P.J., Rofstad E.K. Relationships Between Thermal Dose and Heat-Induced Tissue and Vascular Damage after Thermoradiotherapy of Locally Advanced Breast Carcinoma. Int. J. Hyperthermia. 1991;3:403-415.
46. Sharma S., Sandhu A.P., Patel F.D., Ghoshal S., Gupta B.D., Yadav N.S. Side-Effects of Local Hyperthermia Results of a Prospectively Randomized Clinical Study. Int. J. Hyperthermia. 1990;6;2:279–285.
47. Varma S., Myerson R., Moros E., Taylor M., Straube W., Zoberi I. Simultaneous Radiotherapy and Superficial Hyperthermia for High-Risk Breast Carcinoma: A Randomised Comparison of Treatment Sequelae in Heated Versus Non-Heated Sectors of the Chest Wall Hyperthermia. Int. J. Hyperthermia. 2012;28;7:583-590. DOI:10.3109/02656736.2012.705216.
48. Van der Zee J., Gonzales Gonzales D., Van Rhoon G.C., Van Dijk J.D.P., Van Putten W.L.J., Hart A.A.M., Dutch Deep Hyperthermia Group. Comparison of Radiotherapy Plus Hyperthermia in Locally Advanced Pelvic Tumors: A Prospective, Randomised, Multicentre Trial. The Lancet. 2000;355:1119–1125.
49. Dewhirst M.W., Vujaskovic Z., Jones E., Thrall D. Re-Setting the Biologic Rationale for Thermal Therapy. Int. J. Hyperthermia. 2005;21;8:779-790.
50. Ben-Yosef R., Sullivan D.M., Kapp D.S. Peripherial Neuropathy and Myonecrosis Following Hyperthermia and Radiation Therapy for Recurrent Prostatic Cancer: Correlation of Damage with Predicted SAR Pattern. Int. J. Hyperthermia. 1992;8;2:173-185. https://doi.org/10.3109/02656739209021773.
51. Engin K., Tupchong L., Waterman F.M., McFarlane J.D., Hoh L.L., Leeper D.B. Predictive Factors for Skin Reactions in Patients Treated with Thermoradiotherapy. Int. J. Hyperthermia. 1995;11;3:357-364. DOI: 10.3109/02656739509022471.
52. Balzer S., Schneider D.T., Bernbeck M.B., Jäger M., Mils O., Schaper J., et al. Avascular Osteonecrosis after Hyperthermia in Children and Adolescents with Pelvic Malignances: A Retrospective Analysis of Potential Risk Factors. Int. J. Hyperthermia. 2006;22;6:451-461.
53. Kurpeshev O.K., Andreyev V.G., Pankratov V.A., Gulidov I.A., Orlova A.V. Comparative Results of Conservative Chemoradiation and Thermochemioradiotherapy of Locally Advanced Laryngeal Cancer. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology. 2014;60;5:602-606 (In Russ.).
54. Kurpeshev O.K., Mardynskiy Yu.S., Maksimov S.A. Combined Treatment of Patients with Oral Cancer Using the "Conditionally Dynamic" Regimen of Fractionation of Radiation Therapy and Loco-Regional Hyperthermia. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye* = Siberian Medical Review. 2011;67;1:80-84 (In Russ.).
55. Field S.B., Hume S.P., Law M.P., Myers R. The Response of Tissue to Combined Hyperthermia and X-rays. Brit. J. Radiol. 1977;50;1:129-134.
56. Bakker A., Holman R., Rodrigues D.B., Trefná H.D., Stauffer P.R., van Tienhoven G., et al. Analysis of Clinical Data to Determine the Minimum Number of Sensors Required for Adequate Skin Temperature Monitoring of Superficial Hyperthermia Treatments. Int. J. Hyperthermia. 2018;34;7:910-917.
57. Cox R.S., Kapp D.S. Correlation of Thermal Parameters with Outcome in Combined Radiation Therapy-Hyperthermia Trials. Int. J. Hyperthermia. 1992;8:719–732. https://doi.org/10.3109/02656739209005020.
58. Kurpeshev O.K., Van der Zeye Ya., Kavagnaro M. Hyperthermia for Deep Seated Tumours – Possibilities of Heating with Capacitive Devices. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;4:64–75. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-4-64-75 (In Russ.).
59. Kurpeshev O.K. Radiobiological Analysis of the Use of Low Dose Rates in Radiation Therapy. *Meditsinskaya Radiologiya*. 1980;25;8:68-74 (In Russ.).
60. Beitler J.J., Zhang Q., Fu K.K., Trotti A., Spencer S.A., Jones C.U., et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014;89;1:13-20.
61. Kolesnikova A.I., Kurpeshev O.K., Konoplyannikov A.G., Lepekhina L.A. Induction of Thermotolerance in Clonogenic Lewis Lung Carcinoma Cells. *Eksperimentalnaya Onkologiya (*Kiyev, Naukova Dumka). 1986;4:66-67 (In Russ.).
62. Kurpeshev O.K., Konoplyannikov A.G. Restoration of the Skin of Mice after Damage Caused by Ionizing Radiation and Hyperthermia. *Meditsinskaya Radiologiya*. 1986;31;3:31-36 (In Russ.).
63. Van Rhoon G.C. Is CEM43 Still a Relevant Thermal Dose Parameter for Hyperthermia Treatment Monitoring? Int. J. Hyperthermia. 2016;32;1:50–62. DOI: 10.3109/02656736.2015.1114153.
64. Liu T., Ye Y.-W., Zhu A.-L., Yang Z., Fu Y., Wei C., et al. Hyperthermia Combined with 5-Fluorouracil Promoted Apoptosis and Enhanced Thermotolerance in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901. Onco. Targets Ther. 2015;8:1265-1270. DOI: 10.2147/OTT.S78514.
65. Bettaieb A., Averill-Bates D.A. Hyperthermia Combined with 5-Fluorouracil Promoted Apoptosis and Enhanced Thermotolerance in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901. Biochim. Biophys. Acta. 2015;1853;1:52–62. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.09.016.
66. Datta N.R., Marder D., Datta S., Meister A., Puric E., Stutz E., et al. Quantification of Thermal Dose in Moderate Clinical Hyperthermia with Radiotherapy: A Relook Using Temperature–Time Area Under the Curve (AUC). Int. J. Hyperthermia. 2021;38;1:296-307. DOI: 10.1080/02656736.2021.1875060.
67. Trefná H.D., Crezee H., Schmidt M., Marder D., Lamprecht U., Ehmann M. et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. Int. J. Hyperthermia 2017;33:471–482.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-72-77

А.А. Лемаева, И.А. Гулидов

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба –
филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Алёна Алексеевна Лемаева, e-mail: lemaeva.2015@mail.ru

РЕФЕРАТ

Возможность проведения лучевой терапии во время беременности остается предметом дискуссий, в большинстве случаев специалисты пытаются избежать применения лучевой терапии у беременной женщины. В настоящее время недостаточно данных, подтверждающих безопасность внутриутробного облучения даже при использовании современных методов лучевой терапии.
Целью настоящего обзора литературы является обобщение современных клинических данных о целесообразности применения и клинических результатах использования методов лучевой терапии для лечения наиболее часто диагностируемых опухолей у беременных женщин.
Основываясь на данных литературы, можно сказать, что возможность применения лучевой терапии в лечении онкологических заболеваний у беременных женщин зависит от локализации опухоли, гестационного срока, предполагаемой суммарной очаговой дозы, размера поля облучения и расстояния от поля облучения до плода, а также от предпочтений самой пациентки.

Ключевые слова: *лучевая терапия, беременность*

Для цитирования: Лемаева А.А., Гулидов И.А. Лучевая терапия и беременность (обзор литературы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 72–77. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-72-77

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-72-77

A.A. Lemaeva, I.A. Gulidov

Radiation Therapy and Pregnancy (Literature Review)

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

Contact person: A.A. Lemaeva, e-mail: lemaeva.2015@mail.ru

ABSTRACT

The possibility of radiation therapy during pregnancy remains a subject of discussion, in most cases, specialists try to avoid the use of radiation therapy in a pregnant woman. Currently, there is insufficient data confirming the safety of intrauterine radiation even with the use of modern methods of radiation therapy.
The purpose of this literature review is to summarize current clinical data on the appropriateness of the use and clinical results of the use of radiation therapy for the treatment of the most commonly diagnosed tumors in pregnant women.
Based on the literature data, it can be said that the possibility of using radiation therapy in the treatment of oncological diseases in pregnant women depends on the localization of the tumor, gestational age, the estimated total focal dose, the size of the irradiation field, the distance from the irradiation field to the fetus, the preferences of the patient.

Keywords: *radiation therapy, pregnancy*

For citation: Lemaeva AA, Gulidov IA. Radiation Therapy and Pregnancy (Literature Review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):72–77. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-72-77

Введение

Онкологические заболевания у беременных женщин встречаются редко и наблюдаются в 0,07–0,1 % от всех беременностей [1]. Наиболее часто у беременных женщин диагностируется рак молочной железы, за которым следуют гинекологические злокачественные опухоли и лимфомы [1].

Для каждого из этих заболеваний лучевая терапия является важным элементом в мультидисциплинарной стратегии лечения и оказывает положительное влияние на долгосрочную выживаемость небеременных женщин [2–6].

С одной стороны, использование метода лучевой терапии у беременных пациенток направлено на улучшение результатов лечения матери, с другой стороны, данное лечение сопряжено с рисками неблагоприятных последствий для плода. Это необходимо учитывать при решении вопроса о тактике лечения.

Технологические и технические усовершенствования в современной лучевой терапии, такие как 3D-конформная лучевая терапия (3DCRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), объемно-модулированная лучевая терапия (VMAT), позволяют подвести высокие дозы к опухоли, при этом щадя окружающие ткани и органы риска [7–10]. С другой стороны, недостатком модулированной лучевой терапии остается облучение большего объема нормальных тканей низкими дозами. Таким образом, применение лучевой терапии у беременных женщин с диагностированным онкологическим заболеванием может увеличить вероятность неблагоприятных последствий для плода, и поэтому во время беременности методы лучевой терапии используются с осторожностью в строго определенных случаях.

Последствия воздействия ионизирующего излучения на здоровье плода

Неблагоприятные эффекты облучения плода

Неблагоприятные явления после облучения плода зависят от гестационного срока и дозы облучения. Это было доказано в нескольких исследованиях, основанных на анализе последствий внутриутробного облучения при атомной бомбардировке на Хиросиме и Нагасаки, а также при изучении действия ионизирующего излучения на лабораторных животных [11].

В норме мозг развивается между 8 и 15 неделями (первый триместр беременности), в связи с чем на этом сроке основными потенциальными неблагоприятными последствиями могут быть микроцефалия и задержка умственного развития. В исследовании Stovall et al; Nakagawa et al было показано, что во время фазы органогенеза (т.е. 2–7 нед.) основными неблагоприятными эффектами действия ионизирующего излучения являются грубые пороки развития и микроцефалия. Повышенный риск микроцефалии, задержки роста и развития плода был зарегистрирован для доз, превышающих 0,5 Гр [12, 13]. Когнитивные функции не нарушаются при дозах ниже 0,1 Гр. Частота развития умственной отсталости при дозах от 0,1 до 0,49 Гр составляет 6 % случаев [14].

Последствия облучения во втором триместре сходны с таковыми в предыдущем триместре. В частности, основные риски включают задержку умственного развития и роста, микроцефалию, катаракту, бесплодие и развитие вторичных злокачественных опухолей. Частота развития умственной отсталости составляет 2 % для доз менее 0,5 Гр [15]. Риск бесплодия и неврологических заболеваний меньше, чем при облучении в предыдущем триместре [16].

Наконец, при облучении в течение третьего триместра риск задержки умственного развития и роста, микроцефалии является низким [11, 15].

Таким образом, «условно» безопасной дозой облучения для плода можно считать 0,1 Гр, а суммарную дозу на плод более 0,5 Гр можно назвать «условно» опасной, так как она сопряжена с высокими рисками развития неблагоприятных эффектов. При воздействии ионизирующего облучения на плод в первом триместре частота развития умственной отсталости будет выше, чем в последующих триместрах. Это связано с тем, что мозг активно развивается именно на ранних сроках беременности.

Внутриутробное облучение как риск развития рака у детей

Любой вид ионизирующих излучений вызывает биологические изменения в организме. Ионизирующее излучение может вызывать стохастические и нестохастические последствия.

Нестохастические эффекты возникают при превышении минимальной дозы облучения. Они имеют порог, ниже которого эффект не проявляется.

Стохастические эффекты могут возникать случайно без какого-либо порогового уровня дозы. С увеличением дозы повышается не тяжесть этих эффектов, а вероятность их появления. Основным стохастическим эффектом является индукция рака [11].

О связи между риском развития злокачественных новообразований в детском возрасте и пренатальным диагностическим рентгеновским облучением впервые сообщили в большом Оксфордском исследовании Stewart A. et al [18, 19]. Было проанализировано 547 случаев смерти детей от онкологических заболеваний в возрасте до 10 лет за период 1953–55 гг. Все дети подвергались воздействию диагностического рентгеновского облучения *in utero*. Было показано, что воздействие ионизирующего излучения в пренатальном периоде сопряжено с риском возникновения лейкемии и других злокачественных новообразований в детском возрасте [18, 19]. Была описана линейная зависимость между риском возникновения онкологических поражений у детей и количеством проведенных рентгенологических исследований [20]. Также было показано, что риск развития рака в детском возрасте, связанный с воздействием ионизирующего излучения в первом триместре беременности, был 2,5 раза выше, чем при облучении в третьем триместре, что означает повышенную чувствительность к действию ионизирующего излучения на ранних сроках беременности [21].

Таблица 1

Неблагоприятные эффекты облучения плода в зависимости от гестационнго срока [17]

Effects of fetal irradiation according to the postconceptional time

Срок в неделях / Эффект	Эмбриональный период (1 неделя)	Органогенез (2–7 недели)	1-й триместр (8–15 неделя)	2-й триместр (16–25 неделя)	3-й триместр (с 25 недели)
Гибель	+++	+	+	–	–
Мальформации	–	+++	+	+	–
Задержка роста	–	+++	++	+	+
Умственная отсталость	–	+	+++	+	–
Микроцефалия	–	++	+++	+	+
Стерильность	–	–	+	+	+
Катаракта	–	–	++	+	+
Неврологические заболевания	–	+++	–	+	+
Онкологические заболевания	–	+	+	+	+

Примечание:
– нет неблагоприятного эффекта;
+ низкая частота развития неблагоприятного эффекта;
++ средняя частота развития неблагоприятного эффекта;
+++ высокая частота развития неблагоприятного эффекта.

Клинические случаи облучения плода и последствия для его здоровья при использовании методов лучевой терапии

Рак молочной железы

Литературы, касающейся современной лучевой терапии рака молочной железы во время беременности, немного и, в основном, она представлена ретроспективными исследованиями.

В целом, лучевая терапия считается относительно безопасным вариантом лечения в течение первых двух триместров, поскольку расстояние между полями излучения и плодом достаточно, а фетальные дозы по данным ниже представленных наблюдений находятся в пределах 0,04–0,18 Гр.

Сложной ситуацией является рак молочной железы, диагностированный до 16 нед. гестационного срока у пациенток, которые желают продолжить беременность и отказываются от хирургического лечения. В таких ситуациях отсрочка лучевой терапии до окончания родов является очень спорной. В мета-анализе, проведенном Chen Z. (2008), указано, что риск локального рецидива будет увеличиваться на 1,0 % за каждый дополнительный месяц отсрочки лучевой терапии [22].

В литературе были представлены случаи успешного лечения рака молочной железы во время беременности. В частности, Antypas et al. провели пациентке в первом триместре беременности курс 3D-конформной дистанционной лучевой терапии с использованием фотонного пучка с номинальной энергией 6 МэВ. СОД составила 46 Гр за 20 фракций. Доза на плод была оценена в 3,9 мГр с помощью измерений *in vivo* и в фантоме. Расчетная доза на плод мала по сравнению с СОД, приходившейся на опухоль, из-за таких факторов, как: ранний срок беременности и большое расстояние между полем облучения и плодом. Детерминированных эффектов ионизирующего излучения у новорожденного не ожидается [23].

Проведение неоадъювантного курса дистанционной фотонной терапии на линейном ускорителе с энергией 6 МэВ в СОД 50 Гр за 25 фракций было описано Ngu et al при лечении рака молочной железы у женщины во втором триместре беременности. Было использовано экранирование абдоминальной области свинцовым фартуком и блоками. Доза облучения плода, измеренная термолюминесцентными дозиметрами, составила 14–18 мГр [24].

Van Der Giessen описал случай лечения пациентки на 24–29 нед беременности. Использовалось тормозное излучение с номинальной энергией 10 МэВ. СОД на область опухоли составила 50 Гр. Применялось свинцовое экранирование абдоминальной области, доза облучения плода составила 16 мГр [25].

Пациентке на втором месяце беременности с рецидивом рака молочной железы в области рубца после мастэктомии был проведен курс лучевой терапии на область грудной стенки слева и регионарных лимфоколлекторов в СОД 54 Гр с использованием электронного пучка энергией 8 МэВ. Измеренная с помощью фантома доза, приходящаяся на плод, без экранирования составила 5,3 мГр. При использовании свинцового экранирования абдоминальной области доза снижается до значений менее 1,5 мГр [26].

В большинстве представленных случаев отсутствует долгосрочное наблюдение, но, тем не менее, по результатам вышеперечисленных исследований в сроки наблюдения до 36 мес не было выявлено нежелательных последствий облучения у плода (табл. 2).

Таблица 2

Результаты лучевой терапии при раке молочной железы у беременных женщин

Results of radiation therapy for breast cancer in pregnant women

Автор, год публикации	Число пациентов	Хирургическое лечение	Химиотерапия	Триместр беременности	Лучевая терапия	Поздняя токсичность
Antypas et al. (1998), Kouvaris et al. (2000) [23]	1	Да	Нет	1	СОД 46 Гр / фетальная доза 0,039 Гр	Отсутствие токсичности в течение 36 мес.
Antolak et al. (1998) [26]	1	Да	Нет	1	СОД 54 Гр / Фетальная доза 0,053 Гр/0,015 Гр со свинцовой защитой	Нет
Ngu et al. (1992) [24]	1	Да	Да	2	СОД 50 Гр / фетальная доза 0,21 Гр /0,14-0,18 Гр со свинцовой защитой	Отсутствие токсичности в течение 3 мес.
Van Calsteren et al. (2010) [27]	2	Нет данных	Нет данных	2 2	СОД 46 Гр СОД 50 Гр	Отсутствие токсичности при рождении
Van der Giessen (1997) [25]	1	Нет данных	Нет данных	2–3	СОД 50 Гр / фетальная доза 0,16 Гр со свинцовой защитой	Отсутствие токсичности в течение 3 мес.

В одном из современных исследований (2022) была оценена фетальная доза с применением метода моделирования Монте-Карло и при помощи воксельного фантома женщины на 8 неделе беременности. План лечения был рассчитан для 6 МэВ 3D-CRT с предписанной СОД на PTV 50 Гр (2 Гр / фракция × 25 фракций). Доза облучения плода составила 3,37 ± 2,66 мГр. Это позволяет предположить, что у плода не ожидается дополнительных детерминированных эффектов, а риски развития неблагоприятных явлений аналогичны ожидаемым рискам от воздействия фонового излучения. Сравнение с другими исследованиями показало, что точный учет положения и размера плода важен для определения дозы у плода, особенно на ранней стадии беременности, когда плод очень маленький [28].

Европейский институт онкологии в Италии оценил эффективность методики интраоперационной лучевой терапии пучком электронов (ELIOT) в лечении рака молочной железы у беременных женщин. Была проведена дозиметрия *in vivo* с помощью термолюминесцентных детекторов (TLD) у 15 небеременных пациенток, получавших ELIOT на область молочной железы (предписанная доза 21 Гр) с использованием двух мобильных линейных ускорителей (Novac7, Liac). Защитный фартук закрывал абдоминальную область. Для дополнительной защиты подлежащих тканей интраоперационно использовались алюминиевые и свинцовые диски диаметром 5–8 см (толщиной 6–8 мм). Расчетная доза в поддиафрагмальной области составила 3,7 мГр (диапазон 1–8,5 мГр), в лобковой области – 0,9 мГр (диапазон 0,3–2 мГр) и 1,7 мГр (диапазон 0,6–3,2 мГр) внутриутробно, для пучка электронов энергией в диапазоне 5–9 МэВ. Эти результаты указывают на то, что методика ELIOT может применяться у беременных женщин с раком молочной железы, поскольку дозы в несколько мГр не связаны с повышенным риском повреждения плода. Данная методика позволяет избежать длительного курса послеоперационной лучевой терапии, резко снизить дозу облучения нормальных тканей и органов [29]. В 2011 г. была проведена терапия с использованием данного метода у пациентки на 15-й неделе беременности. Доза облучения плода составила 0,84 мГр [30].

Таким образом, лучевая терапия при раке молочной железы у беременных женщин считается относительно безопасным вариантом лечения в течение первых двух триместров, поскольку расстояние между полями облучения и плодом достаточно и возможно эффективное экранирование абдоминальной области, а использование современных методов лучевой терапии позволяет добиться снижения неблагоприятного воздействия облучения на плод. Лучевая терапия при данной патологии также способствует увеличению показателей долгосрочной выживаемости пациенток. Тактика ведения беременной пациентки при данном заболевании должна обсуждаться на междисциплинарном консилиуме [31, 32].

Гинекологические опухоли

Наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием во время беременности является рак шейки матки, в то время как рак вульвы, эндометрия и яичников встречаются крайне редко и обычно лечатся хи-

рургически. Для лечения инвазивного рака шейки матки у небеременных пациенток используют методы лучевой терапии или химиолучевой терапии.

Во время беременности облучение тазовых органов представляет собой серьезную проблему, поскольку, независимо от используемой методики, облучение плода всегда значительно и приводит к серьезным неблагоприятным последствиям. Так, лучевая терапия на область малого таза при внутриутробном плоде приводит к самопроизвольному аборту, в течение 3–6 нед [33, 34]. Если рак шейки матки диагностирован после 20-й недели беременности, можно рассмотреть возможность отсрочки лечения в интересах плода без существенного влияния на прогноз матери [35].

Sood et al провели ретроспективный анализ случай-контроль 26 женщин с раком шейки матки, диагностированном во время беременности, которым проводилась конформная дистанционная лучевая терапия (средняя СОД 46,7 Гр) или брахитерапия. Данная терапия на первом-втором триместрах беременности заканчивалась гибелью плода [36].

Таким образом, лучевая терапия онкогинекологических заболеваний противопоказана беременным пациенткам из-за высокого риска выкидыша и повреждения плода.

Лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы

Большинство пациенток, у которых обнаружена лимфома Ходжкина во время беременности, не нуждаются в немедленном вмешательстве. Пациентки с бессимптомным или с малосимптомным течением могут находиться под тщательным наблюдением и могут выносить ребенка без необходимости какого-либо лечения. Лечение назначается при наличии симптомов и тяжелом течении.

В ограниченном количестве исследований оценивалась роль лучевой терапии в лечении лимфом у беременных женщин, при этом были описаны случаи только наддиафрагмального облучения. Woo et al. (Lishner et al.) исследовали 16 беременных с диагностированной лимфомой Ходжкина на ранней стадии. Пациенткам было проведено наддиафрагмальное облучение медиастинальных, подмышечных, шейных лимфатических узлов. СОД находилась в пределах от 35 до 40 Гр. Использовалось свинцовое экранирование абдоминальной области, доза на плод была в диапазоне от 1,4 до 5,5 мГр (при использовании фотонного облучения с энергией 6 Мэв) и от 10 до 13,6 мГр (при использовании источника ^{60}Co). Все беременности были доношены, дети в физическом и умственном развитии не отставали [37, 38].

Было исследовано влияние химиотерапии, лучевой терапии или комбинации обоих методов при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах у 90 беременных женщин. В этой выборке лучевая терапия была проведена у 4 пациенток в СОД 25–30 Гр. Не было зарегистрировано ни одного спонтанного аборта, неонатальной гибели или пороков развития [39].

В целом, исходя из представленного здесь опыта, лучевая терапия у беременных пациенток с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами возможна при облучении над диафрагмой, так как не несет больших рисков для плода. Возможность применения лучевой терапии на поддиафрагмальную область у беременных с данной патологией не изучалась, вероятно, ввиду потенциальных рисков для плода.

Опухоли головы и шеи

В литературе описано несколько единичных случаев успешного лечения опухолей головного мозга у беременных пациенток. При этом доза, которую получил плод, находилась в пределах 0,015–0,1 Гр.

Так, в публикации Haba et. al. доза на плод при лучевой терапии астроцитомы Grade 3 в СОД 54 Гр на линейном ускорителе Varian 600 без экранирования составила 0,022 Гр [40]. В исследовании Mazonakis et. al доза на плод, измеренная с помощью антропоморфных фантомов, имитирующих беременность на 4, 12 и 24 нед, и термолюминесцентных дозиметров, никогда не превышала 0,1 Гр для курса лучевой терапии в СОД 65 Гр с использованием пучка фотонов с номинальной энергией 6 МэВ на опухоли головного мозга без экранирующего оборудования. Экранирование свинцом, в свою очередь, позволяет снизить дозу на 26–71 %, в зависимости от срока беременности, размера поля и расстояния от изоцентра [41]. Podgorsak et. al. оценили дозу на плод при лучевой терапии области головы и шеи в СОД 66 Гр. Без экранирования общая фетальная доза, определенная по результатам фантомных измерений, составляла от 0,133 Гр до 0,280 Гр, а при экранировании диапазон доз составлял 0,033–0,086 Гр [42].

Еще несколько исследований доказывают возможность лучевого лечений опухолей области головы и шеи у беременных. В литературе представлено клиническое наблюдение 29-летней женщины с плоскоклеточной карциномой языка на 16 нед беременности. Ей была выполнена частичная глоссэктомия с надподъязычной шейной лимфодиссекцией слева. Через 6 нед после операции ей была проведена лучевая терапия в СОД 64 Гр, РОД 2Гр. Доза облучения плода находилась в диапазоне 0,027–0,086 Гр. Здоровый ребенок родился через 7 нед после завершения лучевого лечения [43].

У беременной женщины с аденомой гипофиза при 3D-конформной лучевой терапии в СОД 45 Гр доза облучения плода составила 0,02 Гр [44].

По поводу одиночного метастаза меланомы в головной мозг беременной пациентке было проведено радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма-нож» в СОД 25 Гр. Доза на плод находилась в пределах 0,0015–0,0031 Гр [45].

В другом исследовании была проведена лучевая терапия в СОД 30 Гр при одиночном метастазе рака легких в головной мозг. Фетальная доза составляла около 0,003 Гр. Родился здоровый мальчик. В возрасте 3 лет ребенок имел нормальный рост и развитие [46].

Эти примеры указывают на то, что лучевая терапия в радикальных дозах при опухолях головного мозга, головы и не приводит к неблагоприятным последствиям для плода.

Заключение

Онкологическое лечение беременных женщин всегда является междисциплинарной задачей и должно проводиться командой специалистов. Лучевая терапия используется в тех ситуациях, когда отсрочка в лечении сопряжена с неприемлемыми рисками для матери. Помимо того, необходимо помнить, что лучевая терапия во время беременности также сопряжена с рисками неблагоприятных явлений для развивающегося плода, которые зависят от гестационного срока на момент облучения. На ранних сроках плод более подвержен неблагоприятному действию ионизирующего излучения. Основными отрицательными последствиями облучения являются пороки развития, микроцефалия и задержка умственного развития. Имеется также риск радиационно-индуцированного рака у будущего ребенка. В целом, риск развития неблагоприятных эффектов повышается при суммарной фетальной дозе выше 0,1 Гр. Перед началом лучевой терапии рекомендуется фантомная оценка дозы, приходящейся на плод, подтвержденная измерением *in vivo*.

Лучевая терапия при раке молочной железы оказывает положительное влияние на долгосрочную выживаемость пациенток и считается относительно безопасным вариантом лечения в течение первых двух триместров, поскольку расстояние между полями облучения и плодом достаточно и возможно эффективное экранирование абдоминальной области. Как уже упоминалось ранее, на ранних сроках беременности высок риск развития неблагоприятного действия ионизирующего облучения на плод. Но необходимо иметь в виду, что различные технологические и технические достижения в современной лучевой терапии, такие как 3D-конформная лучевая терапия, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) позволяют воздействовать на опухоль радикальными дозами, щадя окружающие здоровые ткани, и, в том числе способствуют снижению дозы, приходящейся на плод. Таким образом, при использовании современных методов лучевой терапии можно добиться снижения неблагоприятного воздействия на плод.

Очевидно, что облучение наддиафрагмальной области представляет собой наилучшую клиническую ситуацию с точки зрения возможного воздействия на плод ионизирующего излучения. При опухолях головы и шеи, лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах риск умственной отсталости, задержки роста, вторичных опухолей и пороков развития органов в клинической практике является очень низким. Возможность применения лучевой терапии на поддиафрагмальную область при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах у беременных не изучалась, вероятно, ввиду высоких потенциальных рисков для плода.

Облучение области таза при онкогинекологических заболеваниях у беременных женщин приводит к пагубному воздействию на плод. В этом случае необходимо отсрочить лечение или прервать беременность по желанию женщины.

Клинические данные очень ограничены, и основной опыт, начиная с 1990-х гг., основывается преимущественно на ретроспективных исследованиях. Тем не менее, имеющиеся исследования доказали, что использование современных методов лучевой терапии позволяет добиться улучшения эффективности и переносимости терапии, увеличения общей выживаемости при онкологических заболеваниях у беременных женщин и снижения негативного воздействия на плод. Если ранее при обнаружении злокачественного новообразования у беременной пациентки нормой считалось прерывание текущей беременности перед началом лечения вне зависимости от триместра либо выжидательная тактика, то сейчас в ряде случаев есть возможность сохранить беременность и не откладывать лечение.

Вывод

Таким образом, возможность применения лучевой терапии в лечении онкологических заболеваний у беременных женщин зависит от локализации опухоли, гестационного срока, предполагаемой суммарной очаговой дозы, размера поля облучения и расстояния от поля облучения до плода, а также от предпочтений самой пациентки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Donegan W.L. Cancer and Pregnancy. CA Cancer J. Clin. 1983;33:194–214.
2. Hay A.E., Klimm B., Chen B.E., et al. An Individual Patient-Data Comparison of Combined Modality Therapy and ABVD Alone for Patients with Limited-Stage Hodgkin Lymphoma. Ann. Oncol. 2013;24:3065–3069.
3. Mazzola R., GiajLevra N., Alongi F. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. J. Clin. Oncol. 2016;34;24:2940–2941.
4. Perez C.A., Grigsby P.W., Chao K.S., et al. Tumor Size, Irradiation Dose, and Longterm Outcome of Carcinoma of Uterine Cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998;41;2:307–317.
5. Corradini S., Niyazi M., Niemoeller O.M., et al. Adjuvant Radiotherapy after Breast Conserving Surgery – a Comparative Effectiveness Research Study. Radiother. Oncol. 2015;114;1:28–34.
6. Mazzola R., Ricchetti F., Fiorentino A., et al. Weekly Cisplatin and Volumetric Modulated Arc Therapy with Simultaneous Integrated Boost for Radical Treatment of Advanced Cervical Cancer in Elderly Patients: Feasibility and Clinical Preliminary Results. Technology in Cancer Research & Treatment. 2017;16;3:310–315.
7. Nutting C.M., Morden J.P., Harrington K.J., et al. Parotid-Sparing Intensity Modulated Versus Conventional Radiotherapy in Head and Neck Cancer (PARSPORT): a Phase 3 Multicentrerandomised Controlled Trial. Lancet Oncol. 2011;12;2:127–136.
8. Mazzola R., Ferrera G., Alongi F., et al. Organ Sparing and Clinical Outcome with Step-and-Shoot IMRT for Head and Neck Cancer: a Mono-Institutional Experience. Radiol. Med. 2015;120;8:753–758.
9. GiajLevra N., Sicignano G., Fiorentino A., et al. Whole Brain Radiotherapy with Hippocampal Avoidance and Simultaneous Integrated Boost for Brain Metastases: a Dosimetric Volumetric-Modulated Arc Therapy Study. Radiol. Med. 2016;121;1:60–69.
10. Giaj-Levra N., Sciascia S., Fiorentino A., et al. Radiotherapy in Patients with Connective Tissue Diseases. Lancet Oncol. 2016;17;3:109–117.
11. Yoshimoto Y., Kato H., Schull W.J. Risk of Cancer among Children Exposed in Utero to A-Bomb Radiations. Lancet. 1988;2;8612:665–669.
12. Stovall M., Blackwell C.R., Cundiff J., et al. Fetal Dose from Radiotherapy with Photon Beams: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. Medical Physics. 1995;22;1:63–82.
13. Nakagawa K., Aoki Y., Kusama T. Radiotherapy During Pregnancy: Effects on Fetuses and Neonates. Clinical Therapeutics. 1997;19:770–777.
14. Yonekura Y., Tsujii H., Hopewell, J.W., et al. International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 127: Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy. Annals of the ICRP. 2014;43;4:5–113.
15. Otake M., Schull W.J. In Utero Exposure to A-Bomb Radiation and Mental Retardation: a Reassessment. The British Journal of Radiology. 1984;57: 409–414.
16. Miller R.W., Mulvihill J.J. Small Head Size after Atomic Irradiation. Teratology. 1976;14:355–358.
17. Mazzolaa R., Corradinib S., Eidemüeller M. Modern Radiotherapy in Cancer Treatment During Pregnancy. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2019;136:13-19.
18. Stewart A., Webb J., Giles D., et al. Malignant Disease in Childhood and Diagnostic Radiation in Utero. Lancet. 1956;1;271;6940:447.
19. Stewart A., Webb J., Hewitt D. A Survey of Childhood Malignancies. British Medical Journal. 1958;1;5086:1495–1508.
20. Bithell J.F., Draper G.J., Sorahan T., et al. Childhood Cancer Research in Oxford I: the Oxford Survey of Childhood Cancers. British Journal of Cancer. 2018;119;6:756–762.
21. Wakeford R., Little M.P. Risk Coefficients for Childhood Cancer after Intrauterine Irradiation: a Review. International Journal of Radiation Biology. 2003;79;5:293–309.
22. Chen Z., King W., Pearcey R., et al. The Relationship between Waiting Time for Radiotherapy and Clinical Outcomes: a Systematic Review of the Literature. Radiother Oncol. 2008;87;1:3–16.
23. Antypas C., Sandilos P., Kouvaris J., et al. Fetal Dose Evaluation During Breast Cancer Radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998;1;40;4:995–999.

24. Ngu S.L., Duval P., Collins C. Foetal Radiation Dose in Radiotherapy for Breast Cancer. Aust. Radiol. 1992;36;4:321–322.
25. Van der Giessen P.H. Measurement of the Peripheral Dose for the Tangential Breast Treatment Technique with Co-60 Gamma Radiation and High Energy X-Rays. Radiother. Oncol. 1997;42;3:257–264.
26. Antolak J.A., Strom E.A. Fetal Dose Estimates for Electron-Beam Treatment to the Chest Wall of a Pregnant Patient. Med. Phys. 1998;25;12:2388–2391.
27. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet, F., et al. Cancer During Pregnancy: an Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and the Neonatal Outcomes. J. Clin. Oncol. 2010;28;4:683–689.
28. Suwanbut P., Liamsuwan T., Nantajit D., Masa-Nga W., et al. Assessment of Fetal Dose and Health Effect to the Fetus from Breast Cancer Radiotherapy During Pregnancy. Life (Basel). 2022;12;1:84.
29. Galimberti V., Ciocca M., Leonardi M.C., et al. Is Electron Beam Intraoperative Radiotherapy (ELIOT) Safe in Pregnant Women with Early Breast Cancer? In Vivo Dosimetry to Assess Fetal Dose. Ann. Surg. Oncol. 2009;16;1:100–105.
30. Leonardi M., Cecconi A., Luraschi R., et al. Electron Beam Intraoperative Radiotherapy (ELIOT) in Pregnant Women with Breast Cancer: from in Vivo Dosimetry to Clinical Practice. Breast Care (Basel). 2017;12;6:396–400.
31. Amant F., Deckers S., Van Calsteren K., et al. Breast Cancer in Pregnancy: Recommendations of an International Consensus Meeting. Eur. J. Cancer. 2010;46;18:3158–3168.
32. Amouzegar Hashemi F. Radiotherapy in Pregnancy-Associated Breast Cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2020;1252:125-127.
33. Gustaffson D.C., Kottmeier H.L. Carcinoma of the Cervix Associated with Pregnancy. A Study of the Radiumhemmet's Series of Invasive Carcinoma During the Period 1932-1956. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1962;41:1–21.
34. Prem K.A., Makowski E.L., McKelvey J.L. Carcinoma of the Cervix Associated with Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1966;95;1:99–108.
35. Hunter M.I., Tewari K., Monk B.J. Cervical Neoplasia in Pregnancy. Part 2: Current Treatment of Invasive Disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008;199:10–18.
36. Sood A.K., Sorosky J.I., Mayr N., et al. Radiotherapeutic Management of Cervical Carcinoma that Complicates Pregnancy. Cancer. 1997;80;6:1073–1078.
37. Woo S.Y., Fuller L.M., Cundiff J.H., et al. Radiotherapy During Pregnancy for Clinical Stages IA-IIA Hodgkin's Disease. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992;23;2:407–412.
38. Lishner M., Zemlickis D., Degendorfer P., et al. Maternal and Foetal Outcome Following Hodgkin's Disease in Pregnancy. Br. J. Cancer. 1992;65;1:114–117.
39. Evens A.M., Advani R., Press O.W., et al. Lymphoma Occurring During Pregnancy: Antenatal Therapy, Complications, and Maternal Survival in a Multicenter Analysis. J. Clin. Oncol. 2013;31;32:4132–4139.
40. Haba Y., Twyman N., Thomas SJ., et al. Radiotherapy for Glioma During Pregnancy: Fetal Dose Estimates, Risk Assessment and Clinical Management. Clin. Oncol. (R Coll Radiol). 2004;16:210–214.
41. Mazonakis M., Damilakis J., Theoharopoulos N., et al. Brain Radiotherapy During Pregnancy: an Analysis of Conceptus Dose Using Anthropomorphic Phantoms. Br. J. Radiol. 1999;72:274–278.
42. Podgorsak M., Meiler R., Kowal H., et al. Technical Management of a Pregnant Patient Undergoing Radiation Therapy to the Head and Neck. Med. Dosim. 1999;24;2:121-128.
43. Nuyttens J.J., Prado K.L., Jenrette J.M., Williams T.E. Fetal Dose During Radiotherapy: Clinical Implementation and Review of the Literature. Cancer Radiother. 2002;6:352–357.
44. Sharma D.S., Jalali R., Tambe C.M., et al. Effect of Tertiary Multileaf Collimator (MLC) on Foetal Dose During Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3DCRT) of a Brain Tumour During Pregnancy. Radiother Oncol. 2004;70:49–54.
45. Yu C., Jozsef G., Apuzzo ML, et al. Fetal Radiation Doses for Model C Gamma Knife Radiosurgery. Neurosurgery. 2003;52:687–693.
46. Magné N., Marcié S., Pignol J.P., et al. Radiotherapy for a Solitary Brain Metastasis During Pregnancy: a Method for Reducing Fetal Dose. Br. J. Radiol. 2001;74:638–641.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-78-85

А.В. Петрякова[1,2], Л.А. Чипига[1,3,4], М.С. Тлостанова[3], А.А. Иванова[3], Д.А. Важенина[3], А.А. Станжевский[3], Д.В. Рыжкова[4], В.Ю. Сухов[5], И.В. Бойков[6], Ю.Н. Припорова[6], А.А. Балабанова[7], Д.В. Захс[7], Г.М. Митусова[2], Е.М. Зыков[8], А.И. Пронин[9], О.Д. Рыжова[9]

МЕТОДИКА ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПЭТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ

[1]Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

[2]Городская больница № 40 Курортного административного района Санкт-Петербурга, Сестрорецк

[3]Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

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

[5]Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС РФ, Санкт-Петербург

[6]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург

[7]Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

[8]Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, пос. Песочный

[9]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

Контактное лицо: Анастасия Валерьевна Петрякова, e-mail: nastya.petryakova@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка методики экспертной оценки качества ПЭТ-изображений как дополнительного инструмента к тестам контроля качества для получения точных, сопоставимых и воспроизводимых результатов исследований, а также оценка изображений на ее основе в разных ПЭТ-отделениях.

Материал и методы: В работе было отобрано 60 ПЭТ-изображений (без КТ) пациентов, прошедших ПЭТ/КТ-исследование всего тела с ^{18}F-ФДГ, на 12 ПЭТ/КТ-аппаратах из 9 медицинских организаций. Экспертная оценка качества изображений была проведена с помощью анкетирования врачей-экспертов. Каждый врач-эксперт оценивал изображения по трем критериям качества: чёткость, артефакты и общее качество изображения с использованием пятибалльной шкалы и заполнял анкету. Всего в анкетировании приняли участие 28 врачей-экспертов из восьми медицинских организаций, работающие в области радиологии от 1 года до 32 лет. Полученные результаты экспертной оценки были проанализированы с помощью статистических методов для выявления взаимосвязей с факторами, влияющими на качество изображения: настройки оборудования, параметры протоколов сканирования и реконструкции, методики проведения исследования и факторами субъективности, влияющими на результат оценки: стаж работы и условия (место) работы врачей-экспертов, а также для определения минимально необходимого количества врачей-экспертов для проведения экспертной оценки качества изображений.

Результаты: Изображения, полученные на 8 из 12 аппаратах, имели средний балл более 4 (хорошо) по всем критериям. Аппараты с наименьшими баллами обладали устаревшими или нетипичными настройками и параметрами реконструкции. Определены взаимосвязи между оценкой качества изображений и параметрами сканирования (время сканирования одной кровати, произведение активности и времени сканирования одной кровати) и методиками проведения исследования (вводимая активность, время между введением активности и сканированием). Результаты экспертной оценки качества изображений зависели от стажа и условий работы врача-эксперта.

Заключение: Разработана и представлена методика экспертной оценки качества ПЭТ-изображений пациентов, основанная на анкетировании врачей-экспертов. Результаты продемонстрировали, что данная методика имеет потенциал для сопоставления ПЭТ-изображений, полученных на разных протоколах сканирования и реконструкции, может быть применима при оптимизации методик проведения исследования, а также для выявления устаревших и нетипичных настроек аппаратов. Экспертная оценка качества ПЭТ-изображений должна включать мнение не менее шести врачей-экспертов с различным опытом работы из нескольких отделений.

Ключевые слова: *позитронная эмиссионная томография, экспертная оценка, качество диагностики, контроль качества изображения*

Для цитирования: Петрякова А.В., Чипига Л.А., Тлостанова М.С., Иванова А.А., Важенина Д.А., Станжевский А.А., Рыжкова Д.В., Сухов В.Ю., Бойков И.В., Припорова Ю.Н., Балабанова А.А., Захс Д.В., Митусова Г.М., Зыков Е.М., Пронин А.И., Рыжова О.Д. Методика экспертной оценки качества ПЭТ-изображений пациентов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 78–85. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-78-85

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-78-85

A.V. Petryakova[1,2], L.A. Chipiga[1,3,4], M.S. Tlostanova[3], A.A. Ivanova[3], D.A. Vazhenina[3], A.A. Stanzhevsky[3], D.V. Ryzhkova[4], V.Yu. Sukhov[5], I.V. Boikov[6], Yu.N. Priporova[6], A.A. Balabanova[7], D.V. Zakhs[7], G.M. Mitusova[2], E.M. Zykov[8], A.I. Pronin[9], O.D. Ryzhova[9]

Method of Experts' Quality Evaluation of the PET Images of the Patients

[1]P.V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint Petersburg, Russia
[2]Saint Petersburg Hospital No 40 of the Resort District, Saint Petersburg, Russia
[3]A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia
[4]V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia
[5]A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia
[6]S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
[7]N.P. Bechtereva Institute of Human Brain, Saint Petersburg, Russia
[8]Saint Petersburg Clinical Research Center of Specialized Type of Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia
[9]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Contact person: A.V. Petryakova

ABSTRACT

Purpose: To develop the method of experts' quality evaluation of the PET images as an additional quality control method for accurate, comparable, and reproducible PET diagnostics results, and to conduct image quality evaluation in different PET departments used this method.
Material and methods: 60 PET images (without CT) of the patients who underwent whole body PET/CT with ^{18}F-FDG were collected from 12 PET/CT scanners in 9 PET departments. Experts' quality evaluation was conducted with questioning of the experts. Each expert evaluated the image quality by five-point scale and filled out the special form which include three image quality criteria: image clarity, artefacts, and general image quality. There were 28 experts from 8 different PET departments who have work experience in radiology from 1 to 32 years. The results of experts' quality evaluation of the PET images were examined for correlations with parameters of acquisition and reconstruction protocols, examination methods. The results were also examined for dependance of subjective factors such as work experience and work conditions of experts. The minimum required number of experts were defined. The results were analyzed used statistical methods.
Results: The PET images obtained by 8 PET/CT scanners had mean quality value more than 4 points (good quality). PET/CT scanners, which had the lowest quality value, have the obsolete or unusual settings and reconstruction parameters. The correlations between experts' quality evaluation of the PET images and acquisition parameters (acquisition time per bed, multiplication of injected activity and acquisition time per bed), and examination methods (injected activity and uptake time) were established. The results of experts' quality evaluation of the PET images were dependent on work experience and work conditions of experts.
Conclusion: The method of experts' quality evaluation of the PET images of the patients based on the questioning of the experts working in PET was developed and demonstrated in the current study. The results showed this method has the potential to compare the PET images obtained by different acquisition and reconstruction protocols, and it can be applied during the optimization of examination method and for the determination of obsolete and unusual settings of PET/CT. Experts' evaluation of the PET images should include the opinion of at least six experts with different work experience in PET from several PET departments.

Key words: *positron emission tomography, experts' evaluation, diagnostics quality, image quality control*

For citation: Petryakova AV, Chipiga LA, Tlostanova MS, Ivanova AA, Vazhenina DA, Stanzhevsky AA, Ryzhkova DV, Sukhov VYu, Boikov IV, Priporova YuN, Balabanova AA, Zakhs DV, Mitusova GM, Zykov EM, Pronin AI, Ryzhova OD. Method of Experts' Quality Evaluation of the PET Images of the Patients. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):78–85. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-78-85

Введение

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) является современным методом радионуклидной диагностики, который за последние несколько десятилетий в сочетании преимущественно с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) успешно развивался и совершенствовался [1]. Метод ПЭТ дает возможность интерпретации диагностических результатов не только качественно, но и количественно путем оценки распределения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) в организме пациента. Это позволяет эффективно использовать ПЭТ в первую очередь в онкологии для первичного диагностирования заболевания, включая высокую степень выявления новообразований на ранних стадиях, стадирования и наблюдения динамики лечения [2, 3]. Одним из наиболее распространенных РФЛП для ПЭТ является фтордезоксиглюкоза, меченная радионуклидом ^{18}F (^{18}F-ФДГ), что связано с высокой степенью эффективности определения повышенного метаболизма глюкозы в злокачественных новообразованиях, а также высокой доступностью доставки данного радионуклида в отделения, которые не обладают собственным производством РФЛП [4].

Применение количественных показателей в ПЭТ-диагностике ставит вопросы о точности, сопоставимости и воспроизводимости получаемых результатов исследования [3, 5, 6]. Поэтому необходимо уделять должное внимание качеству изображения и факторам, влияющим на него: настройкам и калибровке оборудования, выбору параметров протоколов сканирования и реконструкции, методикам проведения исследования (вводимая активность, время ожидания между введением активности и сканированием), а также процедурам контроля качества (КК) оборудования и ПЭТ-изображения [6–8]. Понятие качества изображения является комплексным и может быть определено как объективными количественными параметрами качества, так и с помощью визуальной субъективной экспертной оценки. К объективным параметрам качества ПЭТ-изображения относятся измеримые параметры, например, шум, однородность, пространственное разрешение, коэффициент восстановления, отношение сигнал/шум и др. [9, 10].

Таблица 1

Оборудование, параметры реконструкции, протоколов сканирования и проведения исследования

Equipment, reconstruction, acquisition and examination protocols parameters

МО	ПЭТ/КТ-система	Материал детекторов	Параметры реконструкции	Фильтр пост-реконструкции	Время сканирования одной кровати, мин	Средняя вводимая активность, МБк	Активность × время сканирования одной кровати, МБк · мин	Среднее время введение–сканирование, мин
I	Biograph mCT 128	LSO	OSEM 3D 2i21s PSF+ToF	Hamm 5,0	2,3	193±5	445	81±4
	Biograph mCT 40	LSO	OSEM 3D 2i21s PSF+ToF	Hamm 5,0	2,3	211±10	486	74±5
	Discovery 690	LYSO	OSEM 3D 2i24s PSF+ToF	Cutoff 6,4	2,4	207±10	497	105±6
II	Biograph mCT 128	LSO	OSEM 3D 2i21s PSF+ToF	Gauss 2,0	2,5	181±8	453	63±3
III	Biograph mCT 128	LSO	OSEM 3D 2i21s PSF+ToF	Gauss 5,0	1,0	223±7	223	68±3
IV	Biograph mCT 128	LSO	OSEM 3D 4i8s PSF	Hamm 6,0	3,0	214±10	642	84±10
V	Biograph 6	LSO	OSEM 2D 4i8s	Gauss 5,0	3,0	200±9	616	103±14
VI	Discovery 710	LYSO	OSEM 3D 2i24s	Cutoff 6,4	3,0	346±22	1039	76±3
VII	Gemini TF Base	LYSO	LOR-RAMLA	–	1,3	237±21	309	72±3
	Discovery 710	LYSO	OSEM 3D 2i24s PSF+ToF	Cutoff 6,4	2,0	242±8	484	85±16
VIII	Biograph DUO	LSO	OSEM 2D 2i8s	–	4,0	227±12	908	94±9
IX	Discovery 610	BGO	OSEM 3D 2i24s PSF	Cutoff 6,4	1,5	258±8	388	48±1

Примечание: МО – медицинская организация; ± – погрешность среднего; LSO – Lutetium Oxyorthosilicate (ортосиликат лютеция); LYSO – Lutetium Yttrium Orthosilicate (ортосиликат лютеция-иттрия); BGO – Bismuth Germanate (германт висмута); PSF – Point Spread Function (функция точечного распределения); ToF – Time of Flight (время-пролетная функция); OSEM – Ordered Subset Expectation Maximization (алгоритм максимизации ожидания упорядоченных подмножеств); i – iterations (итерации); s – subsets (подмножества)

Однако количественные параметры не в полной мере способны описать качество изображения. В клинической практике интерпретация ПЭТ-изображений также основана на визуальной оценке, и качественное изображение по объективным параметрам визуально может оказаться неудовлетворительным для врачей-экспертов. Кроме того, способы оконтуривания областей интереса при определении количественных показателей также варьируют, что существенно влияет на количественную оценку исследования [11].

Основные процедуры КК в ПЭТ в отечественной практике представлены в методических указаниях «Методы контроля качества в ПЭТ-диагностике для оптимизации радиационной защиты» (МУК 2.6.7.3651-20)[1]. Методика КК ПЭТ-изображения основана на оценке объективных количественных параметров изображения специализированного фантома NEMA IEC Body со сферическими вставками различного диаметра, который имитирует тело пациента с очагами накопления РФЛП [8, 12]. Данная методика гармонизирована с методикой, используемой в международной программе аккредитации ПЭТ-отделений [13]. Также в документе предполагается пересмотр или оптимизация протоколов проведения исследований и сканирования пациентов с последующей оценкой информативности изображения, например, в случае выявления высоких уровней облучения пациентов на аппарате (дозы у пациентов выше референсного диагностического уровня). Помимо этого, департаментом здравоохранения города Москвы выпущены методические рекомендации по проведению и описанию исследований методом ПЭТ/КТ[2], в которых предложена концепция стандартизации методик проведения исследования и проведения экспертной оценки диагностических исследований с целью получения воспроизводимых и высококачественных результатов диагностики в различных отделениях. Согласно документу, эксперты поэтапно оценивают параметры выполнения исследования; итоговая диагностическая пригодность изображения оценивается по наличию артефактов и качеству изображения. Однако в настоящее время отсутствует методика оценки качества клинических изображений пациентов, которая позволила бы оценить практику выполнения исследования в ПЭТ-отделении.

Целью настоящей работы была разработка методики экспертной оценки качества ПЭТ-изображений как дополнительного инструмента к тестам КК для получения точных, сопоставимых и воспроизводимых результатов исследований, а также оценка изображений на ее основе в разных ПЭТ-отделениях.

Материал и методы

Сбор данных

Диагностические ПЭТ-изображения пациентов были получены ретроспективно на двенадцати ПЭТ/КТ-аппаратах в девяти отечественных отделениях ПЭТ-диагностики. Модели аппаратов, их характеристики и параметры используемых клинических протоколов сбора данных и реконструкции изображения представлены в табл. 1 . Модельный ряд аппаратов представлен тремя основными производителями: Biograph – Siemens (Германия), Discovery – General Electric (США) и Gemini – Philips (Нидерланды).

На каждом аппарате были отобраны ПЭТ-изображения пяти пациентов, прошедших ПЭТ/КТ-исследование всего тела с ^{18}F-ФДГ. Критериями включения изображений в исследование являлось значение массы тела пациента, близкое к стандартному (70±5 кг) [14], и отсутствие патологических очагов в зоне печени. Все полученные изображения были анономизированы.

Методика проведения экспертной оценки качества

Экспертная оценка качества ПЭТ-изображений была проведена с применением анонимного анкетирования врачей-экспертов, работающих в ПЭТ-отделениях. Для этого была создана анкета с использованием Google

[1] МУК 2.6.7.3651-20 «Методы контроля качества в ПЭТ-диагностике для оптимизации радиационной защиты». Методические указания. М.: Роспотребнадзор, 2020 [MUK 2.6.7.3651-20 “Quality control methods in PET diagnostics for optimization of radiation protection”. Rospotrebnadzor, 2020 (In Russian)]

[2] Методические рекомендации №49 «Рекомендации по проведению и описанию исследований методом позитронной-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, проводимых за счет средств московского городского фонда обязательного медицинского страхования». М: Департамент здравоохранения Москвы, 2021 [Methodical guidelines No 49 «Guidelines for conducting and description of examinations by positron emission tomography combined with computed tomography». Moscow Department of Health, 2021 (In Russian)]

Forms, что сократило время обработки результатов и расширило возможности для проведения оценки качества дистанционно. Анкета состояла из вводной части, где врачи-эксперты отмечали стаж работы в радиологии и место работы, и основной части для регистрации оценок. Врачам-экспертам было предоставлено 60 рандомизированных ПЭТ-изображений (без КТ) для оценки в удобных и привычных условиях работы с возможностью регулирования яркости и контрастности изображения, используя функционал компьютерного обеспечения. Каждый врач-эксперт давал субъективную оценку качества каждого изображения по трем критериям: четкость изображения, а именно возможность распознавания границ и дифференцирования анатомических структур без КТ; артефакты изображения, связанные с оборудованием (артефакты в виде светлых или темных горизонтальных линий, колец, веерообразные артефакты [15]) и подготовкой пациента к исследованию (артефакты в виде зернистости и повышенного накопления в мышцах и жировой ткани, связанные с несоблюдением диеты, физической активностью, а также артефакты, связанные с введением активности и нарушением инструкций о дыхании и движениях во время сканирования [16]); общее качество изображения, то есть диагностическая приемлемость изображения в целом [17, 18]. Пример анкеты представлен на рис. 1.

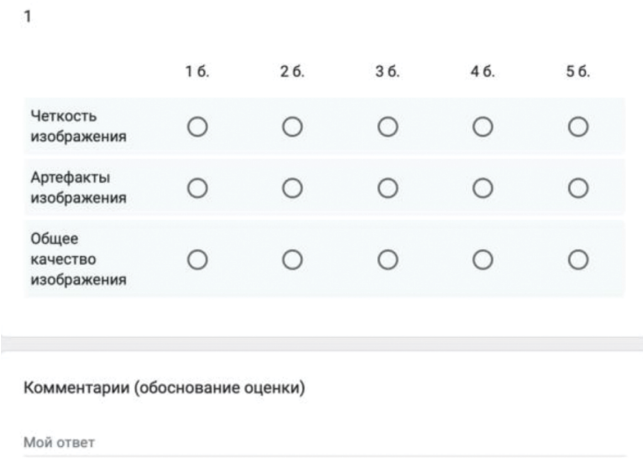


Рис.1. Анкета для проведения экспертной оценки качества

Fig. 1. Form for experts' quality evaluation

Всего было привлечено 28 врачей-экспертов с различным стажем работы в области радиологии: 6 врачей-экспертов со стажем работы более 15 лет; 13 – от 5 до 15 лет; 9 – менее 5 лет из восьми медицинских организаций (МО): I (МО1), II (МО2), IV(МО3), V, VI (МО4), VII, VIII (МО5) и МО6, в которой не были собраны изображения.

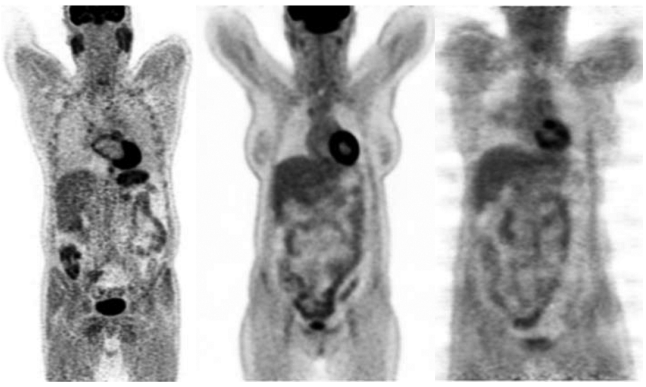
Для оценки была использована пятибалльная шкала. Интерпретация балльной шкалы представлена в табл. 2 и согласуется с интерпретацией, представленной авторами в исследованиях [17, 18]. Помимо этого, каждый врач-эксперт имел возможность оставить комментарий к изображению и/или дать пояснение выставленной оценке. Перед оценкой качества изображений каждому эксперту была предоставлена информация о критериях в соответствии с представленным выше описанием и об интерпретации баллов (табл. 2). Кроме того, были предложены три тестовые серии ПЭТ-изображений, не входящие в общую выборку, с целью ознакомления врачей-экспертов с изображениями, полученными на разных аппаратах, и анкетой (рис.1), а также обучения методике и сведения к минимуму ошибок при выставлении оценки. Тестовые серии ПЭТ-изображений пациентов (Тест 1–3) представлены на рис. 2. Изображение Тест 1 достаточно четкое (по мнению врачей-экспертов, 4–5 баллов), обладает минимальным количеством артефактов (по мнению врачей-экспертов, 4–5 баллов), общее качество изображения между хорошим и отличным (по мнению врачей-экспертов, 4–5 баллов); Тест 2 – менее четкое, границы структур размыты (по мнению врачей-экспертов, 3–4 балла), минимальное количество артефактов (по мнению врачей-экспертов, 4–5 баллов), общее качество изображения хорошее (4 балла); Тест 3 – недостаточная четкость (по мнению врачей-экспертов, 2–3 балла), явно выраженные артефакты в виде полос на фронтальном срезе (по мнению врачей-экспертов, 2–3 балла), общее качество изображения удовлетворительное и достаточное для диагностики (по мнению врачей-экспертов, 3 балла).

Таблица 2

Интерпретация оценки ПЭТ-изображений

Interpretation of PET image evaluation

	Четкость	Артефакты	Общее качество
5 баллов	Отлично, границы структур четкие	Отлично, нет артефактов	Отличное
4 балла	Хорошо, достаточно четкие границы	Хорошо, минимальное количество артефактов	Хорошее
3 балла	Удовлетворительно, недостаточно четкие границы	Удовлетворительно, диагностически незначимые артефакты	Удовлетворительное, достаточное для диагностики
2 балла	Плохо, границы нечеткие	Плохо, диагностика затруднена из-за артефактов	Плохое, диагностика затруднена
1 балл	Очень плохо, невозможно различить структуры	Очень плохо, большое количество артефактов	Очень плохое, диагностика невозможна



а б в

Рис. 2. Тестовые ПЭТ-изображения (фронтальные срезы), предоставленные врачам-экспертам: а – Тест 1; б – Тест 2; в – Тест 3

Fig. 2. PET images for test the quality evaluation which provided to the experts: а – Test 1; б – Test 2; в – Test 3

На выставление оценок для 60 изображений в среднем врачу-эксперту требовалось от 60 до 120 мин. В случае невозможности уделить данное время на выставление оценки в один этап, проведение оценки врачом-экспертом могло быть разбито на несколько этапов.

Обработка данных

Полученные результаты экспертной оценки были обработаны с использованием описательной статистики в программе Microsoft Exel.

Между результатами экспертной оценки и используемыми параметрами протоколов проведения исследования (вводимая активность, время между введением и сканированием) и сканирования (время сканирования одной кровати, произведение активности и времени сканирования одной кровати) были исследованы взаимосвязи с помощью корреляционного анализа с применением коэффициента Спирмена (r_s). Исследование взаимосвязей между критериями качества изображения также было проведено с помощью корреляционного анализа.

Исследование влияния факторов субъективности: стажа и условий (места) работы врача-эксперта на результаты оценки качества изображений было проведено посредством сравнения групп врачей-экспертов соответственно по стажу и месту работы с применением дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса и с последующим парным сравнением групп с применением критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0{,}05$. МО, в которых была получена оценка только от одного врача-эксперта (V, VII), не были включены в сравнение групп врачей-экспертов по месту работы.

Минимально необходимое количество врачей-экспертов для проведения оценки качества изображений было установлено посредством сравнения оценок случайных сокращенных выборок врачей-экспертов (n=3, n=4, n=5, n=6, n=10) с оценками общей выборки врачей-экспертов с применением критерия Манна–Уитни. Оптимальным считалось то количество врачей-экспертов, при сравнении оценок которых с оценками общей выборки врачей-экспертов не было установлено статистически значимых различий. Для определения возможности проведения оценки качества изображения внутренним составом врачей аналогично было проведено сравнение оценок общей выборки врачей-экспертов с оценками, которые были даны изображениям, полученным в отделении, где работают врачи-эксперты («своим» изображениям).

Статистический анализ данных был проведен в программе Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Результаты экспертной оценки качества изображений

Результаты экспертной оценки представлены на рис. 3. Изображения, полученные на восьми аппаратах, имели средний балл 4 и выше по всем критериям. Средний балл ниже 4 был выставлен изображениям, которые были получены на аппаратах: IV Biograph mCT 128, V Biograph 6, VII Gemini TF Base и VIII Biograph DUO. Согласно табл. 1, данные аппараты обладают устаревшими характеристиками (характеристики детектирующей системы, отсутствие режимов время-пролетной функции (ToF) и функции точечного распределения (PSF) [19]) и/или нетипичными параметрами реконструкции.

Взаимосвязи между результатами экспертной оценки и параметрами протоколов

Полученные значения корреляционных коэффициентов (r_s) между критериями качества изображения и параметрами протоколов проведения исследования и сканирования представлены в табл. 3. Корреляционный анализ был проведен для полной выборки аппаратов и для сокращенной выборки, из которой были исключены аппараты с наиболее низкими оценками (менее 4 баллов).

Установленные взаимосвязи между экспертной оценкой и временем между введением активности и сканированием свидетельствуют о снижении качества изображения с ростом времени между введением активности и сканированием. Однако необходимо учитывать, что время между введением активности и сканированием менее 60 мин может приводить к недооценке накопления в очаге и неверной интерпретации результатов исследования [16].

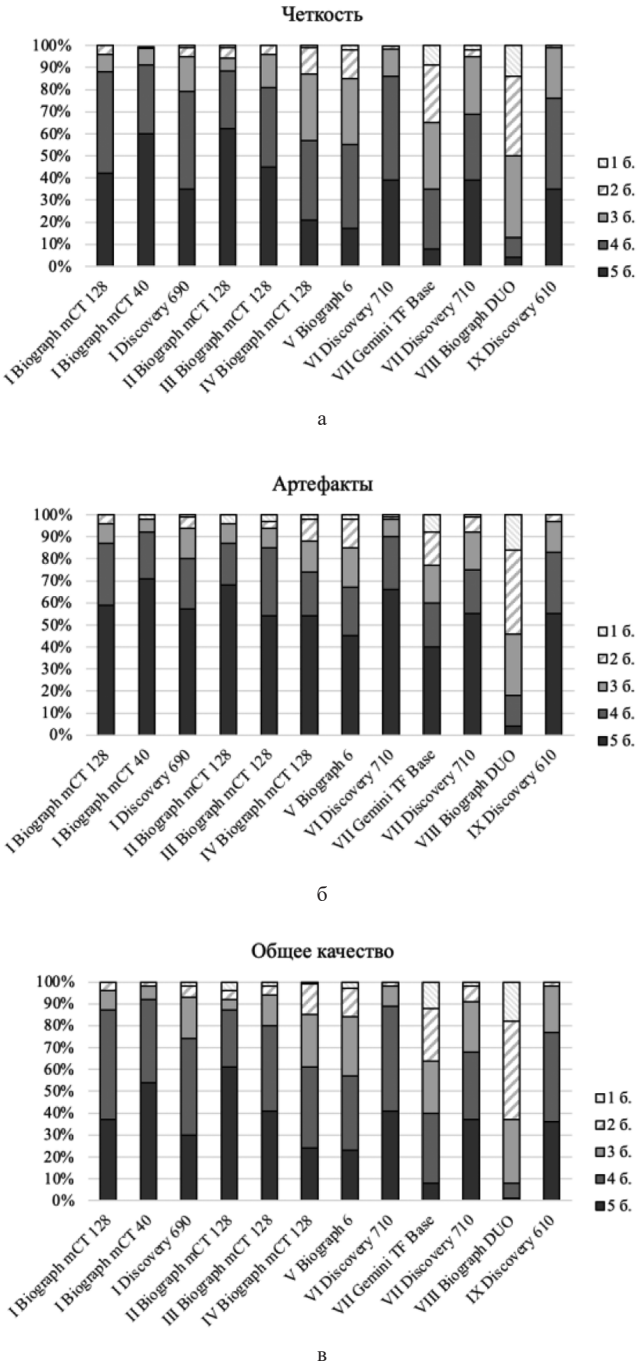


Рис. 3. Процентное распределение оценок для каждого аппарата по критериям: четкость (а), артефакты (б) и общее качество (в)

Fig. 3. Percentage distribution of quality values for each PET/CT scanner by image clarity (a), artefacts (б), general quality (в)

Результаты корреляционного анализа демонстрируют, что увеличение времени сканирования одной кровати приводит к более высоким экспертным оценкам. Время сканирования одной кровати влияет на статистику зарегистрированных сигналов [20] и соответственно в большей мере влияет на зернистость (шум) изображе-

Таблица 3

Корреляции между экспертной оценкой и параметрами протоколов проведения исследования и сканирования (значения коэффициентов Спирмена, r_s)

Correlations between experts' quality evaluation and parameters of examination and acquisition protocols (Spearman's coefficients, r_s)

Параметр	Четкость	Артефакты	Общее качество
Полная выборка аппаратов			
Введенная активность	н	н	н
Время введение-сканирование	–0,49	–0,48	–0,50
Время сканирования одной кровати	н	н	н
Активность × время сканирования одной кровати	н	н	н
Выборка без аппаратов с нетипичными настройками реконструкции и устаревшими характеристиками (8 аппаратов)			
Введенная активность	–0,43	н	–0,30
Время введение-сканирование	–0,40	–0,40	–0,43
Время сканирования одной кровати	0,36	0,49	0,44
Активность × время сканирования одной кровати	н	н	н

Примечание: н – незначимые корреляции (r_s<0,3)

ния, что при оценке наиболее часто отмечали врачи-эксперты в комментариях.

Отсутствие взаимосвязей между экспертной оценкой и произведением активности на время сканирования одной кровати свидетельствует о том, что при определении параметров вводимой активности и времени сканирования одной кровати в ПЭТ-отделениях учтено их совместное влияние на изображение [2].

Взаимосвязи между критериями экспертной оценки

Результаты корреляционного анализа по оценке взаимосвязи между критериями экспертной оценки представлены в табл. 4.

Таблица 4

Корреляции между критериями экспертной оценки (значения коэффициентов Спирмена, r_s)

Correlations between criteria of experts' quality evaluation (Spearman's coefficients, r_s)

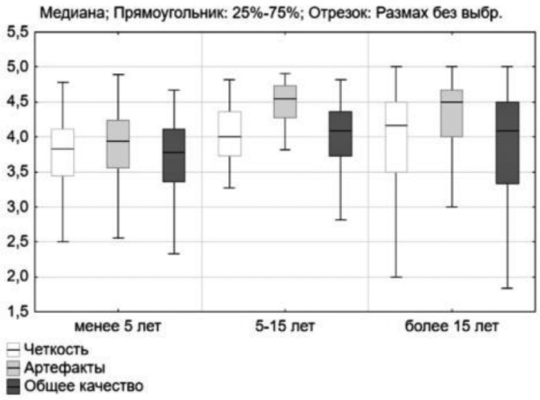
	Четкость	Артефакты	Общее качество
Четкость	1	0,63	0,90
Артефакты	0,63	1	0,69
Общее качество	0,90	0,69	1

Установленная сильная корреляция между критериями четкости и общего качества изображения свидетельствует о том, что четкость изображения является наиболее важным критерием при оценке качества, который влияет на общее экспертное мнение о качестве изображения. Четкость изображения определяет возможность распознавания очагов накопления РФЛП у пациентов. При этом установленные умеренные корреляции между критериями четкости изображения и артефактов подтверждают мнение некоторых врачей-экспертов, что артефакты изображения, связанные с высоким шумом (зернистостью), влияют на четкость изображения.

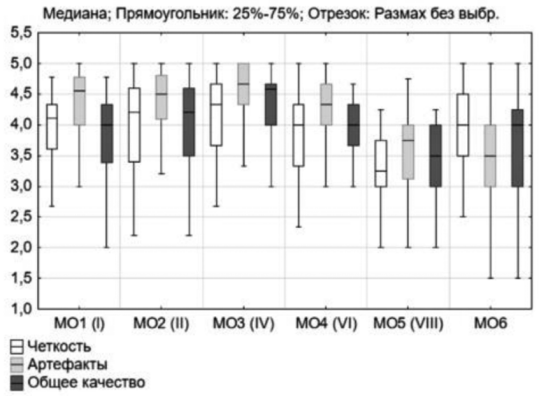
Взаимосвязи между результатами экспертной оценки и факторами субъективности

Сравнение групп по стажу работы (менее 5 лет, от 5 до 15 лет и более 15 лет) и по месту работы представлены на рис. 4.

По критерию четкости изображения при сравнении между группами врачей-экспертов по стажу работы не было установлено статистически значимых различий.



а



б

Рис. 4. Сравнение оценок между группами врачей-экспертов по стажу работы (а) и месту работы (б)

Fig. 4. Comparison between groups of experts by work experience (a) and by work conditions (б)

По критериям артефактов и общего качества изображения были установлены статистически значимые различия; оценки экспертов со стажем работы менее 5 лет были достоверно ниже по сравнению с оценками экспертов, которые работают более 5 лет.

При сравнении между группами врачей-экспертов по месту работы статистически значимые различия были установлены по всем критериям. Оценки экспертов из группы МО3 были достоверно выше по всем критериям; из групп МО5 и МО6 достоверно ниже по всем критериям и по критерию артефактов соответственно.

Полученные результаты продемонстрировали, что экспертная оценка качества зависит как от стажа, так и от условий (места) работы эксперта. Поэтому при проведении экспертной оценки качества необходимо привлекать врачей-экспертов с различным опытом работы.

Минимально необходимое количество врачей-экспертов для проведения оценки качества

При сравнении оценок общей выборки врачей-экспертов с выборками из трех, четырех и пяти врачей-экспертов были установлены статистически значимые различия в рамках использования четырех аппаратов. При сравнении с выборкой из шести врачей-экспертов статистически значимых различий не было установлено; с выборкой из десяти врачей-экспертов статистических значимых различий также не было установлено. Таким образом, при проведении экспертной оценки качества изображений минимально должно быть задействовано шесть врачей-экспертов.

Между оценками полной выборки врачей-экспертов и оценками, которые были даны изображениям, полу-

ченным в отделении, где работают врачи-эксперты (то есть «своим» изображениям), были установлены статистически значимые различия для двух из семи аппаратов. Было выявлено, что на аппаратах I Discovery 690 и VIII Biograph DUO врачи-эксперты оценивали «свои» изображения достоверно выше по сравнению с оценкой полной выборки врачей. Этот результат демонстрирует возможность завышения оценки врачами-экспертами визуально привычных изображений.

Заключение

Разработана методика экспертной оценки качества клинических ПЭТ-изображений пациентов, основанная на анкетировании врачей, работающих в ПЭТ, с использованием балльной оценки качества изображений по трем критериям: четкость изображения, наличие артефактов и общее качество изображения. Экспертная оценка качества изображений имеет потенциал для сопоставления ПЭТ-изображений, полученных на разных протоколах сканирования и реконструкции, а также в разных ПЭТ-отделениях, и выявления нетипичных и устаревших настроек аппаратов для качественной диагностики. Эту методику можно применять при оптимизации протоколов проведения исследования для оценки качества получаемого изображения и в комбинации с фантомными методами для получения сопоставимых результатов диагностики в разных отделениях. Полученные результаты показали, что для экспертной оценки качества изображений и гармонизации практик работы различных ПЭТ-отделений должно привлекаться не менее шести квалифицированных врачей-экспертов с различным опытом работы из нескольких отделений. При выявлении неудовлетворительных результатов оценки предполагается исследование причин, при необходимости пересмотр или оптимизация протоколов проведения исследований, сканирования и реконструкции с последующей оценкой изображений.

По результатам экспертной оценки качества изображений на всех ПЭТ/КТ-аппаратах отсутствовали изображения, не пригодные для диагностики; хорошее качество изображений было определено для 66 % аппаратов; удовлетворительное – для 25 % аппаратов.

Благодарности

Авторы выражают огромную благодарность сотрудникам ПЭТ-отделений за предоставленные изображения, а также всем врачам-экспертам, которые приняли участие в настоящем исследовании.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Романович И.К., Водоватов А.В., Башкетова Н.С., Историк О.А. и др. Современные принципы обеспечения радиационной безопасности при использовании источников ионизирующего излучения в медицине. Ч.1. Тенденции развития, структура лучевой диагностики и дозы медицинского облучения // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, № 1. С. 6-24. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-6-24.
2. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J., Giammarile F., Tatsch K., Eschner W., et al. FDG PET/CT: EANM Procedure Guidelines for Tumour Imaging: Version 2.0 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. V.42, No. 2. P. 328-354. DOI: 10.1007/s00259-014-2961-x.
3. Mansor S., Pfaehler E., Heijtel D., Lodge M.A., Boellaard R., Yaqub M. Impact of PET/CT System, Reconstruction Protocol, Data Analysis Method, and Repositioning on PET/CT Precision: An Experimental Evaluation Using an Oncology and Brain Phantom // Med. Phys. 2017. V.44, No. 12. P. 6413-6424. DOI: 10.1002/mp.12623.
4. Чипига Л.А., Звонова И.А., Рыжкова Д.В., Меньков М.А., Долгушин М.Б. Уровни облучения пациентов и возможные пути оптимизации ПЭТ-диагностики в России // Радиационная гигиена. 2017. Т.10, № 4. С. 31-43. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-4-31-43.
5. Hristova I., Boellaard R., Galette P., Shankar L.K., Liu Y., Stroobants S., et al. Guidelines for Quality Control of PET/CT Scans in a Multicenter Clinical Study // EJNMMI Phys. 2017. V.4, No. 1. P. 23. DOI: 10.1186/s40658-017-0190-7.
6. De Jong E.E.C., van Elmpt W., Hoekstra O.S., Groen H.J.M., Smit E.F., Boellaard R., et al. Quality Assessment of Positron Emission Tomography Scans: Recommendations for Future Multicentre Trials // Acta Oncol. 2017. V.56, No. 11. P. 1459-1464. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1346824.
7. Schaefferkoetter J.D., Osman M., Townsend D.W. The Importance of Quality Control for Clinical PET Imaging // J. Nucl. Med. Technol. 2017. V.45, No. 4. P. 265-266. DOI: 10.2967/jnmt.117.198465.
8. Чипига Л.А., Водоватов А.В., Катаева Г.В., Рыжкова Д.В., Долгушин М.Б., Меньков М.А. и др. Современные подходы к обеспечению качества диагностики в позитронно-эмиссионной томографии // Медицинская физика. 2019. Т.82, № 2. С. 78–92.
9. Иноземцев К.О., Наркевич Б.Я., Меньков М.А., Долгушин М.Б. Разработка программы гарантии качества для комбинированного ПЭТ/КТ-сканера // Медицинская физика. 2013. Т.57, № 1. С. 65-77.
10. Климанов В.А. Ядерная медицина. Радионуклидная диагностика: Учебное пособие для академического бакалавриата. М.: Юрайт, 2018. 307 с.
11. Виноградова Ю.Н., Тлостанова М.С., Иванова А.А., Пахомов А.Ю., Ильин Н.В. Методические аспекты измерения метаболического объема опухоли у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021. Т.4, № 4. С. 28-39. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-28-39.
12. NEMA Standards Publication NU 2-2018: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs (PETS). National Electrical Manufacturers Association (NEMA). Washington, 2018.
13. Kaalep A., Sera T., Oyen W., Krause B.J., Chiti A., Liu Y., et al. EANM/EARL FDG-PET/CT Accreditation - Summary Results from the First 200 Accredited Imaging Systems // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018. V.45, No. 3. P. 412-422. DOI: 10.1007/s00259-017-3853-7.
14. Водоватов А.В., Камышанская И.Г., Дроздов А.А. Новый подход к определению стандартного пациента для оптимизации защиты пациентов от медицинского облучения // Радиационная гигиена. 2014. Т.7, № 4. С. 104-116.
15. International Atomic Energy Agency. PET/CT Atlas on Quality Control and Image Artefacts. IAEA Human Health Series No. 27. Vienna: IAEA, 2014.
16. International Atomic Energy Agency. Standard Operating Procedures for PET/CT: a Practical Approach for Use in Adult Oncology. IAEA Human Health Series No. 26, Vienna: IAEA, 2013.
17. Messerli M., Stolzmann P., Egger-Sigg M., Trinckauf J., D'Aguanno S., Burger I.A., et al. Impact of a Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction Algorithm on Image Quality in Novel Digital PET/CT: Clinical Implications for the Assessment of Lung Tumors // EJNMMI Phys. 2018. V.5, No. 1. P. 27. DOI: 10.1186/s40658-018-0223-x.
18. Sah B.R., Stolzmann P., Delso G., Wollenweber S.D., Hüllner M., Hakami Y.A., Queiroz M.A., et al. Clinical Evaluation of a Block Sequential Regularized Expectation Maximization Reconstruction Algorithm in 18F-FDG PET/CT Studies // Nucl. Med. Commun. 2017. V.38, No. 1. P. 57-66. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000604.

19. Akamatsu G., Ishikawa K., Mitsumoto K., Taniguchi T., Ohya N., Baba S., et al. Improvement in PET/CT Image Quality with a Combination of Point-Spread Function and Time-of-Flight in Relation to Reconstruction Parameters // J. Nucl. Med. 2012. V.53, No. 11. P. 1716-1722. DOI: 10.2967/jnumed.112.103861.
20. Van Sluis J., Boellaard R., Dierckx R.A.J.O., Stormezand G.N., Glaudemans A.W.J.M., Noordzij W. Image Quality and Activity Optimization in Oncologic 18F-FDG PET Using the Digital Biograph Vision PET/CT System // J. Nucl. Med. 2020. V.61, No. 5. P. 764-771. DOI: 10.2967/jnumed.119.234351.

REFERENCES

1. Onishchenko G.G., Popova A.Yu., Romanovich I.K., Vodovatov A.V., Bashketova N.S., Istorik O.A., et al. Modern Principles of the Radiation Protection from Sources of Ionizing Radiation in Medicine. Part 1. Trends, Structure of x-Ray Diagnostics and Doses from Medical Exposure. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2019;12;1:6-24. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-6-24 (In Russ.).
2. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J., Giammarile F., Tatsch K., Eschner W., et al. FDG PET/CT: EANM Procedure Guidelines for Tumour Imaging: Version 2.0. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015;42;2:328-354. DOI: 10.1007/s00259-014-2961-x.
3. Mansor S., Pfaehler E., Heijtel D., Lodge M.A., Boellaard R., Yaqub M. Impact of PET/CT System, Reconstruction Protocol, Data Analysis Method, and Repositioning on PET/CT Precision: An Experimental Evaluation Using an Oncology and Brain Phantom. Med. Phys. 2017;44;12:6413-6424. DOI: 10.1002/mp.12623.
4. Chipiga L.A., Zvonova I.A., Ryzhkova D.V., Menkov M.A., Dolgushin M.B. Levels of Patients Exposure and a Potential for Optimization of The PET Diagnostics in the Russian Federation. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2017;10;4:31-43. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-4-31-43 (In Russ.).
5. Hristova I., Boellaard R., Galette P., Shankar L.K., Liu Y., Stroobants S., et al. Guidelines for Quality Control of PET/CT Scans in a Multicenter Clinical Study. EJNMMI Phys. 2017;4;1:23. DOI: 10.1186/s40658-017-0190-7.
6. De Jong E.E.C., van Elmpt W., Hoekstra O.S., Groen H.J.M., Smit E.F., Boellaard R., et al. Quality Assessment of Positron Emission Tomography Scans: Recommendations for Future Multicentre Trials. Acta Oncol. 2017;56;11:1459-1464. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1346824.
7. Schaefferkoetter J.D., Osman M., Townsend D.W. The Importance of Quality Control for Clinical PET Imaging. J. Nucl. Med. Technol. 2017;45;4:265-266. DOI: 10.2967/jnmt.117.198465.
8. Chipiga L.A., Vodovatov A.V., Katayeva G.V., Ryzhkova D.V., Dolgushin M.B., Menkov M.A., et al. Proposals of Quality Assurance in Positron Emission Tomography in Russia. *Meditsinskaya Fizika* = Medical Physics. 2019;82;2:78–92 (In Russ.).
9. Inozemtsev K.O., Narkevich B.Ya., Menkov M.A., Dolgushin M.B. The Development of Quality Assurance Program for Combined PET/CT-scanner. *Meditsinskaya Fizika* = Medical Physics. 2013;57;1:65-77 (In Russ.).
10. Klimanov V.A. *Yadernaya Meditsina*. *Radionuklidnaya Diagnostika* = Nuclear Medicine. Radionuclide Diagnostics. Textbook. Moscow, Yurayt Publ., 2018. 307 p. (In Russ.).
11. Vinogradova Yu.N., Tlostanova M.S., Ivanova A.A., Pakhomov A.Yu., Ilin N.V. Methodological Aspects of Measuring Metabolic Tumor Volume in Patients with Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma by PET/CT with 18F-FDG. *Onkologicheskiy Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4;4:28-39. DOI: 10.37174/2587 7593 2021 4 4 28-39 (In Russ.).
12. NEMA Standards Publication NU 2-2018: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs (PETS). National Electrical Manufacturers Association (NEMA). Washington, 2018.
13. Kaalep A., Sera T., Oyen W., Krause B.J., Chiti A., Liu Y., et al. EANM/EARL FDG-PET/CT Accreditation - Summary Results from the First 200 Accredited Imaging Systems. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018;45;3:412-422. DOI: 10.1007/s00259-017-3853-7.
14. Vodovatov A.V., Kamyshanskaya I.G., Drozdov A.A. New Approach for The Determination of The Standard Patient to Be Used for The Optimization of The Medical Exposure Protection. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2014;7;4:104-116 (In Russ.).
15. International Atomic Energy Agency. PET/CT Atlas on Quality Control and Image Artefacts. IAEA Human Health Series No. 27. Vienna: IAEA, 2014.
16. International Atomic Energy Agency. Standard Operating Procedures for PET/CT: a Practical Approach for Use in Adult Oncology. IAEA Human Health Series No. 26, Vienna: IAEA, 2013.
17. Messerli M., Stolzmann P., Egger-Sigg M., Trinckauf J., D'Aguanno S., Burger I.A., et al. Impact of a Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction Algorithm on Image Quality in Novel Digital PET/CT: Clinical Implications for the Assessment of Lung Tumors. EJNMMI Phys. 2018;5;1:27. DOI: 10.1186/s40658-018-0223-x.
18. Sah B.R., Stolzmann P., Delso G., Wollenweber S.D., Hüllner M., Hakami Y.A., Queiroz M.A., et al. Clinical Evaluation of a Block Sequential Regularized Expectation Maximization Reconstruction Algorithm in 18F-FDG PET/CT Studies. Nucl. Med. Commun. 2017;38;1:57-66. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000604.
19. Akamatsu G., Ishikawa K., Mitsumoto K., Taniguchi T., Ohya N., Baba S., et al. Improvement in PET/CT Image Quality with a Combination of Point-Spread Function and Time-of-Flight in Relation to Reconstruction Parameters. J. Nucl. Med. 2012;53;11:1716-1722. DOI: 10.2967/jnumed.112.103861.
20. Van Sluis J., Boellaard R., Dierckx R.A.J.O., Stormezand G.N., Glaudemans A.W.J.M., Noordzij W. Image Quality and Activity Optimization in Oncologic 18F-FDG PET Using the Digital Biograph Vision PET/CT System. J. Nucl. Med. 2020;61;5:764-771. DOI: 10.2967/jnumed.119.234351.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-86-91

В.И. Чернов[1,2], Е.А. Дудникова[1], Р.В. Зельчан[1,2], О.Д. Брагина[1,2], А.А. Медведева[1], А.Н. Рыбина[1], А.В. Муравлева[1], Т.Л. Кравчук[1], В.Е. Гольдберг[1]

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ^{99m}Tc-1-ТИО-D-ГЛЮКОЗОЙ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПРОГНОЗЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

[1] НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск

[2] НИЦ «Онкотераностика» национального исследовательского Томского политехнического университета, Томск

Контактное лицо: Владимир Иванович Чернов, e-mail: chernov@tnimc.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение возможности применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозой (^{99m}Tc-ТГ) для оценки эффективности терапии и прогноза результатов лечения лимфом.

Материал и методы. Были проанализированы данные ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ 30 чел. со злокачественными лимфомами: до лечения (ОФЭКТ1), через два курса (ОФЭКТ2) и после завершения полихимиотерапии (ОФЭКТ3).

Результаты: При анализе результатов ОФЭКТ2 полный метаболический ответ на два курса химиотерапии (ОФЭКТ2«–») наблюдался у 15 пациентов (50 %). У 15 пациентов через 2 цикла химиотерапии были установлены: частичный метаболический ответ (12 чел.) или отсутствие метаболического ответа (3 человека). Эти больные составили группу ОФЭКТ2«+».

После завершения химиотерапии полный метаболический ответ (ОФЭКТ3«–») был диагностирован у 21 (70 %) пациента. Такой эффект был получен у 15 (100 %) пациентов с ОФЭКТ2«–» и у 6 чел. (40 %) с ОФЭКТ2«+». Из 15 пациентов группы ОФЭКТ2«+» у 9 (60 %) пациентов после завершения противоопухолевой химиотерапии был диагностирован частичный метаболический ответ (6 человек) или метаболическое прогрессирование (3 чел.).

При двухлетнем наблюдении за пациентами было обнаружено, что ремиссия наблюдалась у 23 (77 %) больных (полная ремиссия у 15 человек, неуверенная полная ремиссия у 8 больных). Группу «рецидив» составили 7 (23 %) случаев, при этом у 4 пациентов был установлен рецидив заболевания, у 3 – прогрессирование. При ОФЭКТ2«+» рецидив заболевания наблюдался в 6 (40 %) случаях, а ремиссия у 9 (60 %) пациентов. В то время как при ОФЭКТ2«–» у 1 (7 %) чел. был диагностирован рецидив и у 14 (93 %) была установлена ремиссия (p<0,05).

Заключение: ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ позволяет с высокой эффективностью оценивать результаты лекарственного лечения лимфом. Наличие полного метаболического ответа опухоли после двух курсов терапии свидетельствует о высоком уровне безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: *^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, терапия лимфом, прогноз*

Для цитирования: Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Медведева А.А., Рыбина А.Н., Муравлева А.В., Кравчук Т.Л., Гольдберг В.Е. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозой в оценке эффективности и прогнозе результатов лечения лимфопролиферативных заболеваний // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 86–91. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-86-91

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-86-91

V.I. Chernov[1,2], E.A. Dudnikova[1], R.V. Zelchan[1,2], O.D. Bragina[1,2], A.A. Medvedeva[1], A.N. Rybina[1], A.V. Muravleva[1], T.L. Kravchuk[1], V.E. Goldberg[1]

Single-Photon Emission Computed Tomography with ^{99m}Tc-1-Thio-D-glucose in Evaluation of the Effectiveness and Prediction of the Results of Treatment of Lymphoproliferative Diseases

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

[2] Research Centrum for Oncotheranostics, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

Contact person: V.I. Chernov, e-mail: chernov@tnimc.ru

ABSTRACT

Purpose: Study of ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose (^{99m}Tc-TG) SPECT using fore possibility to assess the effectiveness of therapy and predict the results of lymphomas treatment.

Material and methods: We analyzed ^{99m}Tc-TG SPECT data of 30 people with malignant lymphomas: before treatment (SPECT1), after two courses (SPECT2) and after completion of chemotherapy (SPECT3).

Results: By the results of SPECT2 analyzing, a complete metabolic response after two courses of chemotherapy (SPECT2–) was observed in 15 patients (50 %). In 15 patients, after 2 cycles of chemotherapy, a partial metabolic response (12 people) or no metabolic response (3 people) was established. These patients constituted the SPECT2+ group.

After completion of chemotherapy, a complete metabolic response (SPECT3–) was diagnosed in 21 (70 %) patients. This effect was obtained in 15 (100 %) patients with SPECT2– and in 6 patients (40 %) with SPECT2+. Of the 15 patients in the SPECT2+ group, 9 (60 %) patients after completion of chemotherapy were diagnosed with a partial metabolic response (6 people) or metabolic progression (3 people).

By two-year follow-up of patients, show that remission was observed in 23 (77 %) patients (complete remission in 15 people, uncertain complete remission in 8 patients). The relapse group consisted of 7 (23 %) cases, while 4 patients had a relapse of the disease, and 3 had progression. In SPECT2+ group, relapse of the disease was observed in 6 (40 %) cases, and remission in 9 (60 %) patients. While in SPECT2– group 1 (7 %) person relapse was diagnosed and 14 (93 %) were in remission ($p<0.05$).
Conclusion: ^{99m}Tc-TG SPECT makes it possible to evaluate the results of lymphomas treatment with high efficiency. The presence of a complete metabolic response of the tumor after two courses of therapy indicates a high level of disease-free survival.

Keywords: *^{99m}Tc-1-thio-D-glucose, single photon emission computed tomography, Hodgkin's lymphoma, Non-Hodgkin's lymphomas, lymphoma therapy, prognosis*

For citation: Chernov VI, Dudnikova EA, Zelchan RV, Bragina OD, Medvedeva AA, Rybina AN, Muravleva AV, Kravchuk TL, Goldberg VE. Single-Photon Emission Computed Tomography with ^{99m}Tc-1-Thio-D-glucose in Evaluation of the Effectiveness and Prediction of the Results of Treatment of Lymphoproliferative Diseases. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):86–91. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-86-91

Введение

В современной гематологии ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ активно используется на всех этапах диагностики и лечения лимфом. Этот метод одобрен российскими [1], американскими [2] и европейскими [3] клиническими рекомендациями для стадирования, оценки результатов лечения и прогноза лимфопролиферативных заболеваний.

Результаты ряда исследований убедительно доказали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ выполненная на ранних этапах химиотерапии лимфом (так называемая, промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ), позволяет прогнозировать ответ на лечение. Такая тактика стратификации больных лимфопролиферативными заболеваниями позволяет персонализировать лечение [4]. Было показано, что у этой категории пациентов промежуточную ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ следует выполнять после завершения от одного до четырех (чаше двух) курсов химиотерапии из планируемых шести или восьми циклов. В ранее опубликованном нами исследовании, было показано, что промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ помогает разграничить больных с благоприятным течением заболевания, которым достаточно проведение стандартной терапии, и пациентов высокого риска, которым показана более агрессивная стратегии лечения с использованием высокодозных режимов химиотерапии [5]. Таким образом, метод позволяет прогнозировать чувствительность лимфомы к химиотерапии, особенно у пациентов с распространенной формой заболевания и неблагоприятным вариантом течения, в том числе, с высокой вероятностью проведение дополнительной дистанционной радиотерапии [6]. У пациентов с низким риском промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ позволяет минимализировать осложнения и избыточную токсичность, обусловленную химиотерапией, позволяя подобрать наиболее щадящие протоколы лечения и минимизировать количество курсов. Согласно рекомендациям ESMO, у больных с ЛХ [3] промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, выполненная после проведения 1-2 циклов терапии, позволяет определить группу пациентов, с высокой вероятностью полного метаболического ответа после окончания лечения и отсутствием показаний к проведению консолидирующей радиотерапии.

Несмотря на доказанную эффективность применения промежуточной ПЭТ с ^{18}F-ФДГ, её применение в Российской Федерации ограничено высокой стоимостью диагностической процедуры и недостаточным количеством ПЭТ-центров, которые открываются преимущественно в центральных регионах [5–7]. Вместе с тем, в нашей стране существует более 200 подразделений радионуклидной диагностики, оснащенных ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ сканерами, поэтому разработка радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), меченных широкодоступным гамма-излучающими нуклидом ^{99m}Tc является актуальной задачей отечественной ядерной медицины [8]. Таким перспективным РФЛП является ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза (^{99m}Tc-ТГ). Указанный РФЛП был разработан в НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томском политехническом университете в рамках проекта ФЦП «Фарма 2020» (№ 14.N08.11.0033). В ходе доклинических исследований было доказано, что ^{99m}Tc-ТГ нетоксична и характеризуются высокой аккумуляцией в опухоли [9–11]. В клинических исследованиях была показана принципиальная возможность применения этого РФЛП для визуализации и стадирования лимфом [11, 13–15]. В то же время возможности использования ^{99m}Tc-ТГ для оценки результатов лечения и прогноза терапии лимфопролиферативных заболеваний не исследовалась.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение возможности применения ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ для оценки эффективности терапии и прогноза результатов лечения лимфом.

Материал и методы

Были проанализированы данные ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ 30 человек со злокачественными лимфомами: до лечения (ОФЭКТ1), через два курса (ОФЭКТ2) и после завершения полихимиотерапии (ОФЭКТ3). При этом ОФЭКТ2 проводили перед началом третьего цикла химиотерапии, а ОФЭКТ3 – через 2 нед после введения последней дозы химиопрепараты.

В исследовании приняли участие 14 мужчин и 16 женщин от 18 до 82 лет (средний возраст 42 года), находящихся на лечении в отделении химиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Всем пациентам было выполнено иммуногистохимическое исследование на базе отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, по данным которого у 15 (50 %) пациентов была диагностирована лимфома Ходжкина (ЛХ), а у оставшихся 15 – агрессивные неходжкинские лимфомы (НХЛ): диффузная В-крупноклеточная лимфома – 12 (40 %) случаев, фолликулярная лимфома – 2 (7 %) случаев и лимфома из малых лимфоцитов – 1 (3 %) случай.

В соответствии с исходными данными клинико-инструментальных исследований (клинический осмотр, КТ, МРТ, УЗИ, биопсия костного мозга) I стадия заболевания была установлена у 2 (7 %) пациентов, II – у 9 (30 %), III – у 7 (23 %) и IV – у 12 (40 %).

Большинство больных – по 12 (40 %) чел. в обеих группах получали лечение по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) и по схеме BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон). У 3 (10 %) пациентов проводилась терапия по программе ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин), у 2 (7 %) – RB (ритуксимаб, бендамустин) и у одного (3 %) была использована схема

RMACOP-B (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, блеомицин, преднизолон).

Традиционные методы оценки эффективности лечения включали в себя осмотр пациента, лабораторные исследования, ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, мягких тканей и компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости. Такое комплексное обследование проводилась после 2–3 циклов химиотерапии и после завершения всей программы лечения. В соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» [1] состояние пациента оценивалась как полная ремиссия, неуверенная полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация, рецидив (после полной ремиссии) или прогрессирование (после частичной ремиссии или стабилизации).

Сцинтиграфическое исследование выполнялось на гамма-камере E.cam 180 фирмы Siemens (Германия) в томографическом режиме с применением коллиматоров высокого разрешения для энергии 140 кэВ. Перед проведением диагностической процедуры исключался прием пищи минимум за 6 ч. Введение радиофармпрепарата активностью 500 МБк осуществлялось в локтевую вену руки. Сканирование выполняли через 1 ч после введения РФП в режиме «2 кровати». Во время проведения ОФЭКТ пациент находился в положении лежа на спине с поднятыми за голову руками. При этом регистрировались изображения лицевой части черепа, шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза и паховой области. Проводилась запись 32 проекций (каждая по 30 с) в матрицу 64×64. Полученные данные были обработаны посредством специализированной системы E.Soft фирмы Siemens (Германия). Полученные изображения аксиальных, сагиттальных и корональных срезов оценивались визуально с определением характера накопления РФП в патологических очагах.

Критериями оценки результатов ОФЭКТ2 и ОФЭКТ3 (по аналогии критериями PERCIST) являлись: полный метаболический ответ (полное отсутствие всех метаболически активных новообразований); частичный метаболический ответ (снижение более 30 % показателя опухоль/фон для наиболее активных образований до и после лечения с визуально уменьшенным поглощением РФЛП по сравнению с исходным уровнем и остаточной массой опухоли любого размера); стабилизация заболевания (отсутствие изменения поглощения РФЛП по сравнению с исходным уровнем, либо не достигающее уровня частичного метаболического ответа и прогрессирования) и метаболическое прогрессирование (более 30 % увеличение показателя опухоль/фон или появление новых очагов) [1].

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием пакета программ Statistica v 6.0. Для изучения прогностической значимости результатов обследования пациентов на этапах лечения в качестве конечной точки была выбрана выживаемость без прогрессирования (время от постановки диагноза до первых признаков прогрессирования или рецидива или до смерти, связанной с заболеванием) (ВБП). Кривые выживания были получены с использованием метода Каплана–Мейера. Различия между группами были проанализированы с использованием логрангового теста и метода хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

По данным ОФЭКТ, патологическое включение ^{99m}Tc-ТГ наблюдалось у всех пациентов. Гиперфиксация РФЛП в лимфатические узлы отмечалось у 27 из 30 вошедших в исследование больных, при этом гиперметаболическими оказались 60 лимфатических узлов. Кроме того, повышенная аккумуляция ^{99m}Tc-ТГ визуализировалась в 17 экстранодальных очагах.

При анализе результатов ОФЭКТ2 полный метаболический ответ на два курса химиотерапии (ОФЭКТ2«–») наблюдался у 15 (50 %) пациентов (рис. 1, табл. 1) из которых у 9 (60 %) больных была ЛХ и у 6 (40 %) – НХЛ. В этой группе больных чаще встречались пациенты с ранними стадиями лимфом (I–II стадии) – 7 (63 %) из 11 и лица без признаков экстранодального поражения 7 (53 %) из 13. При III–IV стадиях лимфом и при наличии распространения злокачественного процесса экстранодально ОФЭКТ2«–» имела место у 8 (42 %) и 8 (47 %) пациентов, соответственно (табл. 1).

У 15 больных после проведения 2 курсов химиотерапии были установлены: частичный метаболический ответ (12 чел.) и отсутствие метаболического ответа (3 пациента). Эти пациенты составили группу ОФЭКТ2«+» (рис. 2 А). В указанную группу вошли 6 (40 %) пациентов с ЛХ и 9 (60 %) больных НХЛ. Признаки метаболической активности опухоли на промежуточных ОФЭКТ

Таблица 1

Ранняя ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ(ОФЭКТ2) и результаты ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ после окончания химиотерапии (ОФЭКТ3) у больных лимфомами

Early ^{99m}Tc-TG SPECT (SPECT2) and results of ^{99m}Tc-TG SPECT after the end of chemotherapy (SPECT3) in patients with lymphomas

Пациенты	ЛХ		НХЛ		ЛХ+НХЛ		Всего
	ОФЭКТ2«–»	ОФЭКТ2«+»	ОФЭКТ2«–»	ОФЭКТ2«+»	ОФЭКТ2«–»	ОФЭКТ2«+»	
Всего по группе	9	6	6	9	15	15	30
ОФЭКТ3«–»	9	2	6	4	15	6	21
ОФЭКТ3«+»	0	4	0	5	0	9	9
Ранние стадии (I–II)	3	2	4	2	7	4	11
ОФЭКТ3«–»	3	1	4	1	7	2	9
ОФЭКТ3«+»	0	1	0	1	0	2	2
Распространенные стадии (III–IV)	6	4	2	7	8	11	19
ОФЭКТ3«–»	6	1	2	3	8	4	12
ОФЭКТ3«+»	0	3	0	4	0	7	7
Экстранодальное поражение «–»	5	4	2	2	7	6	13
ОФЭКТ3«–»	5	1	2	2	7	3	10
ОФЭКТ3«+»	0	3	0	0	0	3	3
Экстранодальное поражение «+»	4	2	4	7	8	9	17
ОФЭКТ3«–»	4	1	4	2	8	3	11
ОФЭКТ3«+»	0	1	0	5	0	6	6

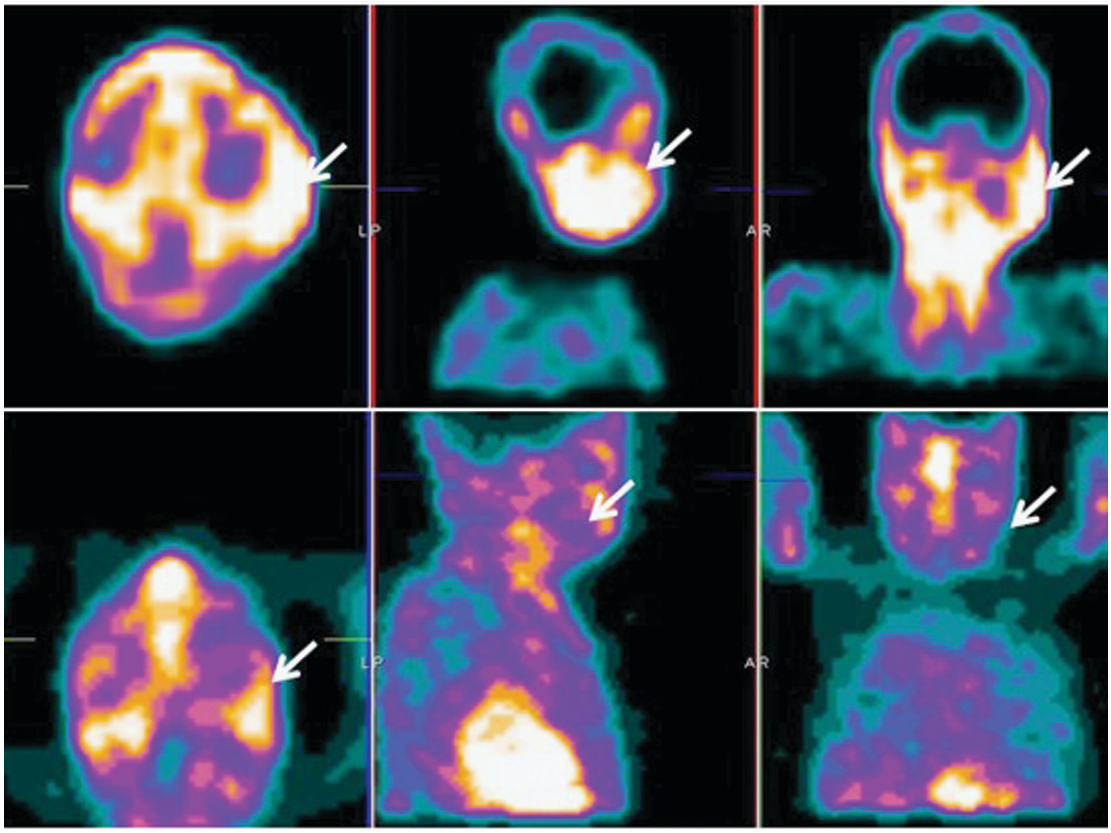


Рис. 1. Результаты ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ до начала лечения (верхний ряд) и после 2 курсов химиотерапии по схеме R-CHOP (нижний ряд) пациента Б. с диагнозом: диффузная В-крупноклеточная лимфома, стадия IIA с поражением подмышечных и грудных лимфатических узлов, околоушной слюнной железы слева. Стрелками обозначено опухолевое поражение околоушной слюнной железы с повышенной аккумуляцией ^{99m}Tc-ТГ до начала лечения и нормальное накопление РФЛП после двух курсов химиотерапии

Fig. 1. ^{99m}Tc-TG SPECT before treatment (upper row) and after 2 cycles of chemotherapy according to the R-CHOP scheme (lower row) of patient B. with diffuse large B-cell lymphoma, stage IIA with damage to the axillary and thoracic lymphatics nodes, left parotid salivary gland. Arrows indicate a tumor lesion of the parotid salivary gland with increased accumulation of ^{99m}Tc-TG before treatment and normal ^{99m}Tc-TG uptake after two courses of chemotherapy

сканах наблюдались в 4 (36 %) случаях при ранних стадиях лимфом и у 11 (58 %) пациентов при распространенных стадиях. Кроме того, положительная промежуточная ОФЭКТ чаще встречалась при наличии экстранодальных поражений – 9 (53 %) больных, чем при их отсутствии – 6 (46 %) пациентов (табл. 1).

После завершения химиотерапии полный метаболический ответ (ОФЭКТ3«–») был диагностирован у 21 (70 %) пациента. Такой эффект был получен у 15 (100 %) пациентов с ОФЭКТ2«–» и у 6 человек (40 %) с ОФЭКТ2«+» (табл. 1). Из 15 пациентов группы ОФЭКТ2«+» у 9 (60 %) пациентов после завершения противоопухолевой химиотерапии был диагностирован частичный метаболический ответ (6 чел.) или метаболическое прогрессирование (3 чел.) (рис. 2 Б, табл. 1).

При двухлетнем наблюдении за пациентами было обнаружено, что ремиссия наблюдалась у 23 (77 %) больных (полная ремиссия у 15 человек, неуверенная полная ремиссия у 8 больных). В группу «ремиссия» вошли 12 (80 %) пациентов с ЛХ и 11 (73 %) с НХЛ. Группу «рецидив» составили 7 (23 %) случаев, при этом у 4 пациентов был установлен рецидив заболевания, у 3 – прогрессирование (табл. 2). Рецидив заболевания или прогрессирование наблюдался при НХЛ – 4 (27 %) случаях, при ЛХ – у 3 (20 %) пациентов (табл. 2). Пациенты с ранними стадиями лимфом чаще, чем больные с распространенными стадиями попадали в группу «ремиссия» 91 % и 68 %, соответственно (p>0,05, p – уровень статистической значимости различий). Следует также отметить, что ремиссия чаще наблюдалась у больных с отсутствием экстранодальных поражений (92 %), чем у лиц с распространением патологического процесса экстранодально (65 %) (табл. 2).

Проведенный анализ результатов ОФЭКТ2 показал, что при ОФЭКТ2«+» рецидив заболевания наблюдался

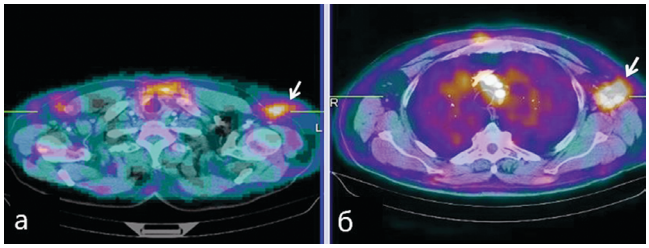


Рис. 2. а – ОФЭКТ/КТ (программное совмещение) с ^{99m}Tc-ТГ пациента Л. с диагнозом: Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант с поражением легких, аксиллярных, паратрахеальных, прекардиальных, перигастральных, забрюшинных лимфоузлов, стадия IVA после 2 курсов ПХТ по протоколу ABVD. Стрелкой указан гиперметаболический очаг накопления ^{99m}Tc-ТГ в проекции аксиллярного лимфатического узла слева. б – ОФЭКТ/КТ (программное совмещение) с ^{99m}Tc-ТГ того же пациента через 6 курсов химиотерапии. Стрелкой указан гиперметаболический очаг накопления РФЛП ^{99m}Tc-ТГ в проекции аксиллярного лимфатического узла слева. Прогрессирование

Fig. 2. a – ^{99m}Tc-TG SPECT/CT (programmed fusion) of patient L. with Hodgkin's lymphoma, a mixed-cell variant with lesions of the lungs, axillary, paratracheal, precordial, perigastric, retroperitoneal lymph nodes, stage IVA after 2 ABVD courses. The arrow indicates the hypermetabolic focus of ^{99m}Tc-TG accumulation of in the left axillary lymph node. б – ^{99m}Tc-TG SPECT/CT (programmed fusion) of the same patient after 6 cycles of chemotherapy. The arrow indicates the hypermetabolic focus of ^{99m}Tc-TG accumulation in the left axillary lymph node. Progression

Таблица 2

Ранняя ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ(ОФЭКТ2) и отдаленный прогноз у больных лимфомами

Early ^{99m}Tc-TG SPECT (SPECT2) and long-term prognosis in patients with lymphomas

Пациенты	ЛХ		НХЛ		ЛХ+НХЛ		Всего
	ОФЭКТ2«–»	ОФЭКТ2«+»	ОФЭКТ2«–»	ОФЭКТ2«+»	ОФЭКТ2«–»	ОФЭКТ2«+»	
Всего по группе	9	6	6	9	15	15	30
Ремиссия	8	4	6	5	14	9	23
Рецидив	1	2	0	4	1	6	7
Ранние стадии (I–II)	3	2	4	2	7	4	11
Ремиссия	3	2	4	1	7	3	10
Рецидив	0	0	0	1	0	1	1
Распространенные стадии (III–IV)	6	4	2	7	8	11	19
Ремиссия	5	2	2	4	7	6	13
Рецидив	1	2	0	3	1	5	6
Экстранодальное поражение «–»	5	4	2	2	7	6	13
Ремиссия	5	3	2	2	7	5	12
Рецидив	0	1	0	0	0	1	1
Экстранодальное поражение «+»	4	2	4	7	8	9	17
Ремиссия	3	1	4	3	7	4	11
Рецидив	1	1	0	4	1	5	6

в 6 (40 %) случаях, а ремиссия – у 9 (60 %) пациентов. В то время как при ОФЭКТ2«–» имела место несколько другая закономерность: у 1 (7 %) человека был диагностирован рецидив и у 14 (93 %) была установлена ремиссия (p<0,05) (табл. 2).

На рис. 3 приведены кривые выживаемости в зависимости от результатов исследования ОФЭКТ2. При ОФЭКТ2«–» безрецидивная выживаемость оказалась достоверно выше по сравнению с результатами этого показателя при ОФЭКТ2«+», p=0,03718.

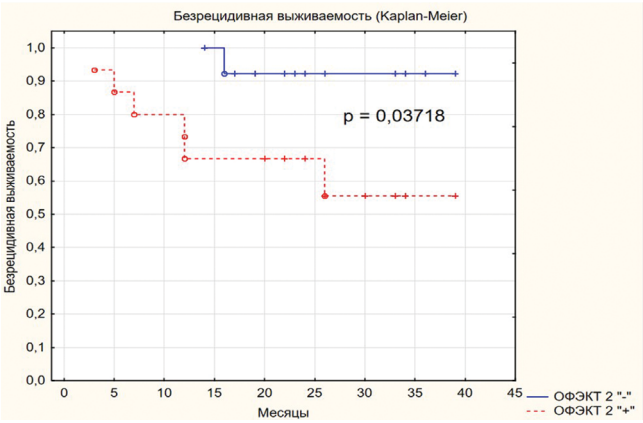


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от результатов ОФЭКТ2 (ранний ОФЭКТ после 2 курсов химиотерапии)

Fig. 3. Relapse-free survival depending on the results of SPECT2 (early ^{99m}Tc-TG SPECT after 2 courses of chemotherapy)

Заключение

Таким образом, исследование показало, что ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ позволяет с высокой эффективностью оценивать результаты лекарственного лечения лимфопролиферативных заболеваний. При этом наличие полного метаболического ответа опухоли после двух курсов терапии обусловливает прогноз высокого уровня безрецидивной выживаемости.

Очевидно, ОФЭКТ/КТ ^{99m}Tc-ТГ не может в полной мере конкурировать ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в развитых странах, где ПЭТ широко доступна. Во-первых, накопление ^{18}F-ФДГ в очагах лимфомы выше, что является предпосылкой для лучшей контрастности изображения. Во-вторых, чувствительность и точность количественного определения РФП с помощью ПЭТ лучше. Тем не менее, ОФЭКТ/КТ ^{99m}Tc-Тг может стать единственным методом для метаболической визуализации лимфомы, оценки эффективности лечения и прогноза терапии у пациентов, живущих в странах и регионах с ограниченным доступом к ПЭТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. М., 2018. 470.
2. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L., et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group // J. Clin. Oncol. 2014. No. 32. P. 3048–3058. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
3. Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A. et al. ESMO Consensus Conferences: Guidelines on Malignant Lymphoma. Part 2: Marginal Zone Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, Peripheral T-Cell Lymphoma // Ann Oncol. 2013. No. 24. P. 857–877. DOI: 10.1093/annonc/mds643.
4. Radford J., Illidge T., Counsell N. et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma // New England Journal of Medicine. 2015. V.372, No. 17. P. 1598–1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648.
5. Чанчикова Н.Г., Чернов В.И., Дудникова Е.А. и др. Роль позитронной эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F-флуоро-2-дезокси-D-глюкозой в оценке эффективности терапии и прогнозе лимфом // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т.20, № 2. С. 120–129. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-120-129.
6. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 6. С. 41–50. DOI: 10.12737/article_5c0b8d72a8bb98.40545646.

7. Чанчикова Н.Г., Дудникова Е.А., Карлова Е.А. и др. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в диагностике и стадировании лимфом // Вопросы онкологии. 2019. Т.65, № 1. С. 147–153. DOI: org/10.37469/0507-3758-2019-65-1-147-153.
8. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 58–63. DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976.
9. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., et al. Experimental Study of Radiopharmaceuticals Based on Technetium-99m Labeled Derivative of Glucose for Tumor Diagnosis // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2016. DOI: 10.1088/1757-899X/135/1/012054.
10. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и др. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза в эксперименте // Молекулярная медицина. 2018. Т.16, № 2. С. 54–57. DOI: https://doi.org/10.29296/24999490-2018-03-11.
11. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и др. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии // Медицинская визуализация. 2016. № 2. С. 63–66.
12. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с 99mtc-1-тио-d-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т. 17. № 4. С. 81–87. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.
13. Дудникова Е.А., Чернов В.И., Муравлева А.В. и др. Метаболическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография с новым радиофармацевтическим препаратом «99mTc-1-тио-D-глюкоза» в диагностике и мониторинге изолированной лимфомы молочной железы (клиническое наблюдение) // Сибирский онкологический журнал. 2020. Т.19, № 5. С. 145–153. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-145-153.
14. Муравлева А.В., Чернов В.И., Дудникова Е.А. и др. Метаболическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография с «99mTc-1-тио-d-глюкозой» - новые возможности стадирования лимфомы Ходжкина // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2021. Т.11, № 3. С. 171–177. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-171-177.
15. Chernov V., Dudnikova E., Zelchan R., et al. Phase I Clinical Trial Using [99mTc]Tc-1-Thio-D-Glucose for Diagnosis of Lymphoma Patients // Pharmaceutics. 2022. No. 14. P. 1274. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061274.

REFERENCES

1. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. *Rossiyskiye Klinicheskiye Rekomendatsii po Diagnostike i Lecheniyu Zlokachestvennykh Limfoproliferativnykh Zabolevaniy* = Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphoproliferative Diseases. Moscow Publ., 2018. 470 c. (In Russ.).
2. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L., et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J. Clin. Oncol. 2014;32:3048–3058. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
3. Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A. et al. ESMO Consensus Conferences: Guidelines on Malignant Lymphoma. Part 2: Marginal Zone Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, Peripheral T-Cell Lymphoma. Ann Oncol. 2013;24:857–877. DOI: 10.1093/annonc/mds643.
4. Radford J., Illidge T., Counsell N. et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. New England Journal of Medicine. 2015;372;17:1598–1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648.
5. Chanchikova N.G., Chernov V.I., Dudnikova Ye.A., et al. The Role of 18F-FDG PET/CT in Evaluation of Therapy Effectiveness and Prognosis of Lymphomas. Byulleten Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2021;20;2:120–129. DOI: org/10.20538/1682-0363-2021-2-120-129 (In Russ.).
6. Chernov V.I., Dudnikova Ye.A., Goldberg V.Ye., et al. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63;6:41–50. DOI: 10.12737/article_5c0b8d72a8bb98.40545646 (In Russ.).
7. Chanchikova N.G., Dudnikova Ye.A., Karlova Ye.A., et al. Possibilities of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and staging of lymphomas. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology. 2019;65;1:147–153. DOI: org/10.37469/0507-3758-2019-65-1-147-153 (In Russ.).
8. Chernov V.I., Dudnikova Ye.A., Goldberg V.Ye., et al. Single-Photon Emission Computerized Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;3:58–63. DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976 (In Russ.).
9. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., et al. Experimental Study of Radiopharmaceuticals Based on Technetium-99m Labeled Derivative of Glucose for Tumor Diagnosis. IOP Conference Series. Materials Science and Engineering. 2016. DOI: 10.1088/1757-899X/135/1/012054.
10. Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., et al. Study of Functional Suitability Tumor Tropism Radiopharmaceuticals ^{99m}Tc-1-Thio-D-Glucose in the Experiment. *Molekulyarnaya Meditsina* = Molecular Medicine. 2018;16;2:54–57. DOI: https://doi.org/10.29296/24999490-2018-03-11 (In Russ.).
11. Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., et al. Development Radiopharmaceuticals for Nuclear Medicine in Oncology. *Meditsinskaya Vizualizatsiya* = Medical Visualization. 2016;2:63–66 (In Russ.).
12. Chernov V.I., Dudnikova Ye.A., Zelchan R.V., et al. The First Experience of Using 99mTc-1-Thio-d-Glucose for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Lymphomas. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2018;17;4:81–87. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87 (In Russ.).
13. Dudnikova Ye.A., Chernov V.I., Muravleva A.V., et al. Metabolic Single-Photon Emission Computed Tomography with the New Radiopharmaceutical 99mTc-1-Thio-D-Glucose in the Diagnosis and Monitoring of the Primary Breast Lymphoma (Case Report). *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2020;19;5:145–153. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-145-153 (In Russ.).
14. Muravleva A.V., Chernov V.I., Dudnikova Ye.A., et al. Metabolic single-Photon Emission Computed Tomography with «99mTc-1-Thio-D-Glucose» - New Possibilities for Hodgkin's Lymphoma Staging. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki* = Russian Electronic Journal of Radiology. 2021;11;3:171–177. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-171-177 (In Russ.).
15. Chernov V., Dudnikova E., Zelchan R., et al. Phase I Clinical Trial Using [99mTc]Tc-1-Thio-D-Glucose for Diagnosis of Lymphoma Patients. Pharmaceutics. 2022;14:1274. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061274.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-92-100

С.М. Роднева[1], Д.В. Гурьев[1,2]

ДОЗИМЕТРИЯ ТРИТИЯ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

[1]Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
[2]Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва

Контактное лицо: Софья Михайловна Роднева, e-mail: sontyaga@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
1. Радиоизотоп тритий и его энергетический спектр
2. Методы расчета доз от излучения радионуклидов
   2.1 Общее уравнение для мощности поглощенной дозы
   2.2 Мощность поглощенной дозы в зависимости от средней энергии
   2.3 Формулы расчета дозы и S-фактора от излучения радионуклидов
   2.4 Метод дозовых точечных ядер
   2.5 Метод эффективной тормозной способности MIRD
   2.6 Геометрический фактор
3. Анализ расчетов S-фактора различными методами
   3.1 Значения диапазона CSDA при малых начальных энергиях электронов
   3.2 Сравнение расчета S-фактора для низкоэнергетических электронов
   3.3 Сравнение расчета S-фактора для трития
4. Оценка расчета S-фактора при отсутствии сферической симметрии
Заключение

Ключевые слова: *радиационная дозиметрия, радионуклиды, тритий, электроны, S-фактор, клетка, математическая модель*

Для цитирования: Роднева С.М., Гурьев Д.В. Дозиметрия трития на клеточном уровне // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 92–100. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-92-100

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-92-100

S.M. Rodneva[1], D.V. Guryev[1,2]

Tritium Dosimetry at the Cellular Level

[1]A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[2]N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

Contact person: Sofya Mikhailovna Rodneva: e-mail: sontyaga@yandex.ru

CONTENTS

Introduction
1. Tritium radioisotope and its energy spectrum
2. Methods for calculating doses from radiation of radionuclides
   2.1 General equation for absorbed dose rate
   2.2 Absorbed dose rate versus average energy
   2.3 Formulas for calculating dose and S-values from radiation of radionuclides
   2.4 Method of dose point nuclei
   2.5 MIRD effective stopping power method
   2.6 Geometric factor
3. Analysis of S-value calculations by various methods
   3.1 Values of the CSDA range at low initial electron energies
   3.2 Comparison of S-value calculations for low energy electrons
   3.3 Comparison of tritium S-value calculations
4. Evaluation of S-value calculations in the absence of spherical symmetry
Conclusion

Keywords: *radiation dosimetry, radionuclides, tritium, electrons, S-value, cell, mathematical model*

For citation: Rodneva SM, Guryev DV. Tritium Dosimetry at the Cellular Level. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):92–100. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-92-100

Введение

Тритий может иметь различное клеточное распределение в зависимости от химической формы, в которую он включен. Поскольку энергия, переносимая бета-излучением трития, имеет малый радиус действия (средняя длина трека бета-частицы трития составляет 0,56 мкм при максимальном значении в 6 мкм), то мишень для нее должна быть определена на молекулярно-клеточном уровне, а методы дозиметрии необходимо будет адаптировать к расчетам энергетических выделений именно в этом масштабе. Кроме того, накопление низкоэнергетических бета-излучателей в клетке может приводить к локальному поглощению клеточными и субклеточными структурами большей энергии. Именно поэтому расчет доз на клеточном и субклеточном уровнях является первостепенной задачей дозиметрии трития.

В радиобиологии общепризнано, что радиочувствительность клетки связана с молекулой ДНК, и радиационный риск неоднородно распределенного трития можно оценить на основе поглощенной дозы в ядре клетки. Дозиметрические модели разрабатывались для равномерного распределения радиоактивности по всему ядру и/или цитоплазме, и это позволяло рассчитать общую поглощенную долю ядра клетки на единицу кумулятивной активности. Таким образом, дозиметрические оценки на клеточном уровне обычно основаны на трех допущениях: одинаковая радиоактивность во всех вовлеченных клетках, равномерное распределение радионуклида по всему объему клетки и идентичные размеры меченых клеток.

В настоящей работе проведен обзор существующих методов расчета поглощенной дозы от бета-излучения трития и его распределения в клетке. Методы расчета на клеточном уровне предполагают однородность среды и изменение поглощенной дозы только с расстоянием в концентрических сферических оболочках от точечного изотропного источника излучения с непрерывным выделением энергии вдоль прямой линии (приближение непрерывного замедления).

Анализируется эффективность применения для трития различных методов расчета доз от внутреннего ионизирующего излучения: метод расчета поглощенной дозы от значения средней энергии, метод точечных ядер, метод тормозной способности, расчеты специализированными программными средствами полных взаимодействий электронов в воде методом Монте-Карло. Собственные расчеты сравнивались с имеющимися в литературе данными по низкоэнергетическим электронам и тритию.

В работе также были использованы сферические модели для оценки S-факторов (средней поглощенной дозы при единичном радиоактивном распаде), доставляемой ядру клетки за счет эмиссии электронов. Для моделирования различных клеточных локализаций были выбраны два распределения источников: полная сфера для радиоактивности, распределенной внутри ядра, и пустая центральная сфера, окруженная сферической оболочкой, имитирующей цитоплазматическое распределение. Также проведена оценка погрешности в расчете поглощенной дозы в случае эллипсоидной геометрии клетки.

Представлены сравнительные расчеты S-факторов в области источника электронов различными методами в энергетическом диапазоне трития. S-факторы для трития рассчитываются с учетом энергетического спектра трития. Основой собственных расчетов с использованием метода тормозной способности являлся формализм Комитета по дозам внутреннего медицинского облучения Общества ядерной медицины США (MIRD) и Международной комиссией по радиационной защите.

1. Радиоизотоп трития и его энергетический спектр

При расчетах доз от излучения на клеточном уровне бета-спектр трития обычно аппроксимируется гистограммой с шагом по энергии в 1 кэВ и соответствующей частотой (вероятностью излучения или числом распадов) излучения [1, 2]. В наших расчетах используются данные для спектра бета-распада трития (рис. 1) из базы данных Radiological Toolbox версии 3.0.0 (2013).

Для представленного приближения бета-спектра трития (рис. 1) средняя кинетическая энергия составляет 5,685 кэВ, что соответствует экспериментальным значениям с неопределенностью до 0,1 %.

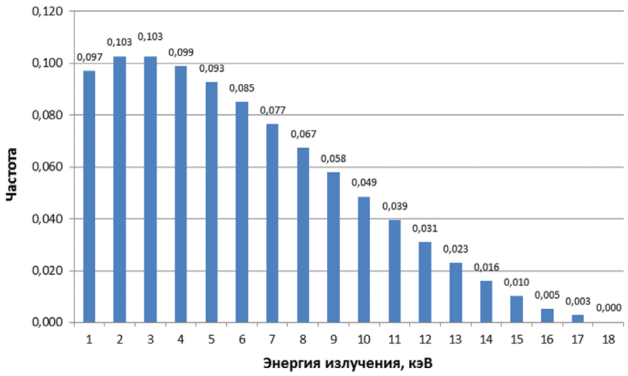


Рис. 1. Аппроксимации бета-спектра трития по данным Radiological Toolbox версии 3.0.0 (https://www.ornl.gov/crpk/software)

Fig. 1. Approximations of the beta spectrum of tritium according to the Radiological Toolbox version 3.0.0 (https://www.ornl.gov/crpk/software)

2. Методы расчета доз от излучения радионуклидов

2.1 Общее уравнение для мощности поглощенной дозы

Для оценки поглощенной дозы необходимо определить количество энергии, поглощенной на единицу массы. Общее уравнение для мощности поглощенной дозы от радионуклидов при внутреннем излучении широко представлено в литературе [3, 4]:

$$\dot{D} = \frac{k\,A\sum_i n_i E_i \phi_i}{m}, \qquad (1)$$

где $\dot{D}$ – мощность поглощенной дозы (рад/ч или Гр/с); A – активность (мкКи или МБк); n_i – количество частиц с энергией E_i (кэВ), испускаемых за один ядерный переход, ϕ_i – поглощенная фракция, т.е. доля энергии, излучаемой из области источника, которая поглощается в целевой области для i-го компонента излучения, m – масса целевой области (кг), k – коэффициент пропорциональности, определяющий размерность величин.

2.2 Мощность поглощенной дозы в зависимости от средней энергии

Если предположить, что радиоизотоп равномерно распределен в ткани, ткань имеет одинаковый состав и размер рассматриваемого объема ткани значительно больше пробега бета-частиц от радионуклида, то основное уравнение для расчета доз для ткани от бета-излучения радионуклидов [3]:

$$\dot{D} = 5{,}92 \cdot 10^{-4} \cdot E_\beta \cdot C \text{ (рад/с)}, \qquad (2)$$

где единицы измерения – рад/с, средняя энергия бета-излучения на распад равна E_β (МэВ) или $1{,}60 \cdot 10^{-6}$ (эрг), концентрация активности C (мкКи/г) соответствует $3{,}7 \cdot 10^4 \cdot C$ (распад/с·г). Расчет по формуле (2) при сред-

ней энергии трития $5{,}7 \cdot 10^{-3}$ МэВ дает значение мощности дозы при 1 распаде в секунду на 1 грамм массы ткани (эквивалентной воде), равное $9{,}12 \cdot 10^{-13}$ Гр/Бк. При расчете дозы для частей клетки это значение умножается на соответствующую массу части (например, ядра клетки).

2.3 Формулы расчета дозы и S-фактора излучения радионуклидов

При условии однородности среды поглощенная доза будет изменяться только с изменением расстояния от источника излучения. Доза оценивается по энергии, выделяемой бета-частицами, предполагая непрерывное выделение энергии вдоль прямой линии (приближение непрерывного замедления, continuous-slowing-down-approximation – CSDA) в концентрических сферических оболочках вокруг точечного источника.

Ранее предлагались методы расчета доз от внутреннего ионизирующего излучения. Так, Международная комиссия по радиационной защите МКРЗ (International Commission on Radiological Protection – ICRP) приняла формализм, разработанный Комитетом по дозам внутреннего медицинского облучения Общества ядерной медицины США (Medical Internal Radiation Dose – MIRD). Система MIRD предлагает рассчитать поглощенную дозу после поступления радионуклидов в соответствии со следующим соотношением [3, 4]:

$$D_{r_T} = \sum_S \tilde{A}_S S(r_T \leftarrow r_S), \tag{3}$$

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i (r_T \leftarrow r_S)}{m_{r_T}}, \tag{4}$$

где r_T представляет целевую область (область мишени), а r_S представляет исходную область источника. Накопленная активность указывается в виде $\tilde{A}_S$, а все остальные члены основного уравнения (1) объединяются в множитель S, который представляет собой среднюю поглощенную дозу в области мишени на единицу кумулятивной активности в области источника за время t. Таким образом, S-фактор есть часть энергии, освобождаемой (испускаемой) при единичном радиоактивном распаде в области источника, которая поглощается в области мишени и нормализованная на массу области мишени m_{r_T} [3].

Для простой геометрии, например, в случае точечного источника, данные, полученные для моноэнергетических выбросов, могут быть интегрированы в спектр излучения радионуклида. В этой ситуации можно получить для каждого радиоактивного элемента поглощенную долю на расстоянии от точечного источника.

У трития за один ядерный переход испускается одна частица ($i = 1$) со случайным распределением по энергии. В соответствии с принятой аппроксимацией спектра трития (рис. 1) соотношение для расчета S-фактора принимает вид:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{k}{m_{r_T}} \cdot \sum_{j=1}^{18} P_j E_j \phi_j (r_T \leftarrow r_S)\, \Delta E = \\ = \sum P_j S_j (r_T \leftarrow r_S)\, \Delta E, \tag{5}$$

где P_j и E_j – частота (вероятность) и энергия соответствующего диапазона спектра, ΔE – шаг по энергетическому диапазону спектра, равный 1 кэВ, ϕ_j – доля энергии, излучаемой из области источника, которая поглощается в целевой области для j-го компонента излучения спектра трития, $S\ (r_T \leftarrow r_S)$ – S-фактор для электронов с энергией E_j.

Доля энергии, излучаемая из области точечного источника, которая поглощается в целевой области, может быть вычислена двумя методами: методом точечных ядер и с использованием эффективной тормозной способности.

2.4 Метод дозовых точечных ядер

В методе дозовых точечных ядер (Dose Point Kernel – DPK) для расчета доли энергии, излучаемой из области точечного источника и которая поглощается в целевой области, используются следующие соотношения [5–7]:

$$\phi(r_T \leftarrow r_S) = 4\,\pi\rho \int x^2 \psi(x) \Phi(x, E) dx, \tag{6}$$

где x – расстояние от точечного источника, ρ – плотность среды, $\psi(x)$ – геометрический фактор для данной геометрии мишени и источника, $\Phi(x, E)$ – удельная поглощенная фракция, определяющая распределение энергии E на расстоянии от точечного источника x.

Вводится понятие масштабированного точечного ядра $F(\frac{x}{X(E)}, E)$, которое определяется следующим соотношением:

$$F(\frac{x}{X(E)}, E) = 4\,\pi\rho \cdot x^2 \cdot X(E) \cdot \Phi(x, E), \tag{7}$$

где $X(E)$ – диапазон поглощения энергии электрона с начальной энергией E в приближении непрерывного замедления (CSDA). Масштабирование достигается путем деления расстояния x на диапазон X (CSDA), что позволяет сравнивать DPK различных энергий.

Доля энергии, излучаемой из области точечного источника, поглощаемая в целевой области, в зависимости от масштабированного точечного ядра будет следующая:

$$\phi(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{X(E)} \int \psi(x) F(\frac{x}{X(E)}, E)\, dx. \tag{8}$$

Разными авторами предлагались эмпирические выражения для приближенного описания функции $\Phi(x, E)$ с экспоненциальной зависимостью от коэффициента поглощения с расстоянием.

Известная формула Ловинджера [3] для расчета бета-частиц не дает адекватного описания диапазонов малой энергии трития. Отечественный модернизированный метод «единых дозовых функций» [8] также не позволяет правильно определить значения доз для трития на клеточном уровне.

В ряде работ были приведены полуэмпирические формулы для распределения дозы от точечного источника трития [1, 9–11].

В работе [9] показано, что кривая распределения дозы от точечного источника трития приблизительно представлена следующим соотношением:

$$\Phi(x) = 185\exp(-5{,}55x) + 15\exp(-1{,}92x), \tag{9}$$

где $\Phi(x)$ – средняя доза распада в рад, как функция расстояния x в мкм, от точечного источника.

В работе [10] предложена альтернативная формула:

$$\Phi(x) = 3/[(0{,}01 + x^2)(1 + 0{,}1x^2)\,(1 + 0{,}2x^2)]. \tag{10}$$

В работе [11] на основе численных расчетов принято следующее приближение:

$$\Phi(x) = 572\,\exp(-64{,}73x) + 11{,}7\exp(-9{,}14x) + \\ + 0{,}134\exp(-9{,}14x). \tag{11}$$

Эти уравнения могут быть интегрированы по формуле (6), с учетом геометрического фактора $\psi(x)$ для получения распределения доз.

В работе [12] предложен отечественный метод расчета моноэнергетических электронов. Он основан на представлении масштабированных точечных ядер в виде аналитической функции. Для этого авторами были проведены расчеты методом Монте-Карло распределения поглощённой энергии вокруг точечных источников электронного или квантового излучения, которые были аппроксимированы методом наименьших квадратов. Было получено следующее представление в виде полиномиальной аппроксимации:

$$F\left(\frac{x}{X_{99}}\right) = \sum_{n=1}^{n=11} P_n \cdot \left(\frac{x}{X_{99}}\right)^{n-1}, \qquad (12)$$

где $F\left(\frac{x}{X_{99}}\right)$ – доля от полной энергии, излучённой точечным источником электронного или квантового излучения, поглощённая в пределах тканеэквивалентной сферы с радиусом x, окружающий точечный источник, расположенный в центре этой сферы; $\frac{x}{X_{99}}$ – отношение радиального расстояния x от точечного источника к радиусу тканеэквивалентной сферы X_{99}, где поглощается 99 % выделенной точечным источником энергии; P_n – коэффициенты полиномиальной аппроксимации; n – показатель степени в полиноме. Для электронов опубликованы значения коэффициентов полиномов (P_n) и величин (X_{99}) в широком диапазоне энергий, в том числе в диапазоне трития 0,1 кэВ до 20 кэВ [12].

2.5 Метод эффективной тормозной способности MIRD

Метод, предложенный MIRD для расчета S-факторов на клеточном уровне, имеет два основных ограничения: использование приближения непрерывного замедления и предположение о сферической геометрии клетки.

На основе работ [13, 14], комитет MIRD принял простой детерминированный подход для вычисления клеточных S-факторов с использованием аналитической формулы дальности и энергии [15] в приближении непрерывного замедления (continuous-slowing-down-approximation – CSDA). В системе MIRD поглощенная доля ϕ_i записывается в виде следующего интеграла свертки [14, 15]:

$$\phi_i(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{E_i}\int_0^{\infty} \psi_{r_T \leftarrow r_S}(x) \left.\frac{dE}{dX}\right|_{X(E_i)-x} dx, \qquad (13)$$

где $\psi_{r_T \leftarrow r_S}$ – является геометрическим коэффициентом, $\left.\frac{dE}{dX}\right|_{X(E_i)-x}$ – тормозная способность, с подстановкой $X(E_i)-x$ (остаточный пробег частицы с начальной энергией E_i после прохождения расстояния x в среде).

Для электронов с энергией от 20 эВ до 20 МэВ MIRD принимает формулы из [16], полученные на основе экспериментов по поглощению электронов в пластиковой фольге, называемые еще тормозной способностью Коула:

$$\begin{cases} E = 5{,}9(X + 0{,}007)^{0{,}565} + 0{,}00413X^{1{,}33} - 0{,}367 \\ \dfrac{dE}{dX} = 3{,}333(X + 0{,}007)^{-0{,}435} + 0{,}0055X^{0{,}33}, \end{cases} \qquad (14)$$

где X – диапазон частиц, определяемый как толщина поглотителя, задерживающего 95 % падающих частиц (т.е. при уровне пропускания 5 %). Единицы в уравнении (14): E в кэВ, X в 100 мкг / см^2 (или микрон при единичной плотности) и dE/dX в кэВ · см^2 / 100 / мкг (эквивалент кэВ / мкм при единичной плотности).

Совокупность соотношений (3), (13), (14) позволяет сделать относительно простой расчет дозиметрии радионуклидов на клеточном уровне, если известны размеры сферической формы клеток.

2.6 Геометрический фактор

Аналитическое представление геометрического фактора (геометрических коэффициентов) $\psi_{r_T \leftarrow r_S}(x)$ возможно в случае сферической симметрии мишени. Поэтому для оценки средней дозы облучения, доставляемой ядру клетки за счет эмиссии электронов, используется сферическое представление распределения источников: полная сфера для радиоактивности, распределенной внутри ядра (N), пустая центральная сфера, окруженная сферической оболочкой, имитирующей цитоплазматическое (Cy) распределение (рис. 2).

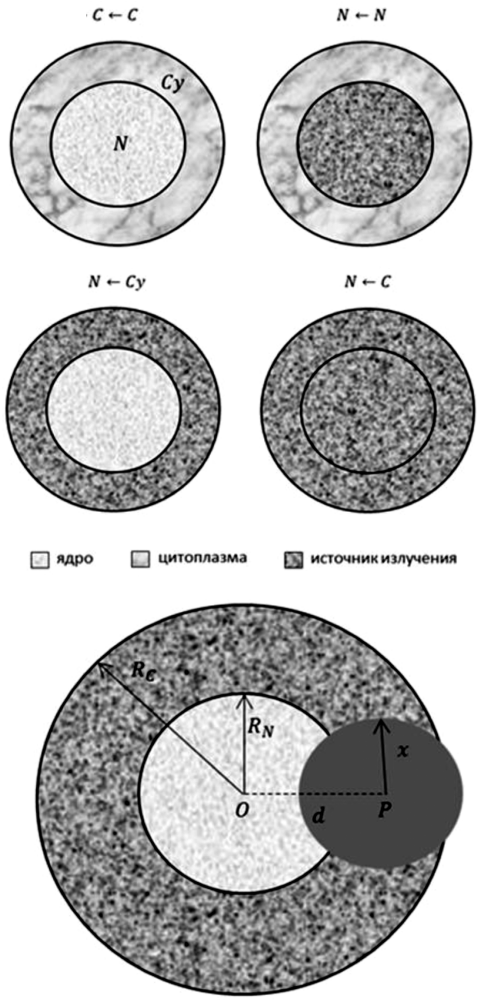


Рис. 2. Изображения расположений источника излучения и сферическая геометрия клетки с источником излучения в цитоплазме: R_N – радиус ядра, R_C – радиус клетки, x – радиус области распространения излучения

Fig. 2. Image of the location of the radiation source and the spherical geometry of the cell with the radiation source in the cytoplasm: R_N – the radius of the nucleus, R_C – the radius of the cell, x – the radius of the radiation propagation area

Ядро клетки, в которой содержится ДНК, считается мишенью. Аналитическое решение возможно в случае сферической симметрии не только для случаев ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$), но и для соседних клеток [17], но в случае трития случай клетка-клетка не актуален из-за короткого пробега электронов.

Метод и формулы расчета геометрического фактора $\psi_{r_T \leftarrow r_S}(x)$ в случае сферической геометрии ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) подробно представлены в нескольких источниках литературы [13, 14, 18].

3. Анализ расчетов S-факторов различными методами

3.1 Значения диапазона CSDA при малых начальных энергиях электронов

Для количественного описания взаимодействия заряженных частиц с веществом в дозиметрии используются обычно не микроскопические сечения отдельных процессов, а макроскопические характеристики, связанные со скоростью потери частицами своей энергии на единицу пути в конкретном веществе – массовая тормозная способность.

Массовая тормозная способность определяется соотношением $S_\rho(E) = \frac{dE}{\rho dx^2}$, где dE – полные потери кинетической энергии заряженной частицей при прохождении пути dx в материале с плотностью ρ. В случае биологической ткани плотность можно принять равной плотности воды 1 г/см^2 без потери точности итоговых расчетов доз.

Для простоты проведения расчетов принимают приближение непрерывного замедления (CSDA). Пробег в приближении непрерывного замедления представляет собой длину пути частицы, в предположении отсутствия эффектов многократного рассеяния. Значения диапазона рассматриваются в MIRD как максимальный пробег в одном направлении, за исключением 5 % электронов с наибольшим пробегом.

Диапазон CSDA (X в г/см^2) вычисляется из выражения [19–21]:

$$\rho X\,(E_0 \rightarrow E_f) = \rho \int_{E_f}^{E_0} \frac{1}{S_\rho(E)}\, dE, \qquad (15)$$

где E_0 – начальная кинетическая энергия, а E_f – некоторая конечная кинетическая энергия, представляющая интерес (например, самый низкий потенциал ионизации атомов среды).

В работе [6] получена аппроксимация диапазона CSDA в виде квадратичного приближения по энергии электрона. При энергиях электрона E (в эВ) от 1 до 10 кэВ формула для диапазона CSDA (в см) следующая:

$$R_{CSDA} = a + bE + cE^2, \qquad (16)$$

где $a = -1{,}33941 \cdot 10^{-6}$, $b = 0{,}006123 \cdot 10^{-6}$, $c = 2{,}0424 \cdot 10^{-12}$

В работе [22] представлена следующая степенная зависимость от энергии E:

$$R_{CSDA} = 0{,}048 \cdot E^{1{,}723}. \qquad (17)$$

Современные оценки диапазона CSDA на основе расчетов методом Монте-Карло получены в работах [12, 23], а принятые МКРЗ значения представлены в работе [21].

Из-за погрешностей в данных и расчетах при низких значениях энергий электронов, значения диапазона CSDA следует считать точными не лучше чем ± 5–10 % для электронов от 10 до 1 кэВ [19].

В табл.1 представлены значения для воды (1 г/см^2) диапазона CSDA (в мкм) электронов с энергией от 1 до 20 кэВ из различных источников литературы. Как видно из табл. 1, значения диапазона CSDA существенно различаются при низких энергиях электронов от 1 до 5 кэВ.

3.2 Сравнение расчета S-факторов для низкоэнергетических электронов

Нами была численно реализована схема MIRD с максимальным расстоянием от точечного источника в 6 мкм и с шагом в 0,01 мкм, диапазоном энергии электронов от 1 до 18 кэВ.

Для сравнения расчетов различными методами используется сферическая модель клетки с размерами ядра $R_N = 4$ мкм и клетки $R_C = 5$ мкм, так как данные размеры приняты за эталон во многих работах [15, 23, 26–28].

Мишенью считается ядро клетки. Расчеты S-факторов проводились для следующих вариантов распределения источника и мишени: клетка-клетка ($C \leftarrow C$), ядро-ядро ($N \leftarrow N$), цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) и клетка-ядро ($N \leftarrow C$) (рис. 2).

Нами проведены расчеты методом MIRD для различных значений диапазона CSDA из работ [6, 12, 19, 21, 22, 24, 25] (табл. 1), после чего эти расчеты сравнивались с эталонными S-факторами MIRD из данных литературы [15, 27, 28] и полученными в программном обеспечении MIRDcell [29]. На основе проведенных расчетов был выбран optimum диапазона CSDA для электронов от 1 до 18 кэВ, при котором полученные S-факторы наиболее близки к эталонным S-факторам. За оптимальные значения диапазона CSDA были приняты величины, рассчитанные по формуле (16) из работы [6] при энергиях электрона E от 1 до 10 кэВ и по формуле (17) из работы [22] при энергиях электрона E от 10 до 18 кэВ.

Расчеты по методу MIRD сравнивались с расчетами полных взаимодействий электронов в воде методом

Таблица 1

Значения диапазона CSDA (в мкм) в воде для электронов с энергией от 1 до 8 кэВ из различных источников литературы

CSDA range values (in μm) in water for electrons with energies from 1 to 8 keV from various literature sources

Литературный источник	Энергия, кэВ								
	1	3	5	8	10	13	15	16	18
[24] Berger, 1964	–	–	–	–	2,515	–	5,147	–	–
[19] ICRU16, 1970	0,053	0,322	0,770		2,500	–	–	–	–
[6] Prestwich, 1989*	0,068	0,354	0,803	1,783	2,640	–	–	–	–
[25] Akkerman, 1999	0,059	0,311	0,774	1,796	2,672	–	–	–	–
[12] Степаненко, 2015	0,053	0,319	0,756	1,679	2,471	–	5,026	–	–
[21] Seltzer ICRU90, 2016	0,042	0,310	0,754	1,714	2,537	–	5,189	–	–
[22] Siragusa, 2017*	0,048	0,319	0,768	1,727	2,537	3,986	5,101	5,701	6,984
[23] Incerti, 2018	0,069	0,365	0,754	1,714	2,537	–	5,189	–	–

Примечание: * Аппроксимация аналитической функцией

Таблица 2

Сравнение расчетов S-факторов ($N \leftarrow N$) и ($N \leftarrow Cy$) в Гр/(Бк·с) различными методами для сферической модели (R_N = 4 мкм и R_C = 5 мкм) и электронов с энергией от 1 до 18 кэВ

Comparison of calculations of S-values ($N \leftarrow N$) and ($N \leftarrow Cy$) in Gy/(Bq·s) by different methods for a spherical model (R_N = 4 μm and R_C = 5 μm) and electrons with energies from 1 to 18 keV

Метод расчета S-факторов	Энергия электронов E, кэВ								
	1	3	5	8	10	12	14	16	18
Излучение ядро-ядро ($N \leftarrow N$)									
[15] эталон MIRD	5,94E-04	1,72E-03	2,70E-03	3,75E-03	4,13E-03	4,19E-03	3,97E-03	3,54E-03	3,04E-03
Optimum MIRD	6,72E-04	1,71E-03	2,64E-03	3,65E-03	4,06E-03	4,21E-03	4,03E-03	3,69E-03	3,06E-03
	13,1 %	–0,7 %	–2,1 %	–2,8 %	–1,7 %	0,5 %	1,6 %	4,2 %	0,6 %
[28] Salim, 2019	5,94E-04	1,73E-03	2,75E-03	3,94E-03	4,44E-03	4,69E-03	4,69E-03	4,45E-03	3,99E-03
	0,0 %	0,7 %	1,9 %	5,0 %	7,5 %	11,9 %	18,2 %	25,7 %	31,4 %
[1] Shiragap, 1971	5,21E-04	1,71E-03	2,75E-03	3,97E-03	4,51E-03	4,90E-03	4,99E-03	4,87E-03	4,52E-03
	–12,2 %	–0,5 %	1,8 %	5,9 %	9,3 %	16,8 %	25,6 %	37,6 %	48,7 %
[12] Степаненко,2015	2,45E-04	8,54E-04	1,42E-03	2,18E-03	2,61E-03	–	–	3,10E-03	–
	–58,7 %	–50,3 %	–47,3 %	–41,8 %	–36,9 %	–	–	–12,3 %	–
Излучение цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$)									
[15] эталон MIRD	4,58E-06	7,78E-05	3,05E-04	9,22E-04	1,32E-03	1,60E-03	1,76E-03	1,78E-03	1,64E-03
Optimum MIRD	6,19E-06	7,83E-05	2,98E-04	8,53E-04	1,24E-03	1,55E-03	1,71E-03	1,79E-03	1,38E-03
	35,4 %	0,6 %	–2,1 %	–7,5 %	–5,9 %	–2,8 %	–2,8 %	0,7 %	–15,9 %
[28] Salim, 2019	3,78E-06	6,18E-05	2,46E-04	8,26E-04	1,23E-03	1,60E-03	1,82E-03	1,96E-03	1,97E-03
	17,4 %	20,6 %	–19,2 %	–10,4 %	–6,6 %	0,3 %	3,3 %	10,1 %	19,9 %

Монте-Карло [27, 28], где использовалось упрощенное представление тормозной способности [1], и расчетом на основе полиномиального представления масштабированного точечного ядра [12]. В табл. 2 представлено сравнение расчетов S-факторов ($N \leftarrow N$) и ($N \leftarrow Cy$) электронов в диапазоне от 1 до 18 кэВ различными методами. Величина S-факторов представлена в Гр/(Бк·с).

Проведенный нами расчет Optimum с хорошей точностью соответствует эталонным значениям MIRD, представленных в литературе [15, 27, 28], за исключением расчета для 1 кэВ. Приведенные в работах [27, 28] расчетные S-факторы в диапазоне 1–5 кэВ хорошо соответствуют эталонным значениям MIRD, но для электронов с энергией выше 10 кэВ отличие уже существенное. Расчеты S-факторов электронов по формуле (4) с учетом (12) со значениями коэффициентов полиномов (P_n) и величин (X_{99}), представленных в работе [12], показывают расхождение в среднем до 50 % с эталонными значениями MIRD в энергетическом диапазоне 1–5 кэВ, далее разница в расчетах постепенно уменьшается и составляет порядка 15 % при 16 кэВ.

3.3 Сравнение расчета S-факторов для трития

Расчеты для трития различными методами в сферической геометрии клетки (R_N =4 мкм и R_C = 5 мкм) представлены в табл. 3. Расчеты S-факторов (Гр/(Бк·с)) выполнены с учетом геометрического фактора для излучения ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$). За исключением методов [9–11] использовались формулы (5) и соответствующий энергетический спектр трития (рис. 1).

Для излучения трития ядро-ядро ($N \leftarrow N$) эталонные значения MIRD хорошо согласуются с нашими расчетами Optimum (0,42 %). Соответственно, значения, полученные с использованием современных программ на основе метода Монте-Карло [27, 28] при моделировании взаимодействия электронов в процессе движения по траектории, выше на 6,5 %. Метод с использованием упрощенного представления тормозной способности [1] показывает почти те же значения, что и расчеты с кодами Монте-Карло [27, 28]. Значение для $N \leftarrow N$ дозы трития при расчете по методу [1] и по формуле (11) [11] совпадает со значением средней дозы на эталонное ядро в $2{,}7 \cdot 10^{-3}$ Гр/(Бк·с) для одного распада трития из [26].

Таблица 3

Сравнение для трития S-факторов (Гр) ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) в сферической геометрии клетки (R_N = 4 мкм и R_C = 5 мкм) при использовании различных методов расчета

Comparison for tritium S-values (Gy) nucleus-nucleus ($N \leftarrow N$) and cytoplasm-nucleus ($N \leftarrow Cy$) in spherical cell geometry (R_N = 4 μm and R_C = 5 μm) using different calculation methods

Метод расчета S-фактора, Гр/Бк·с	Ядро-Ядро ($N \leftarrow N$)	Цитоплазма-Ядро ($N \leftarrow Cy$)
[15] MIRD	2,55E-03	5,55E-04
Optimum MIRD	2,54E-03	5,26E-04
[9] Robertson, 1959	2,33E-03	–
[10] Goodheart, 1961	1,88E-03	–
[1] Shiragap, 1971	2,73E-03	–
[11] Saito, 1989	2,78E-03	–
[28] Salim, 2019	2,70E-03	5,14E-04

Использование же полуаналитических приближений для трития [9, 10] по формулам (9) и (10) с учетом геометрического фактора дают заниженные оценки доз на клеточном уровне.

Для излучения трития цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) эталонные значения MIRD отличаются от нашего расчета Optimum на ~5,3 %. Соответственно, значения, полученные с использованием современных программ на основе метода Монте-Карло [27, 28] при моделировании взаимодействия электронов в процессе их движения по траектории, меньше эталона MIRD на 7,5 %.

В работе [30] представлен расчет S-факторов для трития с размерами клетки с R_N = 5 мкм и R_C = 10 мкм с использованием кода MC Penelope. Разница с нашими расчетами составляет для случаев ядро-ядро соответственно с MC Penelopa [30] (–6,1 %) и эталоном MIRD [15] (–4,0 %), цитоплазма-ядро 15,2 % и –22,1 % соответственно.

В работе [31] были проведены расчеты для трития с использованием полуаналитической аппроксимации расчетов с использованием кода MC Penelope для сферической модели клетки линии V79 с размерами R_N = 5,2 мкм и R_C =7,1 мкм. Получено значение $6{,}08 \cdot 10^{-4}$ Гр на распад для случая клетка-ядро ($N \leftarrow C$). Проведенный в данной работе расчет дает значения для сферической модели клетки V79 в $5{,}77 \cdot 10^{-4}$ Гр на распад и, следовательно, различие полученных значений составляет ~5 %.

Результаты собственных расчетов Optimum методом MIRD и с использованием значения средней энергии (2) представлены в табл. 4 для случая ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и для радиусов ядра клетки от 2 до 7 мкм. Наблюдается большое различие в расчетах при малых значениях размера ядра клетки, но при увеличении размера ядра разница в S-факторах снижается. Можно сделать вывод, что использование для трития стандартного метода средней энергии на клеточном уровне не корректно.

4. Оценка расчета S-факторов при отсутствии сферической симметрии

Клеточная геометрия может влиять на среднюю поглощенную дозу в ядре и, таким образом, на биологический эффект. Ряд авторов [27, 28–35] отмечают различия между расчетами S-факторов в сферической и эллипсоидальной геометрии клетки. Учитывая, что многие клетки имеют неправильную геометрию и эксцентричное расположение клеток и ядер, доза в ядре может быть завышена или занижена при использовании расчетных S-факторов по схеме MIRD. В работах [36–38] предложены методы и аппроксимации для расчета доз для масс от 10^{-5} грамм при воздействии электронов с минимальной энергией 10 кэВ. Показано, что поглощенные доли для несферических тел всегда меньше, чем для сфер одинаковой массы [36], а также что поглощённые фракции энергии внутреннего излучения одинаковы для эллипсоида и сферы, имеющей такое же отношение объём/поверхность как у исходного эллипсоида [37]. В работе [38] представлена упрощенная схема для расчёта поглощённых фракций электронного излучения как в сферах, так и в эллипсоидах.

В работах [27, 28, 35] оценивалось влияние эллипсоидности клеток на S-факторы электронов с использованием современных программ моделирования взаимодействия электронов методом Монте-Карло. В этих работах также были проведены оценки несферичности расположения ядра по отношению к центру клетки. Вычислялись отношения S-факторов для эллипсоида и сферы ($S_{ellipsoid} / S_{sphere}$) электронов с энергией в 1, 5 и 10 кэВ для случаев клетка-клетка ($C \leftarrow C$), ядро-ядро ($N \leftarrow N$) и цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$). S-факторы рассчитывались для форм с одинаковой массой для сферической геометрии клетки (радиусы клетки 5 мкм и ядра 4 мкм) и эллиптической геометрии клетки (полуоси клетки 10,5 и 2,5 мкм; полуоси ядра 8, 4 и 2 мкм). При линейной аппроксимации для отношений S-факторов электронов из [27, 28, 35] в диапазоне от 1 кэВ до 18 кэВ и дальнейшего расчета S-фактора для трития, то для случая ядро-ядро ($N \leftarrow N$) отношение ($S_{ellipsoid} / S_{sphere}$) составит 0,956, т.е. относительная погрешность будет 4,4 %, а для случая цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) аналогичное отношение составит 1,11 с относительной погрешностью в 10,9 %. Это заключение согласуется с расчетами, проведенными для трития в работе [32], где показано, что изменение дозы из-за вариации геометрических факторов находится в пределах 5 % для большинства клеток тканей органов, и основным определяющим фактором для накопления дозы в ДНК является средний диаметр ядер клеток. Отношения S-факторов трития при сферической геометрии и смещения ядра относительно центра клетки в пределах 1 мкм для эталонных размеров клетки (радиусы клетки 5 мкм и ядра 4 мкм) и случая ядро-ядро ($N \leftarrow N$) относительная погрешность составит менее 1 %, а случая цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) – менее 10 % [27, 28, 35].

Заключение

Изложенные методы и представленные формулы позволяют проводить сравнительные расчеты S-факторов электронов в энергетическом диапазоне трития. Основой собственных расчетов являлся метод MIRD Комитета по дозам внутреннего медицинского облучения Общества ядерной медицины США. В случае точечного источника данные, полученные для моноэнергетических электронов, могут быть интегрированы в спектр излучения радионуклида, в том числе трития, и соответственно можно рассчитать S-факторы при различных размерах клетки. Бета-спектр трития был аппроксимирован с шагом по энергии в 1 кэВ и соответствующей частотой излучения. Использовались данные по тритию для спектра бета-распада из базы данных Radiological Toolbox.

Метод MIRD для расчета S-факторов на клеточном уровне основан на предположении о сферической геометрии клетки, приближении непрерывного замедления CSDA и эмпирической формулы Коула для распределения энергии от точечного источника. В методе MIRD поглощенная доля от излучения радионуклида записывается в виде интеграла свертки геометрических коэффициентов и тормозной способности Коула.

Для сравнения расчетов S-факторов различными методами, была принята сферическая модель клетки с радиусами ядра в 4 мкм и клетки в 5 мкм. Мишенью считалось ядро клетки, и расчеты S-факторов проводились для вариантов распределения источника и мишени: клетка-клетка ($C \leftarrow C$), ядро-ядро ($N \leftarrow N$), цитоплазма-ядро ($N \leftarrow Cy$) и клетка-ядро ($N \leftarrow C$).

Собственные расчеты методом MIRD выполнены для различных значений диапазона CSDA из 7 литературных источников, эталоном сравнения являлись опубликованные в 1997 г. S-факторы MIRD электронов энергетического диапазона трития. На основе этих расчетов были выбраны значения диапазона CSDA, при которых собственные расчетные S-факторов наиболее точно соответствуют эталону сравнения, т.е. получен Optimum диапазона CSDA для электронов от 1 до 18 кэВ. Собственные расчеты S-факторов для трития при разных размерах сферической модели клетки показывают максимальное различие ~5 % по отношению к значениям, опубликованным MIRD, когда источник и мишень расположены в ядре. В случае, когда источник расположен в цитоплазме, различие может достигать ~10–20 %, но следует отметить, что для этого случая различие между современными расчетами методами Монте-Карло и опубликованными данными MIRD может составить и ~30 %.

Таблица 4

S-факторы трития для случая ядро-ядро ($N \leftarrow N$), полученные методом средней энергии и Оптимум методом MIRD при различных размерах ядра клетки

Tritium S-values for the nucleus-nucleus case ($N \leftarrow N$) obtained by the average energy method and the Optimum by the MIRD method for various sizes of the cell nucleus

Расчет S-факторы, Гр/(Бк·с)	Радиус ядра клетки, мкм					
	2	3	4	5	6	7
Метод ср. энергии (5,7 кэВ)	2,72E-02	8,06E-03	3,40E-03	1,74E-03	1,01E-03	6,35E-04
Optimum методом MIRD	1,56E-02	5,50E-03	2,54E-03	1,38E-03	8,25E-04	5,33E-04
Различие, %	42,6 %	31,8 %	25,2 %	21,0 %	18,1 %	16,0 %

Был проведен расчет S-факторов моноэнергетических электронов различными методами с соответствующими геометрическими коэффициентами и с радиусами ядра 4 мкм и клетки 5 мкм. Использовались различные эмпирические выражения из различных источников литературы как с экспоненциальной зависимостью энергии от коэффициента поглощения с расстоянием, так и в виде полиномиальной аппроксимации. Использовались работы как зарубежных, так и отечественных авторов. Проведено также сравнение S-факторов моноэнергетических электронов из данных литературы, рассчитанных с применением методом Монте-Карло с дискретным представлением взаимодействия частиц на физической, физико-химической и химической стадиях.

Сравнительные оценки S-факторов современными кодами Монте-Карло для эллипсоидной (отношение осей 2,1 и 4,2 к наибольшей оси) и сферической геометрий эталонных клеток равной массы показывают различия в пределах 5 %, когда источник и мишень расположены в ядре и ~10 %, когда источник расположен в цитоплазме. Оценка влияния положения ядра по отношению к центру клетки и эффект вращения ядра составляет менее 1 % для случая расположения источника и мишени в ядре и менее 10 % при расположении источника в цитоплазме при смещении центра ядра и клетки до 1 мкм. Можно сделать вывод, что форма ядра клетки имеет второстепенное значение при определении средней поглощенной дозы на ядро. Объем ядра клетки является основным определяющим дозу фактором для ядер клеток, которые имеют одинаковое содержание ДНК и такую же удельную активность трития в ДНК.

В случае размеров субклеточной мишени менее 1 мкм вплоть до молекулярного уровня необходимо отдельное исследование применения существующих математических моделей микродозиметрии, соответствующих методов вычисления S-факторов и воздействия бета-излучения трития на молекулы ДНК. На уровнях ниже 1 мкм для низкоэнергетических электронов может быть некорректно использование эффективной тормозной способности Коула, допущения CSDA и геометрических коэффициентов, которые использовались при расчете на клеточном уровне. Данные вопросы требуют отдельного анализа и будут рассмотрены в дальнейшей работе по исследованию радиоактивного воздействия трития на биологические структуры.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Shiragap A. Comment on Estimation Methods of Absorbed Dose Due to Tritium // Journal of Radiation Research. 1971. V.2, No. 2. P. 73-86. DOI: 10.1269/jrr.12.73.
2. Alloni D., Cutaia C., Mariotti L., Friedland W., Ottolenghi A. Modeling Dose Deposition and DNA Damage Due to Low-Energy β-Emitters // Radiat. Res. 2014. No. 182. P. 322-330. DOI: 10.1667/RR13664.1.
3. Климанов В.А., Крамер-Агеев Е.А., Смирнов В.В. Дозиметрия ионизирующих излучений: Учебное пособие / Под ред. Климанова В.А. М.: НИЯУ МИФИ, 2015. 740 с.
4. Stabin M. Nuclear Medicine Dosimetry II // Phys. Med. Biol. 2006. V.51, No. 1. P. 187-202. DOI:10.1088/0031-9155/51/13/R12.
5. Berger M., Cloutier R., Edwards C., Snyder W. Beta-Ray Dosimetry Calculations with the Use of Point Kernels // Medical Radionuclides: Radiation Dose and Effects. Washington: DC, US Atomic Energy Commission, 1970. P. 63-86.
6. Prestwich W., Nunes J., Kwok C.S. Beta Dose Point Kernels for Radionuclides of Potential Use in Radioimmunotherapy // J. Nucl. Med. 1989. No. 51. P. 1036-1046.
7. Simpkin D., Mackic T. EGS4 Monte Carlo Determination of the Beta Dose Kernel in Water // Med. Phys. 1990. No. 17. P. 79-186. DOI: 10.1118/1.596565.
8. Тимофеев Л.В. Расчётные методы дозиметрии бета-излучения. М.: Типография «Ваш формат», 2017. 240 с.
9. Robertson J., Hughes W., Quastler H., Morowitz H. Intranuclear Irradiation with Tritium-Labeled Thymidine // Proc. 1st. Natl. Biophys. Conf. New Haven: Yale University Press, 1959. P. 278-283.
10. Goodheart C. Radiation Dose Calculation in Cells Containing Intranuclear Tritium // Rad. Res. 1961. No. 15. P. 767-773. DOI: 10.2307/3571113.
11. Saito M., Ishida M., Travis C. Dose-Modification Factor for Accumulated Dose to Cell Nucleus Due to Protein-Bound ^{3}H // Health. Phys. 1989. V.56, No. 6. P. 869-874. DOI: 10.1097/00004032-198906000-00004.
12. Степаненко В.Ф., Яськова Е.К., Белуха И.Г., Петриев В.М., Скворцов В.Г., Колыженков Т.В., Петухов А.Д., Дубов Д.В. Расчёты доз внутреннего облучения нано-, микро- и макро-биоструктур электронами, бета-частицами и квантовым излучением различной энергии при разработках и исследованиях новых РФП в ядерной медицине // Радиация и риск. 2015. Т.24, № 1, С. 35-60.
13. Howell R., Rao D., Sastry K. Macroscopic Dosimetry for Radioimmunotherapy: Nonuniform Activity Distributions in Solid Tumors // Med. Phys. 1989. No. 16. P. 66-74. DOI: 10.1118/1.596404.
14. Goddu S., Howell R., Rao D. Cellular Dosimetry: Absorbed Fractions for Monoenergetic Electron and Alpha Particle Sources and S-Values for Radionuclides Uniformly Distributed in Different Cell Compartments // J. Nucl. Med. 1994. No. 35. P. 303-316.
15. Goddu S., Howell R., Bouchet L., Bolch W., Rao D. Mird Cellular S Values: Self-Absorbed Dose Per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Monoenergetic Electron and Alpha Particle Emitters Incorporated into Different Cell Compartments. Reston, VA, USA: Society of Nuclear Medicine, 1997.
16. Cole A. Absorption of 20-eV to 50.000-eV Electron Beams and Plastic // Radiat. Res. 1969. No. 38. P. 7-33.
17. Sastry K., Haydock C., Basha A., Rao D. Electron Dosimetry for Radioimmunotherapy: Optimal Electron Energy // Radial. Prot. Dosim. 1985. No. 13. P. 249-252. DOI: 10.1093/rpd/13.1-4.249.
18. Gardin I., Faraggi M., Hue E., Bок B. Modelling of the Relationship between Cell Dimensions and Mean Dose Delivered to the Cell Nucleus: Application to Five Radionuclides Used in Nuclear Medicine // Phys. Med. Biol. 1995. No. 40. P. 1001-1014. DOI: 10.1088/0031-9155/40/6/003.
19. International Commission on Radiation Units and Measurements. Linear Energy Transfer. ICRU Report 16. 1970.
20. International Commission on Radiation Units and Measurements. Stopping Powers for Electrons and Positrons. ICRU Report 37. 1984a.
21. International Commission on Radiation Units and Measurements. Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications. ICRU Report 90. 1996.
22. Siragusa M., Baioeco G., Fredericia P., Friedland W., Gser T., Ottolenghi A., et al. The COOLER Code: A Novel Analytical Approach to Calculate Subcellular Energy Deposition by Internal Electron Emitters // Radiat Res. 2017. V.188, No. 2. P. 204-220. DOI: 10.1667/RR14683.1.
23. Incerti S., Kyriakou I., Bernal M., Bordage M., Francis Z., Guatelli S., Geant4-DNA Example Applications for Track Structure Simulations in Liquid Water: a Report from the Geant4-DNA Project // Med Phys. 2018. No. 45. P. 722-739. DOI: 10.1002/mp.13048.
24. Berger M., Seltzer S. Tables of Energy Losses and Ranges of Electrons and Positrons. NASA SP-3012. 1964.
25. Akkerman A., Akkerman E. Characteristics of Electron Inelastic Interactions in Organic Compounds and Water over the Energy Range 20-10000 eV // Journal of Applied Physics. 1999. V.86, No. 10. P. 5809-5816. DOI: 10.1063/1.371597.
26. NCRP. Tritium and Other Radionuclide Labeled Organic Compounds Incorporated in Genetic Material. NCRP Report No. 63. Bethesda: National Council on Radiation Protection and Measurements, 1979.
27. Sefl M., Incerti S., Papamichacl G., Emfietzoglou D. Calculation of Cellular S-Values Using Geant4-DNA: The Effect of Cell Geometry // Appl. Radial. Isot. 2015. No. 104. P. 113-123. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.06.027.
28. Salim R., Taherparvar P. Monte Carlo Single-Cell Dosimetry Using Geant4-DNA: the Effects of Cell Nucleus Displacement and Rotation on Cellular S Values // Radial. Environ Biophys. 2019. No. 58. P. 353-371. DOI: 10.1007/s00411-019-00788-z.
29. Vaziri B., Wu H., Dhawan A., Du P., Howell R. MIRD Pamphlet No. 25: MIRDcell V2.0 Software Tool for Dosimetric Analysis of Biologic Response of Multicellular Populations // J. Nucl. Med. 2014. No. 55. P. 1557-1564. DOI: 10.2967/jnumed.113.131037.
30. Chao T., Wang C., Li J., Li C., Tung C. Cellular- and Micro-Dosimetry of Heterogeneously Distributed Tritium // Int. J. Radiat. Biol. 2011. V.88, No. 1-2. P. 151-157. DOI: 10.3109/09553002.2011.595876.
31. Siragusa M., Fredericia P., Jensen M., Groesser T. Radiobiological Effects of Tritiated Water Short-Term Exposure on V79 Clonogenic Cell Survival // Int. J. Radiat. Biol. 2018. V.94, No. 2. P. 157-165. DOI: 10.1080/09553002.2018.1419301.
32. Saito M., Ishida M., Streffer C., Molls M. Estimation of Absorbed Dose in Cell Nuclei Due to DNA-Bound ^{3}H // Health Phys. 1985. No. 48. P. 465-473. DOI: 10.1097/00004032-198504000-00009.
33. Nettleton J., Lawson R. Cellular Dosimetry of Diagnostic Radionuclides for Spherical and Ellipsoidal Geometry // Phys. Med. Biol. 1996. No. 41. P. 1845-1854. DOI: 10.1088/0031-9155/41/9/018.
34. Falzone N., Fernandez-Varea J., Flux G., Vallis K. Monte Carlo Evaluation of Auger Electron-Emitting Theranostic Radionuclides // J. Nucl. Med. 2015. No. 56. P. 1441-1446. DOI: 10.2967/jnumed.114.153502.

35. Salim R., Taherparvar P. Cellular S Values in Spindle-Shaped Cells: a Dosimetry Study on more Realistic Cell Geometries Using Geant4-DNA Monte Carlo Simulation Toolkit // Annals of Nuclear Medicine. 2020. No. 34. P. 742-756. DOI:10.1007/s12149-020-01498-z.
36. Ulanovsky A., Pröhl G. A Practical Method for Assessment of Dose Conversion Coefficients for Aquatic Biota // Radiat. Environ. Biophys. 2006. V.45, No. 3. P. 203-214. DOI: 10.1007/s00411-006-0061-4.
37. Amato E., Lizio D., Baldari S. Absorbed Fractions for Electrons in Ellipsoidal Volumes // Phys. Med. Biol. 2011. V.56, No. 2. P. 357-365. DOI: 10.1088/0031-9155/56/2/005.
38. Сазыкина Т.Г., Крышев Л.И. Модель расчёта поглощения энергии от инкорпорированных излучателей моноэнергетических электронов в объектах природной биоты // Радиация и риск. 2021. Т.30, № 2. С. 113-122.

REFERENCES

1. Shiragap A. Comment on Estimation Methods of Absorbed Dose Due to Tritium. Journal of Radiation Research. 1971;2;2:73-86. DOI: 10.1269/jrr.12.73.
2. Alloni D., Cutaia C., Mariotti L., Friedland W., Ottolenghi A. Modeling Dose Deposition and DNA Damage Due to Low-Energy β-Emitters. Radiat. Res. 2014;182:322-330. DOI: 10.1667/RR13664.1.
3. Klimanov V.A., Kramer-Ageyev Ye.A., Smirnov V.V. *Dozimetriya Ioniziruyushchikh Izlucheniy* = Dosimetry of Ionizing Radiation. Tutorial. Ed. Klimanov V.A. Moscow Publ., 2015. 740 p. (In Russ.).
4. Stabin M. Nuclear Medicine Dosimetry II. Phys. Med. Biol. 2006;51;1:187-202. DOI:10.1088/0031-9155/51/13/R12.
5. Berger M., Cloutier R., Edwards C., Snyder W. Beta-Ray Dosimetry Calculations with the Use of Point Kernels. Medical radionuclides: Radiation Dose and Effects. Washington, DC, US Atomic Energy Commission, 1970. P. 63-86.
6. Prestwich W., Nunes J., Kwok C.S. Beta Dose Point Kernels for Radionuclides of Potential Use in Radioimmunotherapy. J. Nucl. Med. 1989;51:1036-1046.
7. Simpkin D., Mackic T. EGS4 Monte Carlo Determination of the Beta Dose Kernel in Water. Med. Phys. 1990;17:179-186. DOI: 10.1118/1.596565.
8. Timofeyev L.V. *Raschetnyye Metody Dozimetrii Beta-Izlucheniya* = Calculated Methods of Beta Radiation Dosimetry. Moscow Publ., 2017. 240 p. (In Russ.).
9. Robertson J., Hughes W., Quastler H., Morowitz H. Intranuclear Irradiation with Tritium-Labeled Thymidine. Proc. 1st. Natl. Biophys. Conf. New Haven, Yale University Press, 1959. P. 278-283.
10. Goodheart C. Radiation Dose Calculation in Cells Containing Intranuclear Tritium. Rad. Res. 1961;15:767-773. DOI: 10.2307/3571113.
11. Saito M., Ishida M., Travis C. Dose-Modification Factor for Accumulated Dose to Cell Nucleus Due to Protein-Bound ^{3}H. Health. Phys. 1989;56;6:869-874. DOI: 10.1097/00004032-198906000-00004.
12. Stepanenko V.F., YAskova YE.K., Belukha I.G., Petriyev V.M., Skvortsov V.G., Kolyzhenkov T.V., Petukhov A.D., Dubov D.V. The Calculation of Internal Irradiation of Nano-, Micro- and Macro-Biostructures by Electrons, Beta Particles and Quantum Radiation of Different Energy for the Development and Research of New Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2015;24;1:35-57 (In Russ.).
13. Howell R., Rao D., Sastry K. Macroscopic Dosimetry for Radioimmunotherapy: Nonuniform Activity Distributions in Solid Tumors. Med. Phys. 1989;16:66-74. DOI: 10.1118/1.596404.
14. Goddu S., Howell R., Rao D. Cellular Dosimetry: Absorbed Fractions for Monoenergetic Electron and Alpha Particle Sources and S-Values for Radionuclides Uniformly Distributed in Different Cell Compartments. J. Nucl. Med. 1994;35:303-316.
15. Goddu S., Howell R., Bouchet L., Bolch W., Rao D. Mird Cellular S Values: Self-Absorbed Dose Per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Monoenergetic Electron and Alpha Particle Emitters Incorporated into Different Cell Compartments. Reston, VA, USA, Society of Nuclear Medicine, 1997.
16. Cole A. Absorption of 20-eV to 50.000-eV Electron Beams and Plastic. Radiat. Res. 1969;38:7-33.
17. Sastry K., Haydock C., Basha A., Rao D. Electron Dosimetry for Radioimmunotherapy: Optimal Electron Energy. Radial. Prot. Dosim. 1985;13:249-252. DOI: 10.1093/rpd/13.1-4.249.
18. Gardin I., Faraggi M., Hue E., Bок B. Modelling of the Relationship between Cell Dimensions and Mean Dose Delivered to the Cell Nucleus: Application to Five Radionuclides Used in Nuclear Medicine. Phys. Med. Biol. 1995;40:1001-1014. DOI: 10.1088/0031-9155/40/6/003.
19. International Commission on Radiation Units and Measurements. Linear Energy Transfer. ICRU Report 16. 1970.
20. International Commission on Radiation Units and Measurements. Stopping Powers for Electrons and Positrons. ICRU Report 37. 1984a.
21. International Commission on Radiation Units and Measurements. Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications. ICRU Report 90. 1996.
22. Siragusa M., Baioeco G., Fredericia P., Friedland W., Gser T., Ottolenghi A., et al. The COOLER Code: A Novel Analytical Approach to Calculate Subcellular Energy Deposition by Internal Electron Emitters. Radiat Res. 2017;188;2:204-220. DOI: 10.1667/RR14683.1.
23. Incerti S., Kyriakou I., Bernal M., Bordage M., Francis Z., Guatelli S., Geant4-DNA Example Applications for Track Structure Simulations in Liquid Water: a Report from the Geant4-DNA Project. Med Phys. 2018;45:722-739. DOI: 10.1002/mp.13048.
24. Berger M., Seltzer S. Tables of Energy Losses and Ranges of Electrons and Positrons. NASA SP-3012. 1964.
25. Akkerman A., Akkerman E. Characteristics of Electron Inelastic Interactions in Organic Compounds and Water over the Energy Range 20-10000 eV. Journal of Applied Physics. 1999;86;10:5809-5816. DOI: 10.1063/1.371597.
26. NCRP. Tritium and Other Radionuclide Labeled Organic Compounds Incorporated in Genetic Material. NCRP Report No. 63. Bethesda, National Council on Radiation Protection and Measurements, 1979.
27. Sefl M., Incerti S., Papamichacl G., Emfietzoglou D. Calculation of Cellular S-Values Using Geant4-DNA: The Effect of Cell Geometry. Appl. Radial. Isot. 2015;104:113-123. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.06.027.
28. Salim R., Taherparvar P. Monte Carlo Single-Cell Dosimetry Using Geant4-DNA: the Effects of Cell Nucleus Displacement and Rotation on Cellular S Values. Radial. Environ Biophys. 2019;58:353-371. DOI: 10.1007/s00411-019-00788-z.
29. Vaziri B., Wu H., Dhawan A., Du P., Howell R. MIRD Pamphlet No. 25: MIRDcell V2.0 Software Tool for Dosimetric Analysis of Biologic Response of Multicellular Populations. J. Nucl. Med. 2014;55:1557-1564. DOI: 10.2967/jnumed.113.131037.
30. Chao T., Wang C., Li J., Li C., Tung C. Cellular- and Micro-Dosimetry of Heterogeneously Distributed Tritium. Int. J. Radiat. Biol. 2011;88;1-2:151-157. DOI: 10.3109/09553002.2011.595876.
31. Siragusa M., Fredericia P., Jensen M., Groesser T. Radiobiological Effects of Tritiated Water Short-Term Exposure on V79 Clonogenic Cell Survival. Int. J. Radiat. Biol. 2018;94;2:157-165. DOI: 10.1080/09553002.2018.1419301.
32. Saito M., Ishida M., Streffer C., Molls M. Estimation of Absorbed Dose in Cell Nuclei Due to DNA-Bound ^{3}H. Health Phys. 1985;48:465-473. DOI: 10.1097/00004032-198504000-00009.
33. Nettleton J., Lawson R. Cellular Dosimetry of Diagnostic Radionuclides for Spherical and Ellipsoidal Geometry. Phys. Med. Biol. 1996;41:1845-1854. DOI: 10.1088/0031-9155/41/9/018.
34. Falzone N., Fernandez-Varea J., Flux G., Vallis K. Monte Carlo Evaluation of Auger Electron-Emitting Theranostic Radionuclides. J. Nucl. Med. 2015;56:1441-1446. DOI: 10.2967/jnumed.114.153502.
35. Salim R., Taherparvar P. Cellular S Values in Spindle-Shaped Cells: a Dosimetry Study on more Realistic Cell Geometries Using Geant4-DNA Monte Carlo Simulation Toolkit. Annals of Nuclear Medicine. 2020;34:742-756. DOI:10.1007/s12149-020-01498-z.
36. Ulanovsky A., Pröhl G. A Practical Method for Assessment of Dose Conversion Coefficients for Aquatic Biota. Radiat. Environ. Biophys. 2006;45;3:203-214. DOI: 10.1007/s00411-006-0061-4.
37. Amato E., Lizio D., Baldari S. Absorbed Fractions for Electrons in Ellipsoidal Volumes. Phys. Med. Biol. 2011;56;2:357-365. DOI: 10.1088/0031-9155/56/2/005.
38. Sazykina T.G., Kryshev L.I. Model for Calculating Energy Absorption from Incorporated Emitters of Monoenergetic Electrons in Natural Biota. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2021;30;21:113-122 (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: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.

РЕЦЕНЗИЯ
на книгу Померанцева Николая Алексеевича
«Чернобыль: летчики и авиационные медики. Как это было…»
(Историко-документальное научное издание)

Книга вышла в Москве в 2022 году в Издательстве «Литературная Республика», тираж 500 экз. Это уникальное подробное документальное произведение, где день за днем с 27 апреля по 14 мая 1986 года описаны события, связанные с ликвидацией последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в период локализации взорвавшегося реактора 4-го энергоблока. Опыта ликвидации последствий таких крупных техногенных катастроф тогда нигде в мире не было, а у советских летчиков-ликвидаторов и не было права выбора. Правительство СССР жестко требовало в кратчайшие сроки сбросить 5–6 тысяч тонн различных веществ и материалов в разрушенный реактор, несмотря на радиационные мощности доз порядка 3000–3500 Р/ч.

Сразу следует отметить, что воспоминания специалиста-медика являются профессионально значительно более ценными, чем любые аналитические статьи, подготовленные сторонними компиляторами. Причина этого в том, что книги очевидцев дают картину ликвидации последствий аварии «изнутри». Отметим, что в условиях современной постоянной угрозы серьезного разрушения Запорожской АЭС или применения «грязной» ядерной бомбы на территории Украины актуальность такого рода обобщений приобретает новую, еще более высокую степень.

В представленной книге из воспоминаний командующего военно-воздушными силами Киевского военного округа генерал-лейтенанта авиации Н.П. Крюкова мы узнаем, что в самый сложный организационный период в условиях абсолютной неопределенности начала работ авиации по ЛПА на Чернобыльской АЭС в сжатые сроки было принято решение о том, что возглавить первый медицинский коллектив предстоит будущему автору этой книги – начальнику 164 лаборатории авиационной медицины, подполковнику медицинской службы Померанцеву Николаю Алексеевичу – врачу-организатору высшей квалификационной категории, имеющему двадцатилетний стаж практической работы, высшее военное образование, а также опыт врача в боевых действиях в Демократической Республике Вьетнам.

С момента прибытия на место аварии 27 апреля 1986 года и в дальнейшем на протяжении 18 дней служебной командировки ему пришлось при определении и постановке конкретных задач своим подчиненным постоянно уточнять резко меняющуюся обстановку, оценивать ее в соответствии с реальными возможностями, изыскивать средства и способы для их решения. Из книги мы узнаем, что медицинский коллектив работал практически без отдыха и ощутимой помощи, нарабатывая бесценный опыт в условиях радиационной аварии. В книге четко прослеживается активная профессиональная позиция первого руководителя медицинской службы Сводной авиационной группы в процессе многоплановой деятельности по медицинскому обеспечению авиаторов-участников ЛПА на ЧАЭС.

Со второго дня аварии Н.А. Померанцевым был предложен конкретный план ежедневных мероприятий, отлажена система медицинского обеспечения летчиков-ликвидаторов, разработан алгоритм действий врачебно-фельдшерского состава, налажен контроль доз облучения личного и, особенно, летного состава. Он одним из первых обратил внимание на некорректную работу дозиметров ДКП-50А, которые до аварии долгое время не поверялись, находясь в имуществе длительного хранения. Н.А. Померанцевым была разработана методика косвенной оценки полученной эффективной дозы радиации и предложен для авиационных врачей коэффициент коррекции полученной дозы облучения, зарегистрированной с помощью дозиметров ДКП-50А. Это способствовало более точному определению истинных доз облучения и позволило своевременно принимать решения по замене «переоблученного» летного состава.

В Чернобыле ненадежность данных дозиметров была подтверждена в 75 % случаев и учеными Государственного научно-исследовательского испытательного института авиационной и космической медицины (ГНИИИАиКМ) МО СССР, когда информация о дозе отсутствовала или была искажена в сторону понижения. Министерством обороны тогда было принято решение о поставке новых дозиметров вместо ДКП-50А. Н.А. Померанцев первым обратил внимание командования на то, что произошло ухудшение в состоянии здоровья у инженерно-технического состава, обслуживающего вертолеты Ми-26. Были установлены значительные уровни радиации в двигателях вертолетов, особенно в силовых установках, а на аэродроме Певцы выявлен стремительный рост уровня радиационного загрязнения местности. На основании таких оценок вертолеты Ми-6 и Ми-26 были перебазированы на полевой аэродром Малейки, а обслуживающему персоналу вертолетов Ми-26 было сокращено время работы до 2 часов вплоть до поступления новых машин из других авиационных частей.

Руководивший полетами в Чернобыле генерал-майор авиации Н.Т. Антошкин приказал Н.А. Померанцеву лично контролировать динамику набора летным составом величин индивидуальных суммарных доз облучения и регулярно докладывать о набранных критических дозах для своевременного откомандирования таких лиц из 30-километровой зоны ЧАЭС. Одновременно он назначил его ответственным исполнителем за оформление карточек учета доз облучения всего личного состава ВВС КВО, участвующего в ЛПА.

Необходимо отметить, что уже на 2-й день локализации аварии было принято совместное решение руководителя авиационной группы, начальников медицинской и химической служб об установлении максимальных доз облучения за весь период пребывания в 30-километровой зоне для летного состава – 25 бэр, а специалистам наземных служб – 50 бэр. Это был своего рода прорыв в медицинском обеспечении личного состава Сводной авиационной группы. 29 апреля на вертолете Ми-8Т в экипаже заместителя командующего ВВС КВО по армейской авиации полковника Б.А. Нестерова автор книги совершил полет на реактор, чтобы получить личный опыт и понять, что испытывает летный состав в таком радиационно опасном полете.

Автор установил, что еще на подлете к реактору у многих ликвидаторов возникало необъяснимое, на первый взгляд, но очень сильное эмоциональное напряжение. Нередко появлялись скованность, нервозность и оцепенение. Н.А. Померанцев делится и такой интересной мыслью того времени: «Каким же неимоверным усилием воли экипажу, управляющему вертолетом, необходимо преодолеть это стрессовое состояние организма, чтобы с ювелирной точностью сбросить груз в очаг разрушений в таком сложном и трудном полете на реактор?» И сам дает разумный ответ, заключающийся в том, что во время такого полета был адекватный и естественный страх, который в первых

своих полетах испытывали даже многие летчики, прошедшие горнило Афганистана. Они рассказывали, что после 2-3-го полета такие ощущения проходили, и у них появлялась уверенность в своем личном мастерстве и ожидаемом успехе в выполнении поставленной задачи. Боевой стресс, как на войне. В той экстремальной повседневной деятельности врачи и фельдшеры авиационной группы строго контролировали выдачу фильтрующих респираторов Р-2, их обязательное использование и проводили своевременную замену новыми респираторами, активную профилактику, выдавая из аптечек АИ-2 таблетки йодида калия. В первые дни медики использовали радиопротектор цистамин и противорвотное средство этаперазин. При необходимости назначалось симптоматическое лечение, а в отдельных случаях предоставлялся кратковременный отдых.

На мой взгляд, при описании деятельности авиационной группы по выполнению задач, поставленных Правительственной комиссией в Чернобыле, автор объективно создал целостное ощущение атмосферы того времени – первых дней героического подвига авиаторов. В книге подробно, честно и убедительно приведены примеры из воспоминаний летного состава группы, а также исторически значимые сведения из книг: «Военно-воздушные силы и Чернобыль: исторические очерки», «Человек в небе Чернобыля: летчик и радиационная авария» и другие издания авторов-очевидцев ЛПА на ЧАЭС. Это дает более полное и объективное представление об участии руководимого Н.А. Померанцевым медицинского подразделения в обеспечении сложнейшего раннего периода деятельности личного состава ВВС КВО и авиации других военных округов – локализации взорвавшегося реактора и всех мероприятий начала ЛПА на Чернобыльской АЭС.

В новой книге впервые подробно описано участие и представлены конкретные профессиональные достижения как медиков ВВС КВО, так и специалистов ГНИИИ АиКМ и учреждений ВВС – Васина Михаила Витальевича, Биды Теофила Васильевича, Галкина Александра Александровича, Зуева Владимира Григорьевича; главного терапевта ВВС Артамонова Николая Николаевича; Нестеренко Марка Тарасовича и Баева Юрия Борисовича, направленных в первые дни непосредственно в зону аварии.

За время пребывания в Чернобыле радиобиологи и врачи провели пионерные испытания по применению летным составом новейшего радиопротектора Б-190 (индралина), отрабатывая методический материал для дальнейшего изучения эффективности применения нового препарата, пришедшего на смену цистамину. Практически были опробованы с участием летного состава в полетах на реактор противорадиационные пояса со свинцовыми пластинами-вкладышами для локального экранирования жизненно важных участков тела (области живота). Был продемонстрирован хороший радиозащитный эффект при комбинированном применении средств защиты: радиопротектора Б-190, локального экранирования и противорадиационной защиты вертолета свинцовыми пластинами. Эти страницы книги обладают особой фундаментально-поисковой значимостью для мировой радиобиологии.

10 мая 1986 года на заседании Правительственной комиссии было принято Постановление о том, что локализация аварии завершена, опасности ядерного взрыва больше не существует. Но работа летчиков и врачей, конечно, продолжалась и дальше. По мнению автора книги, этапная поставленная задача была успешно решена благодаря многим значимым компонентам: умелому руководству командования ВВС Киевского военного округа, четкой организации работ и грамотному управлению всем процессом локализации разрушенного реактора Чернобыльской АЭС, мужеству и отваге авиаторов Военно-воздушных сил, профессиональному осуществлению комплекса мероприятий по медицинскому обеспечению личного, и особенно, летного состава, своевременно проведенной замене летных экипажей армейской авиации из других военных округов, а также благодаря принятию дополнительных мер противорадиационной защиты летных экипажей при их полетах на разрушенный реактор, принятых по рекомендациям специалистов медицинских и научных учреждений.

Считаю, что книга «Чернобыль: летчики и авиационные медики. Как это было…» имеет безусловную научно-практическую значимость. В ней впервые подробно и последовательно отражен бесценный опыт медицинской службы ВВС, накопленный при ликвидации последствий радиационной аварии на атомной электростанции. Книга написана живым и понятным языком, легко читается. С эстетической точки зрения издание оформлено очень хорошо – в твердом переплете на бумаге отличного качества с большим количеством иллюстраций. Уверен, что вышедшая книга будет встречена с интересом всеми врачами и специалистами, занимающимися и интересующимися вопросами радиационной безопасности.

Главный научный сотрудник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

Академик РАН И.Б. Ушаков

ФМБА РОССИИ ПРИМЕТ УЧАСТИЕ В РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИЙ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НОВОГО ЗАВОДА ИЗОТОПНОЙ ПРОДУКЦИИ В ОБНИНСКЕ

На площадке АО «Научно-исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова» 20 января состоялась закладка фундамента завода по производству изотопной продукции медицинского назначения.

В торжественной церемонии приняли участие Министр здравоохранения Российской Федерации Михаил Мурашко, Губернатор Калужской области Владислав Шапша, Генеральный директор Госкорпорации «Росатом» Евгений Лихачёв, первый заместитель руководителя ФМБА России Татьяна Яковлева, заместитель Министра промышленности и торговли Российской Федерации Василий Шпак.

ФМБА России исторически работает вместе с Госкорпорацией «Росатом», организуя медицинское и санитарно-эпидемиологическое обеспечение предприятий атомной отрасли. Можно привести немало примеров тесного взаимодействия научных организаций ФМБА России с Госкорпорацией «Росатом», Минздравом России. Так, «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» (ФЦ ПРОЯМ) ФМБА России по заказу Национального медицинского исследовательского центра радиологии выполняет научные исследования по разработке оптимального состава лекарственных препаратов на основе Лютеция-177 («177Lu-PSMA»), Актиния-225 («225Ac-PSMA»), которые применяются при терапии онкологических заболеваний, в том числе метастазов.

Разрабатываются радиофармацевтические лекарственные препараты с использованием Рения-188 для терапии костных поражений скелета, воспалительных заболеваний суставов; а также препараты для терапии карциномы и метастатических образований печени. Разрабатываются комплексные технологии использования наноантител для таргетной составляющей радиофармпрепаратов, способы преодоления гемато-энцефалического барьера для их адресной доставки при опухолях головного мозга.

Как прокомментировала руководитель Федерального медико-биологического агентства Вероника Скворцова, научно-клинические центры ФМБА России активно развивают новые технологии применения радиофармпрепаратов.

«В прошлом году первых пациентов принял Центр ядерной медицины Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России. Центр оснащён новейшими томографами для мультимодальной визуализации (ПЭТ-МРТ и ОФЭКТ-КТ). Запланирована обширная программа разработки и клинических исследований высокоспецифичных радиофармпрепаратов для диагностики нейродегенеративных заболеваний и новообразований мозга. Перспективным направлением работы ФЦМН является создание циклотронно-радиохимического комплекса для создания ультракороткоживущих изотопов, с помощью которых появится возможность визуализировать работу систем мозга, ответственных за эмоционально-волевую и когнитивную сферы деятельности, адресно направлять препараты для диагностики и радиотерапии опухолей мозга», – отметила Вероника Скворцова.

В рамках дальнейшего расширения сотрудничества ФМБА России с Госкорпорацией «Росатом» 18 января 2023 г. подписано Соглашение о взаимодействии между Федеральным медико-биологическим агентством и компанией «Русатом Хэлскеа», где зафиксировано несколько важных направлений, в частности, совместная разработка технологий создания инновационных радиофармацевтических лекарственных препаратов. ФМБА России и специалисты «Русатом Хелскеа» планируют сотрудничество не только в разработке технологии производства РФЛП, но и в сфере контроля качества с соблюдением строгих международных требований. Сотрудничество по этому направлению также прописано в Соглашении. Кроме того, научно-клинические центры ФМБА России будут использоваться как базы для проведения регламентированных доклинических и клинических исследований, а это необходимый этап создания лекарственных средств.

Первый заместитель руководителя ФМБА России Татьяна Яковлева в выступлении на стратегической сессии «Развитие медицинской и фармацевтической промышленности» обратила внимание на компетенции Агентства в области разработки технологии производства радиофармпрепаратов, проведении доклинических и клинических исследований, обратив особое внимание на важность эффективного межведомственного взаимодействия.

«Сегодня в Обнинске, в колыбели отечественной ядерной физики, произошло знаковое событие – закладка завода по производству изотопных препаратов. Безусловно, запуск нового производства послужит повышению доступности технологий ядерной медицины в медицинской практике и, что не менее важно, сегодняшнее событие демонстрирует государственный подход к такой важной теме, как развитие радиофармацевтики. Нам предстоит большая и сложная работа, но в тесном взаимодействии с учреждениями Минздрава России, Минобрнауки России, Минпромторга России, Госкорпорации «Росатом», мы справимся с решением задач, стоящих перед нами в сфере развития медицины высоких технологий», – подчеркнула Татьяна Яковлева.

В системе Федерального медико-биологического агентства функционируют шесть крупных клинических и научных центров, где накоплен огромный опыт разработки и применения технологий ядерной медицины, а также проводится большая работа по созданию технологий производства инновационных радиофармацевтических препаратов.

Это Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины, Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии ФМБА России в Димитровграде Ульяновской области, Центры ядерной медицины Северного медицинского клинического центра имени Н.А. Семашко в Архангельске и Федерального Сибирского научно-клинического центра в Красноярске. В каждом из них имеется широкий спектр уникальных технологий диагностики и лечения болезней, причем не только онкологии, но и многих других патологических состояний, при которых используются радиофармпрепараты: в кардиологии, неврологии, эндокринологии, травматологии, иммунологии и других направлениях.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450

В КБ №50 ФМБА РОССИИ ПОЯВИЛАСЬ СОВРЕМЕННАЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ С-ДУГА

В хирургическом отделении Клинической больницы №50 ФМБА России в ЗАТО г. Саров появилась еще одна мобильная система визуализации. Современная рентгентовская С-дуга позволяет получать цифровые изображения высокой четкости с минимальной дозой облучения, как для пациента, так и для врача. Новая аппаратура стала незаменимым помощником травматологов-ортопедов хирургического отделения №2.

«Все остеосинтезы мы проводим при помощи С-дуги. Контролируем положение костных обломков, положение металлоконструкции, которую устанавливаем. Благодаря четкому изображению, которое выдает нам новое оборудование на большом экране, мы стали проводить операции намного быстрее. Хирургические вмешательства теперь малотравматичны, так как мы не делаем широких разрезов. Ввели, зафиксировали – все, операция закончена. И это очень хорошо, особенно для пациентов пожилого возраста, которые страдают частыми переломами», – рассказал врач-травматолог-ортопед, заведующий хирургическим отделением №2 КБ №50 ФМБА России Александр Ковалдов.

С-дуга свободно перемещается по всей операционной и делает снимки под любым, нужным врачу углом. Полученная информация оцифровывается и может храниться в электронном виде. Благодаря новой С-дуге в случаях, где раньше требовалось обширное хирургическое вмешательство, врач теперь проводит малоинвазивную операцию.