

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

1956 — 2024

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

2024 69 6

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST

Уважаемые читатели журнала, коллеги!

История развития медицинской радиологии и радиационной безопасности в нашей стране ведется уже почти 80 лет и напрямую связана с формированием системы ФМБА России. Научно-исследовательские учреждения Федерального медико-биологического агентства сопровождают развитие атомной отрасли с момента начала работ по созданию ядерного щита до современных исследований по разработке новых видов топлива.

Отечественные ученые имеют наибольший в мире опыт ликвидации последствий радиационных аварий, ими создана уникальная компьютерная база данных по острым лучевым поражениям человека, включающая 2/3 мирового опыта. За прошедшие десятилетия изучены патогенез и различные формы острой и хронической лучевой болезни, создана схема ее лечения, разработаны и внедрены средства профилактики и лечения этой патологии.

Сегодня мы продолжаем дело наших отцов основателей и равноценно уделяем внимание и клиническому, и профилактическому направлению радиационной медицины.

70 лет исполнилось отделу радиационной безопасности населения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Работа отдела связана с такими выдающимися учеными как А.Н. Марей, А.С. Белицкий, А.С. Зыкова, И.Б. Кеирим-Маркус, В.А. Книжников, Ю.И. Москалев, М.М. Сауров и многие другие. Сегодня, под руководством д.м.н. Натальи Константиновны Шандалы, это научное направление характеризуется интеграцией различных дисциплин для решения сложных задач взаимодействия человека с окружающей средой.

Одним из приоритетных аспектов научной деятельности является научно-методическое, медико-санитарное и психологическое сопровождение при радиационных авариях, последствиях ядерного терроризма и террористических актах. Все это нашло отражение в публикациях настоящего издания в 2024 году.

Вторую четверть XXI века мы встречаем с авторитетной фундаментальной научной школой, с прорывными идеями и перспективными исследованиями. На страницах журнала появляется все больше статей молодых ученых, все больше специалистов расширяют область научных знаний для трансформации науки и совершенствования медицины. Сегодня от работы ученых во многом зависит научно-технологическое развитие, способность страны эффективно отвечать на большие вызовы, ученые вносят бесценный вклад в накопление человечеством научных знаний и создание передовых технологий.

Бесценный вклад в дело прогресса науки во всех областях научных исследований вносит Российская академия наук, которая отметила в этом году 300 лет со дня основания. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна и Российскую академию наук на протяжении многих лет связывает научное сотрудничество и профессиональная дружба. Мы гордимся, что наш Центр, созданный в 1946 году как радиационная лаборатория в системе Академии медицинских наук, все прошедшие десятилетия бережно сохраняет преемственность и академические традиции.

В преддверии праздника от лица редакционной коллегии поздравляю всех читателей с наступающим Новым годом! Пусть он принесет в ваши дома только добро, крепкое здоровье, спокойствие, мир и теплоту!



Главный редактор журнала
«Медицинская радиология и радиационная безопасность»
член-корреспондент РАН

A stylized handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long upward stroke.

А.С. Самойлов

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

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

2024. Том 69. № 6

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

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

Александрин 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; Казымбет П.К. – д.м.н., проф., Казахстан;
Оганесян Н.М. – д.м.н., проф., Армения; Пинак М. – член МАГАТЭ; Рожко А.В. – д.м.н., доцент, Белоруссия;
Саенко В.А. – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Журнал входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов ВАК, индексируется в базе данных РИНЦ, RSCI, SCOPUS. Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования. Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

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

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

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

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

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 12.12.2024. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 12,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2024. Vol. 69. No 6

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

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

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

Avetisov G.M., Dr. Sci. Biol., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
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;
Krylov A.S., PhD. Med, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;
Markov M.S., Prof., Research International, Williamsville, NY, USA;
Matkevich E.I., PhD. Med, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
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; **Kazymbet P.K.** – Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan;
Oganesyan N.M. – Dr. Sci. Med., Prof., Armenia; **Pinak M.** – Member of the IAEA; **Rozhko A.V.** – Dr. Sci. Med., Associate Prof., Belarus;
Saenko V.A. – Dr. Sci. Biol., Associate Prof., Japan

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI and Scopus.
Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.
All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>
Reviews of articles are presented on the NDJ website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru
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 12.12.2024. Format 60×90/8. Offset printing. 12,0 printed sheets. 1000 copies. Order 2024

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

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Сравнение эффективности различных способов лечения тяжелых местных лучевых поражений в эксперименте <i>Дешевои Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Умников А.С., Астрелина Т.А., Самойлов А.С., Соловьев В.Ю.</i>
	12	Анализ ответа клеток микроглии мыши линии SIM-A9 на действие γ-излучения <i>Шапошникова Д.А., Москалева Е.Ю., Высоцкая О.В., Комова О.В., Кошлань И.В., Кондратьев К.В.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	19	Экспертное оценивание в профессиографических исследованиях персонала атомных электростанций: проблемы и пути их решения <i>Косенков А.А., Лягинская А.М.</i>
	27	На Семипалатинском полигоне. Воспоминания очевидцев (к 75-летию со дня взрыва первой советской атомной бомбы) <i>Андреанова И.Е., Рождественский Л.М., Ефимова И.Л.</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	33	Успешное лечение и реабилитация профессионального местного лучевого поражения кисти методом пересадки пальца стопы на кисть <i>Аксененко А.В., Самойлов А.С., Паринов О.В., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Завьялов А.А., Зимников Г.Э., Колядин С.Г., Трофименко Ю.Г., Степанянц Н.Г., Бахсиян Г.А., Астахов Д.Н., Зугумова М.Ш.</i>
	38	Анализ взаимосвязи показателей цитогенетического и психофизиологического статуса персонала при сочетанном действии факторов производственной деятельности <i>Сычева Л.П., Бобров А.Ф., Киселев С.М., Новикова Т.М.</i>
	42	Особенности применения лимфоцитарного теста для определения степени тяжести острого лучевого костномозгового синдрома при комбинированном радиационно-механическом поражении <i>Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Щербатых О.В., Нугис В.Ю., Метляева Н.А., Кончаловский М.В., Пустовойт В.И., Умников А.С., Аксененко А.В., Чекинев К.Э., Керимов А.А., Гречухин Д.А., Юнанова Л.А., Дубовой Д.А., Давтян А.А., Соловьев В.Ю.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	51	Анализ заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте потомков облученного населения <i>Завьялов Д.А., Крестинина Л.Ю.</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	56	Доклиническое исследование визуализационных свойств комплекса Mn(II)-D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорная кислота как гепатоспецифичного парамагнитного контрастного соединения <i>Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю., Безлепкин А.И., Чурин А.А., Шимановский Н.Л.</i>
	64	Методы оценки энергетических процессов головного мозга (обзор литературы) <i>Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П., Мирошник Е.В., Торубаров Ф.С.</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	71	Комбинированный метод лечения рака ротоглотки <i>Удалов Ю.Д., Воробьев А.А., Незвецкий А.В., Киселев В.А.</i>
	77	Стохастическая модель процесса распространения препаратов платины в опухолевых тканях <i>Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Лащенкова Т.Н.</i>
	82	Ротационная объемно-модулируемая лучевая терапия нерезектабельной локализованной формы болезни Кацлемана <i>Ильин М.А., Подольская М.В.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	87	Оценка возможности верификации дозовых распределений протонов методом наведенной позитронной активности в тканях человека <i>Шимчук Г.Г., Скобляков А.В., Голубев А.А., Канцырев А.В., Шимчук Гр.Г.</i>
ЮБИЛЕИ	94	Памяти Профессора Константина Ивановича Гордеева (к 100-летию со дня рождения 10.12.1924–31.03.2005) <i>Титов А.В., Клименко Е.И., Шинкарев С.М., Яценко В.Н.</i>
	97	Материалы, опубликованные в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2024 г., том 69

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	5	Comparison of the Efficacy of Different Methods of Treatment of Severe Local Radiation Injuries in an Experiment <i>Deshevoi Yu.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Umnikov A.S., Astrelina T.A., Samoylov A.S., Soloviev V.Yu.</i>
	12	The Response of Mouse Microglia Cells SIM-A9 to γ-Radiation <i>Shaposhnikova D.A., Moskaleva E.Yu., Vysotskaya O.V., Komova O.V., Koshlan IV, Kondratiev K.V.</i>
RADIATION SAFETY	19	Expert Assessment of Nuclear Power Plant Personnel Performance as a Part of Professiography Research: Problems and Solutions <i>Kosenkov A.A., Lyaginskaya A.M.</i>
	27	At the Semipalatinsk Training Ground. Eyewitness Accounts (on the 75th Anniversary of the Explosion of the First Soviet Atomic Bomb) <i>Andrianova I.E., Rozhdestvensky L.M., Efimova I.L.</i>
RADIATION MEDICINE	33	Treatment and Rehabilitation of Professional Local Radiation Injury of the Hand, Using the Method of Transplanting the Toe to the Hand <i>Aksenenko A.V., Samoilov A.S., Parinov O.V., Bushmanov A.Yu., Galstyan I.A., Zviaalov A.A., Zimnikov G.E., Kolyadin S.G., Trofimenko Yu.G., Stepanyanc N.G., Baksiyan G.A., Astahov D.N., Zugumova M.Sh.</i>
	38	Analysis of the Relationship of Biomarkers of Cytogenetic and Psychophysiological Status of Personnel under Conditions of the Combined Influence of Occupational Factors <i>Sycheva L.P., Bobrov A.F., Kiselev S.M., Novikova T.M.</i>
	42	Features of Using the Lymphocyte Test to Determine the Degree of Severity of Acute Radiation Bone Marrow Syndrome in Combined Radiation and Mechanical Injury <i>Galstian I.A., Bushmanov A.Yu., Shcherbatykh O.V., Nugis V.Yu., Metlyaeva N.A., Konchalovsky M.V., Pustovoit V.I., Umnikov A.S., Aksenenko A.V., Chekinev K.E., Kerimov A.A., Grechukhin D.A., Yunanova L.A., Davtian A.A., Dubovoy D.A., Soloviev V.Yu.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	51	Analysis of the Incidence of Solid Malignant Neoplasms in the Urals Cohort of Exposed Population Offspring <i>Zavyalov D.A., Krestinina L.Yu.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	56	Preclinical Study of the Imaging Properties of the Mn(II)-D-Myo-Inositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-Hexakisdihydrophosphoric Acid Complex as a Hepatospecific Paramagnetic Contrast Agent <i>Ussov W.Yu., Belyanin M.L., Borodin O.Y., Bezlepkin A.I., Churin A.A., Shimanovsky N.L.</i>
	64	Methods for Evaluating the Energy Processes of the Brain (Literature Review) <i>Zvereva Z.F., Vanchakova N.P., Miroshnik E.V., Torubarov F.S.</i>
RADIATION THERAPY	71	Combined Method for Treating Oropharyngeal Cancer <i>Udalov Yu.D., Vorobiev A.A., Nezvetsky A.V., Kiselev V.A.</i>
	77	Stochastic Model of the Processes of the Spread of Platinum Drugs in Tumor Tissues <i>Ginevsky D.A., Izhevskij P.V., Laschenova T.N.</i>
	82	Rotational Volume-Modulated Radiation Therapy of Unresectable Localised Form of Castleman's Disease <i>Iliin M.A., Podolskaya M.V.</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNIQUE AND DOSIMETRY	87	Assessment of the Possibility of Verification of Proton Dose Distributions by the Method of Induced Positron Activity in Human Tissue <i>Shimchuk G.G., Skobliakov A.V., Golubev A.A., Kantsyrev A.V., Shimchuk Gr.G.</i>
ANNIVERSARY	94	In memory of Professor Konstantin Ivanovich Gordeev (on the 100th anniversary of his birth on 12/10/1924-03/31/2005) <i>Titov A.V., Klimenko E.I., Shinkarev S.M., Yatsenko V.N.</i>
	97	Materials Published in the Journal "Medical Radiology and Radiation Safety" in 2024, Vol. 69

Ю.Б. Дешевой, В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, О.А. Добрынина,
А.С. Умников, Т.А. Астрелина, А.С. Самойлов, В.Ю. Соловьев

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнить в одних и тех же условиях эксперимента эффективность различных способов лечения тяжелых местных лучевых поражений (МЛП).

Материал и методы: Крысы-самцы инбредной линии Wistar-Kyoto локально облучали в подвздошно-поясничной области спины на рентгеновской установке ЛНК-268 в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, ток 6,1 мА, фильтр Al толщиной 0,1 мм), при мощности дозы 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,2 см². Такое радиационное воздействие приводило к возникновению у крыс тяжелых МЛП с длительно не заживающими язвами кожи, без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани. Для лечения тяжелых МЛП применяли хирургические методы, клеточную или медикаментозную терапию, которые использовали раздельно друг от друга. Лечение начинали с 28-ых суток после локального облучения, то есть в период, когда лучевая язва уже сформирована и в зоне поражения начинали активизироваться регенераторные процессы.

Использовали различные операционные подходы: от полного иссечения лучевой язвы до удаления различных объемов некротизированной ткани в пределах лучевой язвы.

Клеточная терапия представляла собой трансплантации сингенных клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани или культивированных сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК). Клетки вводили п/к вокруг лучевой язвы двукратно с интервалом 1 неделю.

Для медикаментозной терапии тяжелых местных лучевых поражений мы применяли ветеринарный комплексный антибиотик – левотетрасульфид форте, а также лекарственные средства, влияющие на микроциркуляцию и трофику облученных тканей – пентоксифиллин и детралекс. Препараты применяли один раз в день с 28-х по 49-е сут после облучения.

Результаты: Применение хирургических методов, клеточной или медикаментозной терапии облегчало течение патологического процесса и ускоряло заживление лучевых язв. Однако различные методы лечения тяжелых МЛП имели различную эффективность. По темпам и качеству заживления тяжелых местных лучевых поражений лекарственная терапия менее эффективна, чем клеточная, а клеточная терапия менее эффективна, чем полное хирургическое иссечение лучевых язв.

Ключевые слова: лучевая язва, хирургическое иссечение, трансплантация, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, медикаментозная терапия, крысы

Для цитирования: Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Умников А.С., Астрелина Т.А., Самойлов А.С., Соловьев В.Ю. Сравнение эффективности различных способов лечения тяжелых местных лучевых поражений в эксперименте // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 5–11. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-5-11

Yu.B. Deshevoi, V.G. Lebedev, T.A. Nasonova, O.A. Dobrynina,
A.S. Umnikov, T.A. Astrelina, A.S. Samoylov, V.Yu. Soloviev

Comparison of the Efficacy of Different Methods of Treatment of Severe Local Radiation Injuries in an Experiment

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

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

ABSTRACT

Purpose: To compare the effectiveness of different methods of treating severe local radiation injuries (LRI) under the same experimental conditions.

Material and methods: Male rats of the Wistar-Kyoto inbred line were locally irradiated in the ilioplumbic region of the back using an X-ray unit LNK-268 at a dose of 110 Gy (tube voltage 30 kV, current 6.1 mA, Al filter 0.1 mm thick), at a dose rate of 20.0 Gy/min. The area of the irradiation field was 8.2 cm². Such radiation exposure led to the occurrence of severe LRI in rats with long-term non-healing skin ulcers, without critical radiation exposure to the underlying tissues.

For the treatment of severe LRI, surgical methods, cell or drug therapy were used, which were used separately from each other. Treatment began on the 28th day after local irradiation, that is, during the period when the radiation ulcer had already formed and regenerative processes began to activate in the affected area. Various surgical approaches were used: from complete excision of the radiation ulcer to removal of various volumes of necrotic tissue within the radiation ulcer. Cell therapy consisted of transplantation of syngeneous cells of the stromal vascular fraction of adipose tissue or cultured syngeneous multipotent mesenchymal stromal cells. The cells were injected subcutaneously around the radiation ulcer twice at 1-week intervals. For drug therapy of severe local radiation injuries, we used a veterinary complex antibiotic – levotetrasulfid forte, as well as drugs that affect the microcirculation and trophism of irradiated tissues – pentoxifylline and detralex. The drugs were used once a day from the 28th to the 49th day after irradiation.

Results and conclusion: The use of surgical methods, cell or drug therapy facilitated the course of the pathological process and accelerated the healing of radiation ulcers. However, different treatments for severe LRI have had different efficacy. In terms of the rate and quality of healing of severe local radiation injuries, drug therapy is less effective than cellular therapy, and cell therapy is less effective than complete surgical excision of radiation ulcers.

Keywords: radiation ulcer; surgical excision; transplantation; stromal-vascular fraction of adipose tissue; multipotent mesenchymal stromal cells; drug therapy; rats

For citation: Deshevoi YuB, Lebedev VG, Nasonova TA, Dobrynina OA, Umnikov AS, Astrelina TA, Samoylov AS, Soloviev VYu. Comparison of the Efficacy of Different Methods of Treatment of Severe Local Radiation Injuries in an Experiment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):5–11. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-5-11

Введение

Местные лучевые поражения кожи и подлежащих тканей (МЛП) могут возникать у человека как следствие аварийных ситуаций с источниками ионизирующих излучений. Эта патология нередко выявляется и как осложнение при лучевой терапии злокачественных новообразований. Клиническое течение тяжелых МЛП часто приобретает хронический характер с рецидивами и с обострением язвенного процесса [1, 2].

Тяжелые МЛП очень трудно поддаются лечению. Считается, что хирургическое лечение этой патологии является наиболее перспективным, но и оно не всегда бывает достаточно эффективным [1–3]. В последние годы клеточная терапия тяжелых МЛП активно разрабатывается в эксперименте и применяется в клинических условиях [4–8]. Кроме хирургического вмешательства и трансплантации клеток для лечения тяжелых МЛП используется медикаментозная терапия [2, 9], которая может сочетаться с другими методами лечения.

Цель данной работы – сравнение в одних и тех же условиях эксперимента эффективность различных способов лечения тяжелых местных лучевых поражений.

Материал и методы

Работа выполнена на крысах-самцах инбредной линии Wista–Kyoto массой 230–250 г. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на операционном столике в положении на животе. Далее крыс локально облучали в подвздошно-поясничной области спины (не затрагивая область позвоночника) на рентгеновской установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, ток 6,1 мА, фильтр А1 толщиной 0,1 мм), при мощности дозы 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,2 см². Для определения глубинного распределения дозы были проведены дозиметрические исследования, выполненные на тканеэквивалентном фантоме. Было показано, что в этих условиях облучения доза рентгеновского излучения на глубине 2 мм была порядка 30 Гр, а на глубине 5–10 мм – не более 10 Гр [10]. Такое радиационное воздействие позволяло получать у крыс тяжелые местные лучевые поражения с длительно (до 3,5–4,5 мес) не заживающими язвами кожи, но без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани.

Для лечения тяжелых МЛП применяли хирургические методы, клеточную и медикаментозную терапию, которые использовали раздельно друг от друга. Все способы лечения начинали проводить с 28-ых сут после локального облучения, то есть в период, когда лучевая язва уже сформирована и в зоне поражения начинали активизироваться регенераторные процессы.

Как один из способов лечения тяжелых местных лучевых поражений проводили различные хирургические манипуляции с лучевыми язвами. Использовали три операционных подхода: 1 – удаление поверхностного струпа (корка) без дальнейших манипуляций в ране; 2 – глубокое удаление струпа в пределах видимых границ лучевой язвы, причем пораженная ткань удалялась на всю глубину кожи вплоть до фасции под-

лежащих скелетных мышц; 3 – полное иссечение лучевой язвы – все манипуляции были такими же, как при глубоком удалении струпа, но расширялась зона воздействия – иссекали лучевую язву, отступив 5–7 мм от её внешней видимой границы (рис. 1). Перед операциями вокруг лучевой язвы проводили инфильтрационную анестезию 0,5 % раствором новокаина. После всех процедур раны обрабатывали раствором хлоргексидина.

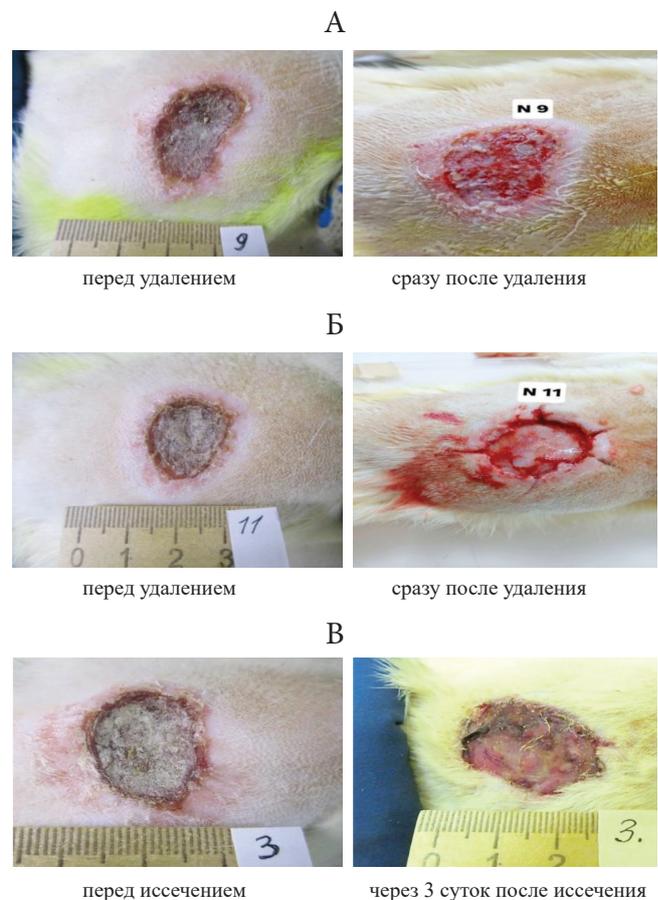


Рис. 1. Фотографии лучевых язв до и после проведения различных хирургических манипуляций. Операции проводили на 28 сут после локального облучения в дозе 110 Гр. (А) Удаление поверхностного струпа лучевой язвы. (Б) Глубокое удаление (в границах язвы) струпа лучевой язвы. (В) Полное иссечение лучевой язвы (с захватом тканей на 5–7 мм от видимой внешней границы язвы)

Fig. 1. Photographs of radiation ulcers before and after various surgical manipulations. Operations were performed on day 28 after local irradiation at a dose of 110 Gy. (A) Removal of the superficial scab of the radiation ulcer. (B) Deep removal (within the boundaries of the ulcer) scab of a radiation ulcer. (B) Complete excision of the radiation ulcer (with tissue capture 5–7 mm from the visible outer border of the ulcer)

Для клеточной терапии использовали сингенные клетки стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани, а также культивированные сингенные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), выделенные из суспензии клеток СВФ [11–13]. Для получения клеток СВФ подкожную жировую ткань извлекали из брюшной и паховой областей у нар-

котизированных интактных крыс, которые не использовались в дальнейших опытах. Далее в стерильных условиях жировую ткань механически измельчали и обрабатывали коллагеназой 1А для растворения коллагеновых волокон и освобождения клеток из окружающей ткани. После последующего центрифугирования выделяли клетки СВФ, которые сразу же использовали для трансплантации без какой-либо дополнительной обработки. Для получения и наработки популяции ММСК *in vitro*, клетки СВФ суспендировали в полной культуральной среде Iscov'MDM+ Glutamax + Nepes (Sigma, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (HyClone, США), гентамицин 50,0 мг/л, амфотерицин-В 2,5 мг/л и высаживали в культуральные пластиковые флаконы (Corning). Культивирование проводили в CO₂ инкубаторе (Sanyo, Япония). Клетки формировали на дне флакона монослой и имели фибробластоподобную морфологию. Для трансплантаций использовали ММСК второго – третьего пассажей при 80–90 % конfluenceности клеток на дне флакона.

Трансплантации клеток проводилась двукратно: на 28-ые и 35-ые сут после облучения. Суспензию ММСК или свежевыделенных клеток СВФ в 1 мл стерильного раствора Хенкса (без ионов Са и Mg) вводили под кожу в 5 точек (по 0,2 мл на точку) вокруг лучевой язвы, отступив 6–8 мм от края очага. Контрольным облученным животным по той же схеме вводили раствор Хенкса. Доза трансплантированных клеток на одно введение для СВФ составляла $2,0\text{--}2,5 \times 10^6$, а для ММСК – $1,5\text{--}2,0 \times 10^6$ на животное. Такое число трансплантированных клеток считается достаточным для достижения лечебного эффекта (при местном введении) у мелких лабораторных животных [11–13].

Кроме хирургического вмешательства и трансплантаций клеток СВФ и ММСК для лечения тяжелых МЛП применялась также медикаментозная терапия.

Основное значение в патогенезе возникновения лучевой язвы кожи, наряду с гибелью эпидермиса, отводится нарушению микроциркуляции и ухудшению трофики облученных тканей [1, 2]. На фоне этих изменений часто в ране наблюдается развитие инфекции. Поэтому для лечения тяжелых МЛП мы применяли ветеринарный комплексный антибиотик широкого спектра действия – левотетрасульфид форте, а также препараты, влияющие на микроциркуляцию и трофику тканей – пентоксифиллин и детралекс. Препараты применяли с 28-х по 49-е сут после облучения. Левотетрасульфид форте в виде 2,0 % раствора для инъекций вводился крысам внутривенно (в/вр) в дозе 0,1 мл/кг один раз в день 5 дней в неделю. В его состав входят левомицетин, стрептоцид и метронидазол. Пентоксифиллин (2,0 % раствор для инъекций) вводили в будни один раз в день в/вр в дозе 50,0 мг/кг. Детралекс (комплекс флавоноидов – диосмина и гесперидина в виде суспензии для приема внутрь фирмы Servier, Франция) применяли в будни один раз в день в дозе 75,0 мг/кг внутривенно (per os) при помощи зонда-иглы для выпаивания грызунов. Пентоксифиллин и детралекс в выходные дни давали в виде питья в отдельных флаконах в виде питья в тех же дозах, что и в будние дни. Применяемые дозы всех препаратов оказывают (по данным литературы) лечебный эффект при различной патологии в опытах на мелких лабораторных животных [14–17].

Патоморфологические исследования лучевых язв проводили по стандартной методике. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином.

Во всех опытах в каждой группе было от 7 до 9 животных. Течение местного лучевого поражения и эффек-

тивность клеточной терапии оценивали еженедельно в динамике по изменению клинической картины и скорости заживления лучевых язв. Площади лучевых язв вычисляли по их цифровым фотографиям при помощи компьютерной программы AutoCad 14.

Полученный цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по t критерию Стьюдента при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина местного лучевого поражения у крыс развивалась постепенно. В зоне облучения к 10–13-ым сут после воздействия радиации наблюдали симптомы сухого дерматита, который к 14–16-ым сут (с появлением экссудации) переходил во влажный дерматит. Появлялись мелкие очаги некроза, которые имели тенденцию к слиянию. Через 3–3,5 нед после облучения на коже крыс (в центре зоны облучения) образовывались язвы, покрытые струпом темно-коричневого цвета. Далее происходило медленное, постепенное краевое заживление язв с образованием атрофического рубца к 110–130-м сут после облучения или процесс переходил в хроническое течение (рис. 2).

Морфологические исследования показали, что зона некроза кожи (с максимумом в центре зоны облучения) полностью формируется к 23–27-ым сут после локального облучения и захватывает все слои кожи. В период с 28-х по 42-е сут в периферийных зонах поражения (ближе к границам нормальных тканей) появляются признаки активизации регенерации пораженных тканей: постепенно восстанавливалась митотическая активность клеток базального слоя эпидермиса, начинала увеличиваться численность функционирующих мелких сосудов и уменьшались воспалительные явления в дерме. Именно в этот период (когда лучевая язва сформирована и начинается ее постепенное заживление) мы и начинали проводить лечение (хирургическое, клеточную или медикаментозную терапию) тяжелых МЛП, направленное на улучшение условий для регенерации облученных тканей.

На рис. 3 представлены данные о темпах заживления лучевых язв в условиях применения различных способов лечения тяжелых МЛП, которые проводили, начиная с 28-ых сут после локального облучения.

У контрольных облученных крыс к 3–4-ой нед после облучения образовались большие лучевые язвы, площадь которых в период с 26-х по 77-е сут колебалась от 2,5 до 2,0 см². В последующие сроки наблюдалось постепенное, вяло текущее их заживление.

Полное иссечение лучевых язв приводило к быстрому заживлению раневого дефекта с образованием атрофических рубцов уже к 77-ым сут после облучения. Статистически достоверное уменьшение площади язв по сравнению с облученным контролем наблюдалось уже через 56-ым сут и сохранялось до 105-ым сут после воздействия радиации (рис. 3).

Двукратные трансплантации клеток СВФ или культивированных ММСК также стимулировали заживление лучевых язв. Но этот эффект начинался позже и был менее выражен по сравнению с иссечением. Площадь лучевых язв у леченых крыс в период с 70-х по 105-е сут после облучения была на 27–58 % меньше, чем у облученного контроля. На 70-е и 105-е сут различия были статистически значимыми (рис. 3).

Медикаментозная терапия была менее эффективна по сравнению трансплантацией клеток СВФ или ММСК. Сочетанное применение левотетрасульфина

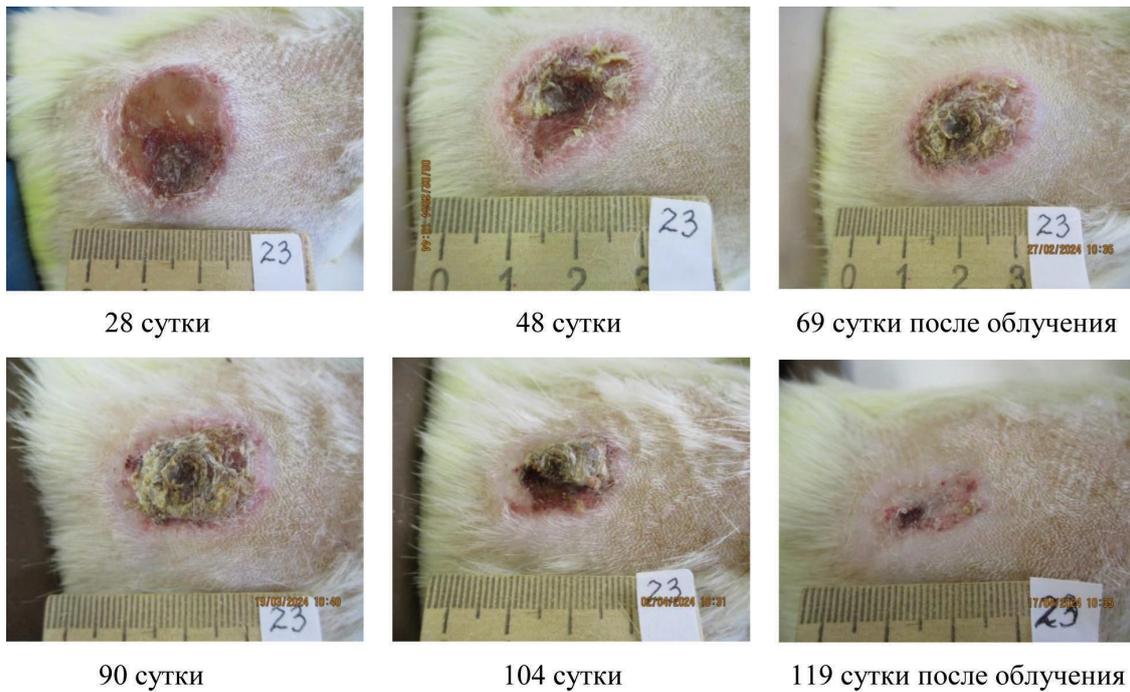


Рис. 2. Динамика развития клинической картины радиационного поражения кожи (лучевая язва) у контрольной крысы № 3 после локального рентгеновского облучения в дозе 110 Гр

Fig. 2. Dynamics of the development of the clinical picture of radiation damage to the skin (radiation ulcer) in the control rat No 3 after local X-ray irradiation at a dose of 110 Gy

форте, пентоксифиллина и детралекса приводило к некоторому улучшению заживления лучевых язв, что проявлялось в период с 63-х по 98-е сут после облучения тенденцией к уменьшению площади язв кожи у леченных животных по сравнению с облученным контролем (рис. 3).

Следует подчеркнуть, что в этом эксперименте эффективность клеточной или медикаментозной терапии была сопоставима с результатами, полученными нами в более ранних экспериментах [5–7].

Принято считать, что при лечении тяжелых МЛП хирургический метод является основным. Его приме-

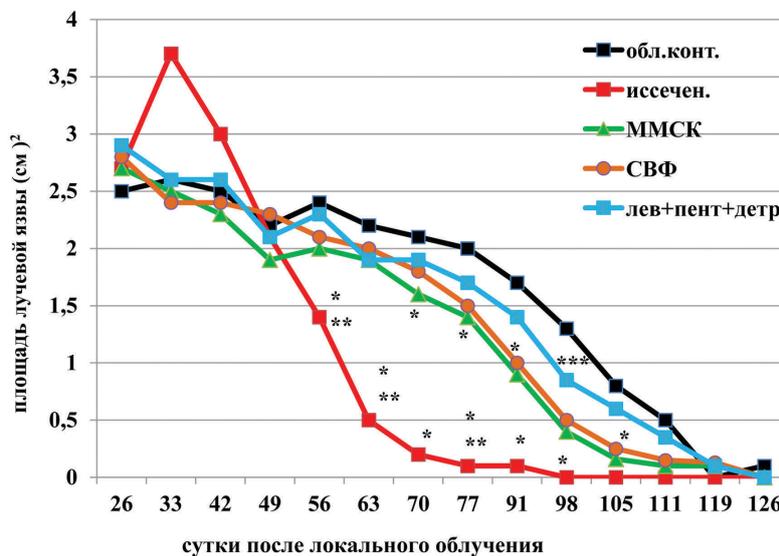


Рис. 3. Динамика заживления лучевых язв кожи у крыс в условиях их полного иссечения или клеточной терапии или медикаментозного лечения. Обозначения: обл. конт. –облученный контроль; иссечен – полное иссечение лучевой язвы; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; СВФ – клетки стромально-васкулярной фракции; лев+пент+детр – левотетрасульфид форте + пентоксифиллин + детралекс; одна звездочка – достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с облученным контролем; две звездочки – достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с клеточной терапией; три звездочки – достоверные различия ($p \leq 0,05$) между группами с клеточной и медикаментозной терапиями

Fig. 3. Dynamics of healing of radiation ulcers of the skin in rats under conditions of their excision or cell therapy or drug treatment. Designations: obl. kont. –irradiated control; excised – complete excision of a radiation ulcer; MMSC – multipotent mesenchymal stromal cells; SVF – cells of the stromal vascular fraction; lev + pent + detr – levotetrasulfid forte + pentoxifyllin + detralex; one asterisk – significant differences ($p \leq 0.05$) compared to the irradiated control; two asterisks – significant differences ($p \leq 0.05$) compared to cell therapy; three stars – significant differences ($p \leq 0.05$) between the groups with cell and drug therapy

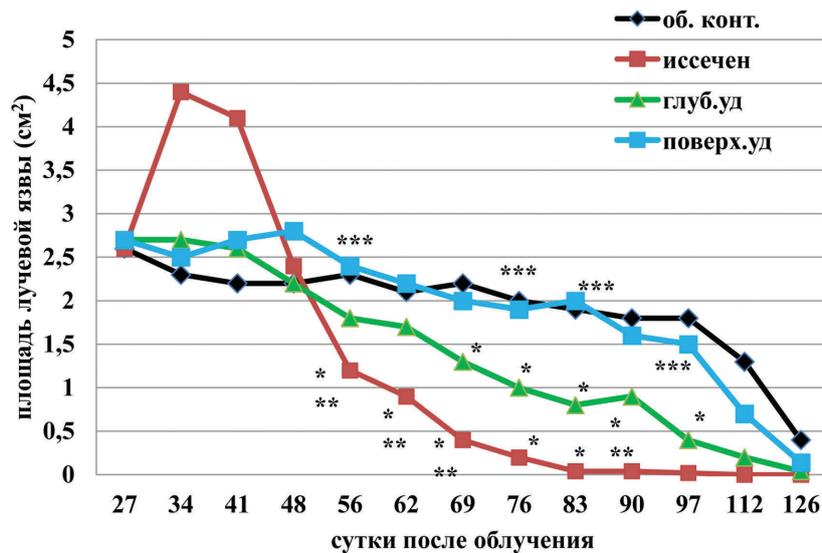


Рис. 4. Темпы заживления лучевых язв в условиях удаления различных объемов некротизированной ткани лучевой язвы. Обозначения: обл. конт. – облученный контроль; иссечен – полное иссечение язвы; глуб. уд. – глубокое удаление струпа; поверх. уд. – удаление поверхностного струпа; одна звездочка – достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с облученным контролем; две звездочки – достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с глубоким удалением струпа; три звездочки – достоверные различия ($p \leq 0,05$) между группами с поверхностным и глубоким удалением струпа

Fig. 4. Rates of healing of radiation ulcers in conditions of removal of various volumes of necrotic tissue of radiation ulcer. Designations: obl. конт. – irradiated control; excised – complete excision of the ulcer; depth of the scab – deep removal of the eschar; over. ud. – removal of the surface scab; one asterisk – significant differences ($p \leq 0.05$) compared to the irradiated control; two asterisks – significant differences ($p \leq 0.05$) compared to deep scab removal; Three asterisks are significant differences ($p \leq 0.05$) between the groups with superficial and deep eschar removal

нение направлено на полное удаление некротизированных тканей и замещение дефекта кожными трансплантатами [1–3]. Однако радикальное хирургическое вмешательство не всегда возможно из-за состояния больного, локализации лучевой язвы в зонах сложных анатомических структур с близким нахождением сосудисто-нервных пучков, сухожилий и т.д. Поэтому иногда проводят частичное удаление некротизированных тканей.

В связи с этим мы исследовали в эксперименте влияние объемов хирургического вмешательства на скорость заживления лучевых язв. На рис. 4 представлены данные о заживлении лучевых язв в условиях удаления различного объема некротизированной ткани лучевой язвы. Показано, что полное удаление пораженной ткани (с дополнительным удалением условно неповрежденной ткани вокруг сформировавшейся лучевой язвы) является наиболее эффективным вмешательством по сравнению с более щадящими операциями.

Мы понимаем условность такого разграничения отдельных методов лечения тяжелых МЛП – эта ситуация скорее всего возможна только в условиях эксперимента. Это связано с тем, что в клинической практике для достижения оптимального эффекта всегда применяется комбинированное лечение. В зависимости от состояния больного, стадии и течения заболевания могут использоваться одновременно или последовательно хирургическое вмешательство, клеточную и медикаментозную терапию. Имеются данные об успешном использовании комбинации хирургической операции и клеточной терапии у пациентов с тяжелыми МЛП [18]. В случаях с противопоказаниями к оперативному вмешательству применима клеточная и медикаментозная терапия.

Было показано, что длительное введение левотетрасульфата форте, пентоксифиллина и детралекса улучшает течение раневого процесса и усиливает скорость заживления лучевых язв [9].

Эффективность клеточной терапии зависит как от количества и функциональной полноценности введенных клеток, так и от состояния тканевого микроокружения, в которое попадают трансплантированные клетки. Тканевое микроокружение во многом определяет реализацию лечебного действия трансплантированных клеток [4–7]. Тяжелые местные радиационные поражения сопровождаются развитием выраженной воспалительной реакцией на фоне серьезных нарушений микроциркуляции и трофики облученных тканей. Лучевые язвы часто инфицированы [1, 2]. Поэтому применение лекарственных средств, способствующих снижению воспалительной реакции, ограничению некробиотических процессов, улучшению микроциркуляции, препятствующих развитию инфекции и стимулирующих регенераторные процессы в пораженной ткани, может улучшать функциональное состояние тканевого микроокружения и способствовать тем самым приживлению и дальнейшему функционированию пересаженных ММСК и клеток СВФ. Можно предположить, что эти препараты, имеющие перечисленные выше свойства, будут стимулировать приживление кожных трансплантатов после иссечения лучевых язв.

Выводы

Проведенные экспериментальные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Хирургическое полное иссечение лучевых язв является наиболее эффективным способом лечения тяжелых местных лучевых поражений. Уменьшение объемов удаления некротизированной ткани лучевой язвы снижает эффективность оперативного вмешательства.
2. Двукратные трансплантации ММСК или клеток СВФ заметно усиливают скорость заживления лучевых язв.
3. Показана возможность успешного применения комплексного антибиотика в сочетании с препаратами, улучшающими кровоснабжение и трофику облучен-

- ных тканей, для лечения тяжелых местных лучевых поражений.
4. По темпам и качеству заживления тяжелых местных лучевых поражений лекарственная терапия менее

эффективна, чем клеточная, а клеточная терапия менее эффективна, чем полное хирургическое иссечение лучевых язв.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Т.2 / Под ред. Л.А.Ильина. М.: ИздАТ, 2001. 432 с.
2. Надежина Н.М., Галстян И.А. Лечение местных лучевых поражений / Под ред. К.В.Котенко, А.Ю.Бушманова. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2013. 99 с.
3. Masaki Fujioka. Surgical Reconstruction of Radiation Injuries // *Advances in Wound Care*. 2014. Vol.3. No.1. P.25-37.
4. Francois S., Mouiseddine M., Mathieu N., Semont A., Monti P., Dudoignon N., Sache A., Boutarfa A., Thierry D., Gourmelon P., Chapel A. Human Mesenchymal Stem Cells Favour Healing of the Cutaneous Radiation Syndrome in a Xenogenic Transplant Model // *Annals of Hematology*. 2007. Vol.86. No.1. P.1-8.
5. Котенко К.В., Еремин И.И., Мороз Б.Б., Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Галстян И.А., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырщикова А.В. Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И. Бурназяна // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012. Т.2. №7. С.97-102.
6. Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Деев Р.В., Лебедев В.Г., Лырщикова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Опыт применения сингенных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) жировой ткани для лечения тяжелых радиационных поражений кожи в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т. 1. №60. С.26-33.
7. Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырщикова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Сравнительная эффективность сингенных культивированных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) и свежывделенных клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани при лечении тяжелых местных лучевых поражений в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т.2. №61. С. 151-157.
8. Брунчуков В.А., Астрелина Т.А., Никитина И.В., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Расторгуева А.А., Карасева Т.В., Гордеев А.В., Максимова Л.А., Наумова Л.А., Лищук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Брумберг В.А., Махова А.Е., Ломоносова Е.Е., Добровольская Е.И., Бушманов А.Ю., Самойлов А.С. Экспериментальное лечение местных лучевых поражений мезенхимальными стволовыми клетками и их кондиционной средой // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020. Т.1. №65. С. 5-12.
9. Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лебедев В.Г., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Влияние лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также антибиотика широкого спектра действия на течение тяжелых местных лучевых пора-
- жений у крыс // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021. Т.2. №66. С.5-12.
10. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Липенгольц А.Д., Гимадова Т.И., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Лырщикова А.В., Еремин И.И. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013. №4. С.121-123.
11. Isakson M., de Blacam C., Whelan D., McArdle A., Glove A.J. Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Current Evidence and Future Potential. Review Article // *Hundawi Publishing Corporation. Stem Cells International (Internet)*. 2015; Article ID 831095, 12 p. URL: <https://dx.doi.org/10.1155/2015/831095>.
12. Benfar M., Javanmardi S., Sarrafzadeh-Rezaei F. Comparative Study on Functional Effects Allotransplantation of Bone Marrow Stromal Cells and Adipose Derived Stromal Vascular Fraction on Tendon Repair: a Biomechanical Study in Rabbits // *Cell J*. 2014. Vol.16. No.3. P. 263-270.
13. Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., Rendl H., Rubin J.P., Yoshimura K., Gimble J.M. Stromal Cells from the Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction and Cultured Expanded Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells: a Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and the International Society for Cellular Therapy (ISCT) // *Cytotherapy*. 2013. No.15. P. 641-648.
14. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline // *Exp. Med. Morphol*. 1990. Vol.29. No.4. P. 57-61.
15. Product Monograph. PrTRENAL®. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc. Date of Revision: March 30, 2011. 21 p.
16. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (Internet)*. 2019; Article ID 2676307. 19 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>.
17. Гуник А.В., Паршин П.А., Востроилова Г.А. Параметры токсичности комплексного антимикробного препарата Левотерасульфид форте // *Матер. Междунар. научно-практич. конф. «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях»*, 23-25 сентября 2002. Воронеж, 2002. С.11.
18. Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., Carsin H., Huet C., Clairand I., Bottollier-Depois J.F., Chapel A., Ernou I., Gourven M., Boutin L., Hayden A., Carcano C., Buglova E., Joussemet M., Revel T., Gourmelon P. New Approach to Radiation Burn Treatment by Dosimetry-Guided Surgery Combined with Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy // *Regen. Med*. 2007. No. 2. P. 785-794.

REFERENCES

1. *Radiatsionnaya Meditsina. Rukovodstvo dlya vrachev-Issledovateley i Organizatorov Zdravookhraneniya* = Radiation Medicine: A Guide for Medical Researchers and Health Care Organizers. Vol.2 Ed. L.A. Il'in Moscow, IzdAT Publ., 2001. 432 p. (In Russ.).
2. Nadezhina N.M., Galstyan I.A. *Lecheniye Mestnykh Luchevykh Porazheniy* = Treatment of Local Radiation Lesions. Ed. K.V.Kotenko., A.Yu.Bushmanov. Moscow, Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre Publ., 2013. 99 p. (In Russ.).
3. Masaki Fujioka. Surgical Reconstruction of Radiation Injuries. *Advances in Wound Care*. 2014;3;1:25-37.
4. Francois S., Mouiseddine M., Mathieu N., Semont A., Monti P., Dudoignon N., Sache A., Boutarfa A., Thierry D., Gourmelon P., Chapel A. Human Mesenchymal Stem Cells Favour Healing of the Cutaneous Radiation Syndrome in a Xenogenic Transplant Model. *Annals of Hematology*. 2007;86;1:1-8.
5. Kotenko K.V., Eremin I.I., Moroz B.B., Bushmanov A.Yu., Nadezhina N.M., Galstyan I.A., Deshevoy Yu.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lyrshchikova A.V. Cell Technologies in the Treatment of Radiation Burns: Experience Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya* = Cell Transplantation and Tissue Engineering. 2012;7;2:97-102 (In Russ.).
6. Deshevoy Yu.B., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Deyev R.V., Lebedev V.G., Lyrshchikova A.V., Astrelina T.A., Moroz B.B. Experience of Application of Syngeneic Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MMSK) Adipose Tissue for

- Treatment of Severe Radiation Skin Lesions at Various Intervals after Exposure in the Experiments. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;1: 26-33 (In Russ.).
7. Deshevoy Yu.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lyrshchikova A.V., Astrelina T.A., Moroz B.B. Comparative Effectiveness of Singful Cultivated Mesenchymal Stem Cells (MMSC) and Freshly Isolated Cells of Stromal-Vascular Fraction (SVF) of Fat Tissue in the Treatment of Severe Local Radiation Lesions in the Experiment. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;2:151-157 (In Russ.).
 8. Brunchukov V.A., Astrelina T.A., Nikitina I.V., Kobzeva I.V., Suchkova Yu.B., Usupzhanova D.Yu., Rastorguyeva A.A., Karaseva T.V., Gordeyev A.V., Maksimova L.A., Naumova L.A., Lishchuk S.V., Dubova Ye.A., Pavlov K.A., Brumberg V.A., Makhova A.Ye., Lomonosova Ye.Ye., Dobrovol'skaya Ye.I., Bushmanov A.YU., Samoylov A.S. Experimental Treatment of Radiation Skin Lesions with Mesenchymal Stem Cells and with Conditioned Media. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;1:5-12 (In Russ.).
 9. Deshevoy Yu.B., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lebedev V.G., Astrelina T.A., Samoylov A.S. The Effect of Drugs that Normalize Blood Supply and Trophism of Irradiated Tissues, as well as a Broad-Spectrum Antibiotic on the Course of Severe Local Radiation Injuries in Rats. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;66;2:5-12 (In Russ.).
 10. Kotenko K.V., Moroz B.B., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lipengol'ts A.D., Gimadova T.I., Deshevoy YU.B., Lebedev V.G., Lyrshchikova A.V., Yeremin I.I. Experimental Model of Severe Local Radiation Injuries of the Skin After X-Rays. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* = Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2013;57;4:121-123 (In Russ.).
 11. Isakson M., C.de Blacam, Whelan D. McArdle A., Glove A.J. Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Current Evidence and Future Potential. Review Article. *Hundawi Publishing Corporation. Stem Cells International* (Internet). 2015. Article ID 831095. 12 p. URL: <https://dx.doi.org/10.1155/2015/831095>.
 12. Benfar M., Javanmardi S., Sarrafzadeh-Rezaei F. Comparative Study on Functional Effects Allotransplantation of Bone Marrow Stromal Cells and Adipose Derived Stromal Vascular Fraction on Tendon Repair: a Biomechanical Study in Rabbits. *Cell J.* 2014;16;3:263-270.
 13. Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., Rendl H., Rubin J.P., Yoshimura K., Gimble J.M. Stromal Cells from the Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction and Cultured Expanded Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells: a Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy.* 2013;15:641-648.
 14. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline. *Exp. Med. Morphol.* 1990;29;4:57-61.
 15. Product Monograph. PrTRENAL®. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc. Date of Revision: March 30, 2011. 21 p.
 16. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin For Cutaneous Functions. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* (Internet). 2019. Article ID 2676307. 19 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>.
 17. Gunik A.V., Parshin P.A., Vostroilova G.A. Parameters of Toxicity of the Complex Antimicrobial Drug Levoterasulfine Forte. The Materials of the International Scientific And Practical Conference *Aktual'nyye Problemy Bolezney Molodnyaka v Sovremennykh Usloviyakh* = Actual Problems of Diseases of Young Animals in Modern Conditions, September 23-25, 2002. Voronezh Publ., 2002. P.11 (In Russ.).
 18. Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., Carsin H., Huet C., Clairand I., Bottollier-Depois J.F., Chapel A., Ernou I., Gourven M., Boutin L., Hayden A., Carcano C., Buglova E., Joussemet M., Revel T., Gourmelon P. New Approach to Radiation Burn Treatment by Dosimetry-Guided Surgery Combined with Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Regen. Med.* 2007;2:785-794.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

Д.А. Шапошникова¹, Е.Ю. Москалева¹, О.В. Высоцкая¹,
О.В. Комова², И.В. Кошлань², К.В. Кондратьев¹

АНАЛИЗ ОТВЕТА КЛЕТОК МИКРОГЛИИ МЫШИ ЛИНИИ SIM-A9 НА ДЕЙСТВИЕ γ -ИЗЛУЧЕНИЯ

¹ НИЦ «Курчатовский институт», Москва

² Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

Контактное лицо: Дарья Алексеевна Шапошникова, e-mail: dasha-shap13@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Характеристика ответа клеток микроглии мыши линии SIM-A9 на действие γ -излучения.

Материал и методы: Облучение суспензии клеток проводили на установке ГУТ-200М (источник γ -излучения кобальт-60). Радиочувствительность клеток оценивали по количеству выживших клеток и по их клоногенной активности. Влияние γ -излучения на фенотип и экспрессию рецептора колониестимулирующего фактора роста-1 и эпидермального фактора роста, необходимых для стимуляции пролиферации клеток микроглии, изучали методом проточной цитометрии после окрашивания клеток флуоресцентно мечеными антителами к белкам CD11b, CD45, TMEM119, CSF-1R и EGFR. Анализ относительной экспрессии мРНК генов цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF α в ответ на действие γ -излучения проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Статистический анализ осуществляли по методу Стьюдента с использованием t-критерия Стьюдента по программе Origin.

Результаты: Обнаружена высокая радиочувствительность клеток линии SIM-A9. При анализе зависимости клоногенной активности клеток от дозы облучения показано, что значение D_{37} для этих клеток равно 1 Гр. Облучение вызывало блокирование клеточного цикла в фазе G_0/G_1 при снижении доли клеток в S- и G2/M-фазах. Гибель облученных клеток SIM-A9 происходила по механизму апоптоза. Особенностью клеток SIM-A9 по сравнению с микроглией головного мозга является фенотип активированной микроглии CD11b⁺/CD45^{high} при незначительном содержании клеток CD11b⁺/CD45^{low} и отсутствии изменения фенотипа после облучения. Показано повышение уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF α в ответ на γ -облучение клеток SIM-A9, что отражает их активацию и соответствует ответу клеток микроглии мозга на общее облучение мышей и локальное облучение головы.

Заключение: Обнаруженные закономерности ответа клеток микроглии мыши линии SIM-A9 на облучение свидетельствуют о возможности использования этих клеток в модельных радиобиологических исследованиях, в том числе при изучении межклеточных взаимодействий клеток головного мозга разных типов с клетками микроглии.

Ключевые слова: микроглия, линия клеток SIM-A9, радиочувствительность, клеточный цикл, апоптоз, γ -излучение, экспрессия генов, IL-1 β , IL-6, TNF α , мыши

Для цитирования: Шапошникова Д.А., Москалева Е.Ю., Высоцкая О.В., Комова О.В., Кошлань И.В., Кондратьев К.В. Анализ ответа клеток микроглии мыши линии SIM-A9 на действие γ -излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 12–18. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-12-18

D.A. Shaposhnikova¹, E.Yu. Moskaleva¹, O.V. Vysotskaya¹,
O.V. Komova², I.V. Koshlan², K.V. Kondratiev¹

The Response of Mouse Microglia Cells SIM-A9 to γ -Radiation

¹ National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

² Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

Contact person: D.A. Shaposhnikova, e-mail: dasha-shap13@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Characterization of the response of mouse microglia cells of the SIM-A9 line to the γ -irradiation.

Material and methods: Irradiation of the cells in suspension was carried out using a GUT-200M installation (cobalt-60 γ -radiation source). The radiosensitivity of cells was assessed by the number of surviving cells and their clonogenic activity. The effect of γ -radiation on the phenotype and expression of colony-stimulating growth factor receptor-1 and of epidermal growth factor, which are required to stimulate microglial cells proliferation, was studied using flow cytometry after staining the cells with appropriate fluorescently labeled CD11b, CD45, TMEM119, CSF-1R and EGFR antibodies. Analysis of the relative expression of mRNA genes for the cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF α in response to γ -radiation was performed using RT-PCR. Statistical analysis was carried out using Student's t-test in the Origin program.

Results: High radiosensitivity of SIM-A9 cells has been demonstrated. When analyzing the dependence of the clonogenic activity of cells on the radiation dose, it was shown that the D_{37} value for these cells was equal to 1 Gy. Irradiation caused a cell cycle block in the G_0/G_1 phase with a decrease in the proportion of cells in the S- and G2/M-phases. The cell death of irradiated SIM-A9 cells occurred by apoptosis. The peculiarity of SIM-A9 cells compared to brain microglia is their phenotype of activated microglia CD11b⁺/CD45^{high} with an insignificant content of CD11b⁺/CD45^{low} cells and no change in it after irradiation. An increase in the level of mRNA expression of the proinflammatory cytokine genes IL-1 β , IL-6 and TNF α in response to γ -irradiation of SIM-A9 cells was shown, which reflects their activation and corresponds to the response of brain microglia cells during total mice irradiation and local cranial irradiation.

Conclusion: The obtained patterns indicate the possibility of using the SIM-A cell line in model radiobiological studies, including the study of intercellular interactions of brain cells of different types with microglia cells.

Keywords: *microglia, SIM-A9 cell line, radiosensitivity, cell cycle, apoptosis, γ -radiation, gene expression, IL-1 β , IL-6, TNF α*

For citation: Shaposhnikova DA, Moskaleva EYu, Vysotskaya OV, Komova OV, Koshlan IV, Kondratiev KV. The Response of Mouse Microglia Cells SIM-A9 to γ -Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):12–18. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-12-18

Введение

Лучевая терапия – основной способ эффективного лечения опухолей головного мозга и опухолей в области головы и шеи. Однако в отдаленный период после облучения почти у 50 % пациентов наблюдаются осложнения, приводящие к снижению способности к обучению и ухудшению памяти, вплоть до развития деменции [1]. В основе формирования отдаленных пострadiационных когнитивных нарушений лежит повреждение клеток ЦНС и нарушение нейрогенеза под действием факторов нейровоспаления, развивающегося в результате активации клеток микроглии и секреции ими активных метаболитов кислорода и провоспалительных цитокинов.

Микроглия образуется в период эмбриогенеза из миелоидных клеток-предшественников костного мозга. Во взрослом головном мозге пул микроглии поддерживается в результате сбалансированных процессов пролиферации и гибели клеток путем апоптоза так, что за время жизни микроглия обновляется целиком несколько раз [2]. Проллиферацию микроглии стимулирует колониестимулирующий фактор-1 (КСФ-1, CSF-1) и IL-34 при связывании одного из этих цитокинов с рецептором КСФ-1 (РеКСФ-1, CSF-1R), который в ЦНС представлен в основном в клетках микроглии [3].

В эмбриогенезе эти клетки участвуют в ремоделировании синапсов и регуляции ангиогенеза, во взрослом организме – выполняют иммунные функции, удаляя погибающие клетки мозга путем фагоцитоза и определяя развитие реакций воспаления. Кроме того, важнейшая роль микроглии определяется ее участием в устранении ненужных синапсов, в формировании и ремоделировании нейронной сети, в регуляции нейрогенеза и миелиногенеза, в ремоделировании сосудистой сети ЦНС [4]. В зубчатой извилине гиппокампа микроглия обладает особыми свойствами. Она отличается от микроглии в других зонах гиппокампа присутствием рецептора Axl и способностью поддерживать выживаемость нейроblastов и активность нейрогенеза у взрослых мышей [5]. Таким образом, помимо выполнения иммунных функций, микроглия обеспечивает и регулирует ряд жизненно важных процессов в развивающемся и взрослом мозге.

Содержание микроглии в мозге мышей в зависимости от метода выделения составляет 7–14 % [6], что делает затруднительным изучение свойств этих клеток и механизмов межклеточных взаимодействий с их участием в норме и после облучения. Большая часть известных линий микроглии человека и мыши получены при трансфекции определенными онкогенами (v-myc в случае микроглии человека линии НМО6 и v-raf/v-myc в случае микроглии мыши линии BV2) [7, 8] или в результате спонтанной иммортализации (в случае клеток линии SIM-A9) [9]. Показано, что клетки этих линий сохраняли основные свойства первичной микроглии [8, 9]. Это позволяет полагать, что использование культивируемых клеток микроглии мыши может быть полезным в модельных исследованиях *in vitro* при изучении межклеточных взаимодействий и при тестировании радиомодифицирующих препаратов, направленных на создание

средств, предупреждающих развитие нейровоспаления на этапе доклинических испытаний.

В связи с сказанным выше, целью настоящей работы явилась характеристика ответа клеток микроглии мыши линии SIM-A9 на действие γ -излучения.

Для этого проведен анализ радиочувствительности клеток, которую оценивали по количеству выживших клеток и по их клоногенной активности, изучено влияние γ -облучения на фенотип и экспрессию рецепторов, необходимых для стимуляции пролиферации клеток микроглии линии SIM-A9, а также и проведено исследование уровня экспрессии провоспалительных цитокинов этими клетками в ответ на γ -облучение.

Материал и методы

Культивирование клеток

Клетки микроглии мыши линии SIM-A9 культивировали в среде DMEM/F12 (Gibco, США), содержащей 10 % инактивированной фетальной бычьей сыворотки (HyClone, США), 5 % инактивированной лошадиной сыворотки (Gibco, США) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco, США) в пластиковых культуральных флаконах в CO₂-инкубаторе при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5 % CO₂. Для пересева клетки линии SIM-A9 снимали с подложки с помощью фосфатного солевого буфера (ФСБ; ПанЭко, Россия), содержащего 1 ммоль/л ЭДТА (AppliChem, Германия), 1 ммоль/л ЭГТА (AppliChem, Германия) и 1 мг/мл глюкозы. Пересев клеток проводили 2 раза в неделю по достижении 80–90 % конfluenceности.

Характеристика данной клеточной линии была дана ранее в [12].

Облучение

Клетки в виде суспензии в культуральной среде подвергали действию γ -излучения от источника ⁶⁰Co на установке “ГУТ-200М” при комнатной температуре в дозах 1–8 Гр при мощности дозы 0,75 Гр/мин. После облучения оценивали выживаемость, клоногенную активность и другие показатели состояния клеток микроглии.

Анализ выживаемости клеток

Выживаемость клеток микроглии линии SIM-A9 оценивали на 7-е сутки после действия γ -облучения. Для этого контрольные и облученные в дозах 1, 2, 4 и 8 Гр клетки в полной культуральной среде высевали в лунки 12-луночных планшетов: контрольные и облученные в дозе 1 Гр – по 100 тыс. клеток на лунку, облученные в дозах 2 и 4 Гр – по 200 тыс., а облученные 8 Гр – по 400 тыс. клеток на лунку. На 7-е сут клетки снимали с подложки и подсчитывали их количество в камере Горяева.

Анализ клоногенной активности

Анализ клоногенной активности проводили согласно методике [10]. Для этого контрольные (100 клеток/лунку) и облученные в дозах 1, 2, 4 и 8 Гр клетки (соответственно 100, 200, 200, и 400 клеток/лунку) высевали в 6-луночные планшеты. Через 7 сут после облучения планшеты

промывали ФСБ, колонии фиксировали и окрашивали красителем кристаллический фиолетовый. Через 30 мин краситель удаляли, промывали планшеты водой, высушивали, подсчитывали колонии и рассчитывали в процентах эффективность клонирования PE (plating efficiency – отношение количества образовавшихся колоний к количеству высаженных контрольных или облученных клеток, соответственно PE_{контроль} и PE_{облучение} для каждой дозы. Далее рассчитывали показатель выживаемости SF (surviving fraction) по формуле $SF = PE_{облучение} / PE_{контроль}$.

Фенотипирование клеток

Для окрашивания поверхностных белков CD11b и CD45 клетки снимали с подложки, промывали ФСБ и окрашивали прямыми антителами к данным антигенам (описание этих и других использованных антител приведено в табл. 1) в течение 30 мин при +4 °С. Далее клетки отмывали ФСБ, фиксировали в растворе 2 % параформальдегида (ПФА) в ФСБ 10 мин при комнатной температуре, отмывали и ресуспендировали в ФСБ.

Таблица 1

Список использованных при иммуноцитохимическом окрашивании антител

List of antibodies used in immunocytochemical staining

Антиген:краситель	Видовая специфичность антител	Фирма производитель
CD11b:PE	Крыса/IgG2b,κ	Biologend, США
CD45:AlexaFluor488	Крыса/IgG2b,κ	Biologend, США
TMEM119	Кролик/IgG	Abcam, Великобритания
Иммуноглобулины кролика: AlexaFluor647	Коза/IgG	Molecular Probes, США
CD115:AlexaFluor647	Крыса/IgG2a	Biologend, США
EGFR:FITC	Мышь/IgG1	BD Bioscience, США

Рецептор колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R, CD115) идентифицировали в фиксированных клетках при окрашивании соответствующими антителами в течение 30 мин при 4 °С. Антигены TMEM119 и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) идентифицировали на нефиксированных клетках SIM-A9. При анализе трансмембранного белка TMEM119 проводили не прямое окрашивание. Все антитела использовали в разведении, рекомендованном фирмой-изготовителем.

Анализ клеточного цикла

Контрольные и облученные в дозе 4 Гр клетки собирали, промывали ФСБ, фиксировали 70 % холодным этанолом при 4 °С в течение 2 ч при концентрации клеток в суспензии 1×10^6 клеток/мл и хранили до исследования при –20 °С. Перед анализом фиксированные клетки осаждали при центрифугировании при 400 g, промывали ФСБ, ресуспендировали в растворе для окрашивания ДНК (ФСБ, pH 7,4, содержащий 0,1 % тритон X-100, 0,1 моль/л ЭДТА, 0,05 мг/мл рибонуклеазы А, 50 мкг/мл йодида пропидия) в концентрации 1×10^6 клеток/мл и инкубировали 1 ч при комнатной температуре.

Флуоресценцию клеток при фенотипировании и исследовании клеточного цикла анализировали на проточном цитофлуориметре BD FACSAria™ Fusion (BD Bioscience, США), оснащенный пятью оптоволоконными лазерами с длиной волны 355, 405, 488, 561 и 640 нм (Ресурсный центр клеточной и молекулярной биологии НИЦ «Курчатовский институт») с использованием программного обеспечения FACS Diva (BD Bioscience, США). Для каждого образца анализировали не менее 10 тыс. клеток.

Анализ уровня экспрессии генов цитокинов

Суммарную РНК выделяли фенол-хлороформным методом, используя реактив ExtractRNA (Евроген, Россия) в соответствии с инструкцией изготовителя. Анализ относительной экспрессии мРНК исследуемых генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени с использованием красителя SYBR Green I на амплификаторе CFX96 Touch™ (Bio-Rad, США). ПЦР проводили в реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) как описано ранее в [11] с использованием следующих пар праймеров: mTNFα f 5'-aaatggcctcctctcatc-3', r5'-tttgagatccatgccgttg-3'; mIL-1β f 5'-acctgtctttgaagttgacg-3', r 5'-gaaaaagaaggtgctcatgtcc-3'; mIL-6 f 5'-gaggcttaattacacatgttc-3', r 5'-aggcaaatctctgg tatatccagt-3'; mGAPDH f 5'-cagcctcgtcccctagaca-3', r 5'-ttcccgttgatgacaagcttc-3'. Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле при температуре 72 °С. Результаты анализировали с использованием программы Bio-Rad CFX Manager 2.0. Уровень экспрессии мРНК генов mTNFα, mIL-1β и mIL-6 в клетках микроглии линии SIM-A9 измеряли относительно экспрессии конститутивного гена mGAPDH и выражали как $2^{-\Delta Ct}$, где $\Delta Ct = Ct_{цитокина} - Ct_{GAPDH}$. Ct – пороговый уровень флуоресценции, соответствующий номеру цикла ПЦР исследуемого образца, в котором флуоресценция отличается от фонового шума. Относительный уровень экспрессии генов в облученных клетках рассчитывали по отношению к среднему значению для контрольного необлученного образца, который принимали за единицу.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ осуществляли по методу Стьюдента с использованием t-критерия Стьюдента по программе Origin. Результаты, кроме данных по ПЦР, представлены в виде средних значений ± погрешность среднего. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Зависимость выживаемости клеток микроглии линии SIM-A9 от дозы γ-излучения

Клетки микроглии линии SIM-A9 характеризуются высокой скоростью пролиферации – время их удвоения составляет около 24 ч, и даже при культивировании с низкой исходной плотностью они образуют колонии, которые, однако, могут сливаться после 7 сут культивирования. Поэтому радиочувствительность клеток микроглии анализировали через 7 сут после γ-облучения. Облучение клеток проводили в суспензии в культуральной среде в диапазоне доз 1–8 Гр. Выживаемость оценивали по количеству живых клеток и по их клоногенной активности. Полученные дозовые кривые представлены на рис. 1а, б.

Дозовая зависимость выживаемости клеток линии SIM-A9, оцениваемая по количеству клеток, описывается уравнением $y = -0,29x - 0,21x^2$, а оцениваемая по клоногенной активности – линейной зависимостью $y = -0,86x$. Соответственно значение D_{37} в первом случае составляет 3 Гр, а во втором – 1 Гр. При анализе выживаемости, оцениваемой по клоногенной активности после облучения клеток, основной вклад в ее изменение вносит доля клеток, сохранивших способность к пролиферации, и высокую скорость пролиферации. При анализе выживаемости, оцениваемой по количеству живых клеток через определенный интервал времени, значительный вклад в получаемое значение вносит количество

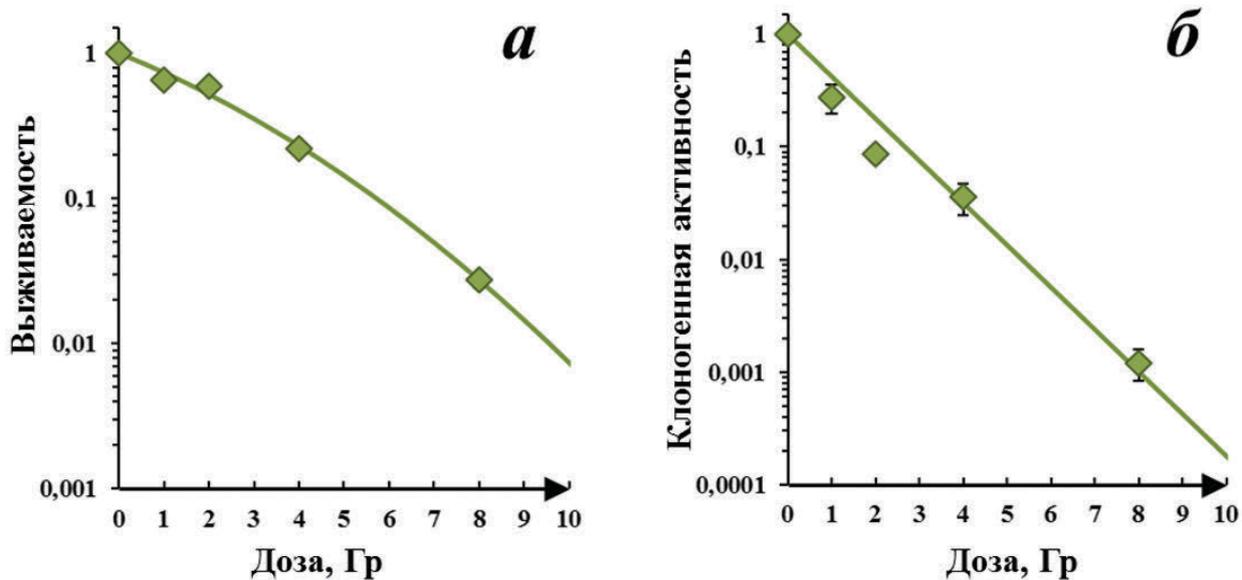


Рис. 1. Зависимость выживаемости клеток микроглии мыши линии SIM-A9 от дозы γ -излучения, оцениваемой по количеству выживших клеток (а) и по клоногенной активности (б) через 7 сут после воздействия. Эффективность клонирования контрольных клеток линии SIM-A9 составила $51,5 \pm 2,6\%$

Fig. 1. The dependence of SIM-A9 mouse microglia cells survival on the dose of γ -irradiation, assessed by the number of surviving cells (a) and clonogenic activity (б) 7 days after exposure. The cloning efficiency of control SIM-A9 cells was $51.5 \pm 2.6\%$

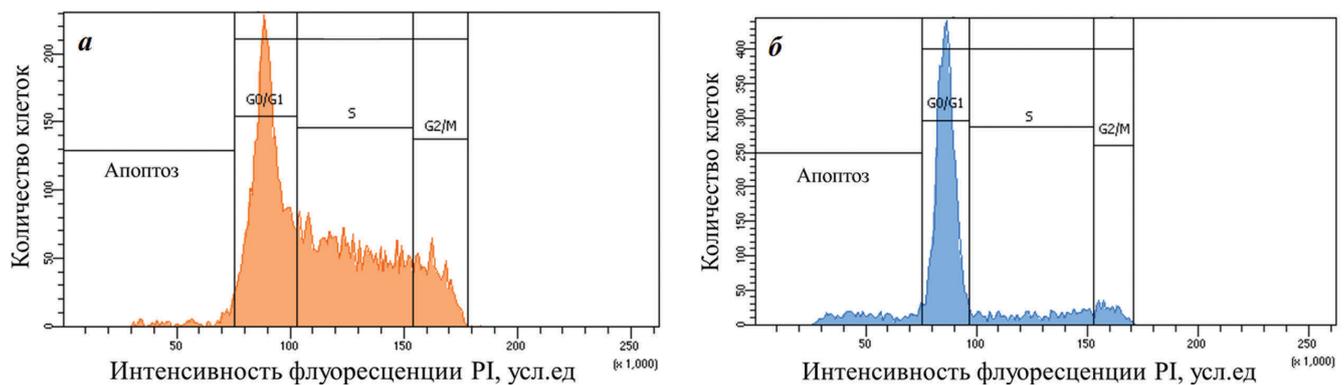


Рис. 2. Примеры гистограмм распределения клеток линии SIM-A9 по фазам клеточного цикла в контроле (а) и через 24 ч после γ -облучения в дозе 4 Гр (б). Клетки в состоянии апоптоза с гиподиплоидным содержанием ДНК локализованы левее области клеток в фазе G_0/G_1

Fig. 2. The histograms of the SIM-A9 cells distribution by the cell cycle phases in control (a) and in 24 hours after 4 Gy γ -irradiation (б). Apoptotic cells with hypo diploid DNA content are localized to the left of the region of cells in the G_0/G_1 phase

тех клеток, которые остаются живыми, хотя и утратили способность к пролиферации, и количество клеток, способных к пролиферации с высокой скоростью. Показано, что клетки микроглии мыши линии SIM-A9 характеризуются высокой клоногенной активностью: эффективность клонирования контрольных клеток составила $51,5 \pm 2,6\%$.

Оценка выживаемости по количеству живых клеток при скрининговых исследованиях может рассматриваться только как предварительное ориентировочное исследование, в то время как анализ клоногенной активности позволяет оценить радиочувствительность клеток, способных к пролиферации. Полученные данные свидетельствуют о высокой радиочувствительности клеток линии SIM-A9.

Для оценки механизма гибели клеток SIM-A9 и ингибирования их пролиферации при действии γ -облучения исследовали параметры клеточного цикла через 24 ч после воздействия (рис. 2, табл. 2).

Анализ распределения клеток микроглии по фазам клеточного цикла (рис. 2, табл. 2) показал, что в кон-

таблица 2

Распределение клеток линии SIM-A9 по фазам клеточного цикла в контроле и через 24 ч после облучения в дозе 4 Гр
SIM-A9 cells distribution by cell cycle phases in the control and 24 hours after 4 Gy irradiation

Фаза клеточного цикла	Доля клеток в соответствующей фазе цикла, %	
	Контроль	Облучение
G_0/G_1	$45,3 \pm 3,5$	$72,9 \pm 0,8^*$
S	$42,8 \pm 1,1$	$14,3 \pm 0,6^*$
G_2/M	$11,9 \pm 2,5$	$6,5 \pm 1,3$
Апоптоз	$3,5 \pm 0,5$	$11,7 \pm 1,5^*$

Примечание: Приведены средние значения и погрешность среднего.
* – различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$

трольной культуре клетки активно пролиферируют – в S-фазе находится 42,8 % клеток. Через 24 ч после γ -облучения клеток SIM-A9 регистрируется блокирование клеточного цикла в фазе G_0/G_1 (доля клеток значительно повышается в 1,7 раза), доля клеток в S-фазе снижается в 3 раза, а в G_2/M – в 1,8 раз. Одновремен-

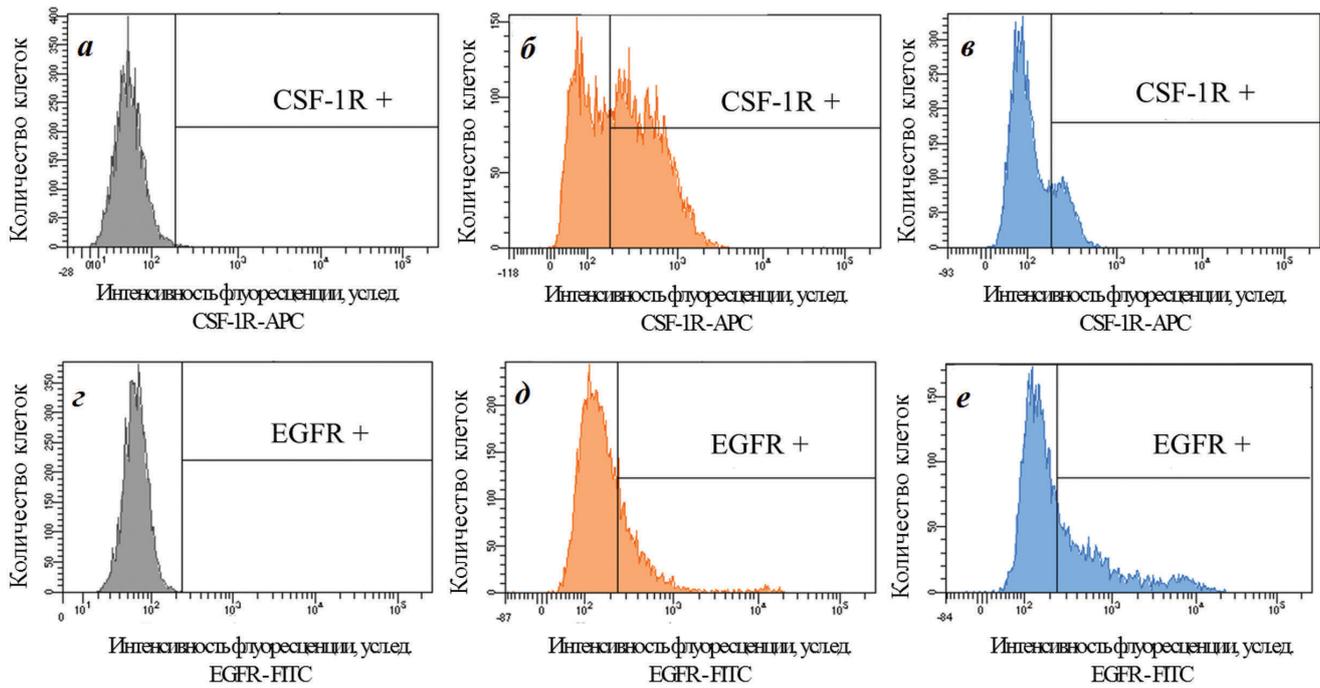


Рис. 3. Типичные гистограммы аутофлуоресценции (а, г) и уровня экспрессии рецепторов КСФ-1 (а-в) и ЭГФ (EGFR) (г-е) в контрольных (б, д) и облученных в дозе 4 Гр (в, е) клетках микроглии мыши линии SIM-A9

Fig. 3. Typical histograms of autofluorescence (a, g) and of the expression of receptors CSF-1R (a-b) and EGFR (g-e) in control mouse microglia SIM-A9 cells (б, д) and after irradiation at a dose of 4 Gy (в, е)

но регистрируется повышение доли клеток в состоянии апоптоза в 3,3 раза, которая возрастает с 3,5 % в контроле до 11,7 % после облучения. Блокирование клеточного цикла в фазе G_0/G_1 , снижение доли пролиферирующих и делящихся клеток в S- и G2/M фазах соответственно определяют снижение клоногенной активности клеток линии SIM-A9.

Влияние γ -облучения клеток линии SIM-A9 на фенотип и уровень экспрессии рецепторов, определяющих стимуляцию их пролиферации

Фенотип клеток микроглии характеризуется присутствием маркеров покоящейся $CD11b^+/CD45^{low}$ или активированной $CD11b^+/CD45^{high}$ микроглии, а также молекулы TMEM119 на клетках микроглии обоих типов. Показано, что через 24 ч после облучения в дозе 4 Гр клетки микроглии линии SIM-A9 сохраняют экспрессию этих молекул (табл. 3).

Стимуляция пролиферации клеток микроглии осуществляется при связывании колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1) (КСФ-1) или IL-34 с CSF-1R. Кроме того, стимуляция микроглии возможна при связывании эпидермального фактора роста (ЭФР, EGF) с рецептором этого фактора роста (РеЭФР, EGFR), присутствие которого показано на клетках микроглии мыши линии SIM-A9 ранее [12].

Для оценки влияния облучения на уровень экспрессии CSF-1R и EGFR исследовали их присутствие на поверхности клеток линии SIM-A9 через 24 ч после облучения в дозе 4 Гр. Типичные гистограммы экспрессии CSF-1R и EGFR, полученные при проточной цитометрии, представлены на рис. 3, а относительный уровень их экспрессии – в табл. 3. Представленные результаты свидетельствуют о том, что клетки микроглии линии SIM-A9 через 24 ч после γ -облучения культуры в дозе 4 Гр сохраняют свой фенотип преи-

Таблица 3

Характеристика фенотипа контрольных и облученных в дозе 4 Гр клеток линии SIM-A9 и уровня экспрессии рецепторов факторов роста КСФ-1 и ЭГФ

Characteristics of the phenotype of control and 4 Gy irradiated SIM-A9 cells and the level of expression of growth factor receptors CSF-1 and EGF

Маркер	Контроль	Облучение
	Доля клеток, %	
CD11b ⁺ /CD45 ^{high}	79,5 ± 0,9	87,4 ± 3,5
CD11b ⁺ /CD45 ^{low}	11,3 ± 4,6	13,6 ± 5,0
TMEM119	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
	Уровень экспрессии рецепторов, усл. ед.	
Рецептор КСФ-1	190±31	116±8
Рецептор ЭГФ	408±64	619±41*

Примечание: Приведены средние значения и погрешность среднего. * – различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$

мущественно $CD11b^+/CD45^{high}$ клеток, клетки $CD11b^+/CD45^{low}$ составляют не более 19 % и в контрольных, и в облученных культурах. Все клетки сохраняют фенотип $TMEM119^+$. Ранее уже было отмечено, что клетки линии SIM-A9 имеют фенотип активированной микроглии, что связано, по-видимому, с их происхождением и активной пролиферацией, а не с провоспалительными свойствами [12].

Отмечено статистически малозначимое снижение уровня экспрессии CSF-1R и значимое увеличение экспрессии EGFR в 1,5 раза по сравнению с контролем. Полученные результаты свидетельствуют о том, что через 24 ч после γ -облучения клетки микроглии линии SIM-A9 сохраняют свой фенотип и рецепторы к факторам роста CSF-1 и EGF, и можно ожидать повышения чувствительности облученных клеток микроглии к EGF благодаря увеличению уровня экспрессии рецептора этого фактора.

Исследование уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов в клетках микроглии линии SIM-A9 после действия γ -излучения

Хорошо известно, что облучение мозга приводит к активации клеток микроглии, которая сопровождается повышением экспрессии генов провоспалительных цитокинов и повышенной секрецией таких цитокинов этими клетками. Уровень экспрессии генов провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF α клетками микроглии исследовали через 24 ч после их γ -облучения в дозах 4 и 8 Гр. Полученные результаты представлены на рис. 4.

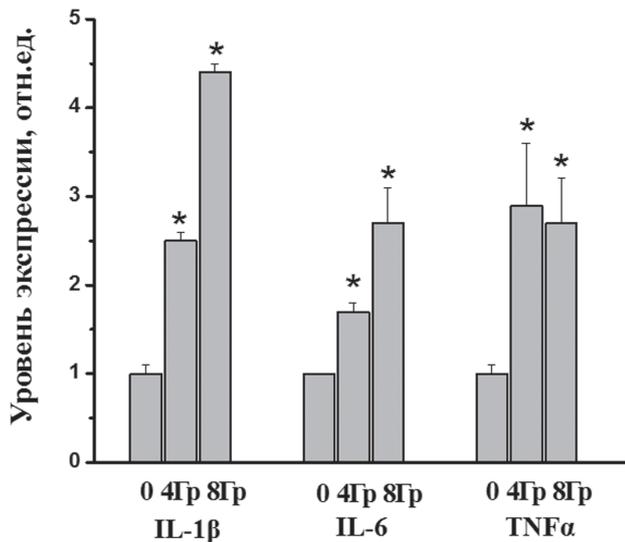


Рис. 4. Уровень экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF α в клетках микроглии линии SIM-A9 через 24 ч после γ -облучения в дозах 4 и 8 Гр.

* – различия между контрольными и облученными клетками статистически значимы, $p < 0,05$

Fig. 4. The level of mRNA expression of the proinflammatory cytokine genes IL-1 β , IL-6 and TNF α in microglia cells of the SIM-A9 line 24 hours after γ -irradiation at doses of 4 and 8 Gy.

* – differences between control and irradiated cells are statistically significant, $p < 0.05$

Показано, что γ -облучение клеток микроглии сопровождалось повышением экспрессии генов всех изученных провоспалительных цитокинов (рис. 4). Наиболее значительным было повышение уровня экспрессии гена цитокина IL-1 β . Повышение экспрессии генов цитокинов IL-1 β и IL-6 было пропорционально дозе облучения, в то время как уровень экспрессии гена TNF α был одинаков при обеих использованных дозах. Таким образом, облучение культуры клеток микроглии линии SIM-A9 сопровождается активацией экспрессии генов провоспалительных цитокинов, аналогично тому, как это имеет место в головном мозге при облучении головы мышей.

Заключение

Сравнивая ответ культивируемых клеток микроглии линии SIM-A9 с ответом микроглии мозга на общее γ -облучение в дозах 1, 2 и 4 Гр следует отметить, что

количество клеток покоящейся микроглии с фенотипом CD11b⁺/CD45^{low} в мозге мышей снижалось при общем облучении пропорционально дозе через 24 и 72 ч после воздействия, а количество клеток активированной микроглии CD11b⁺/CD45^{high} возрастало [13]. При локальном γ -облучении головы в дозах 2, 4 и 8 Гр через 72 ч после воздействия также происходило снижение количества клеток микроглии в мозге [14, 15]. Таким образом, и при общем облучении, и при локальном облучении головы в мозге регистрируется снижение количества клеток микроглии уже при умеренных дозах. Это позволяет отнести клетки микроглии мозга к радиочувствительным клеткам, что коррелирует с высокой радиочувствительностью клеток микроглии линии SIM-A9. Хотя, безусловно, культивируемые *in vitro* клетки микроглии линии SIM-A9 являются более радиочувствительными благодаря более высокой скорости пролиферации по сравнению с пролиферацией микроглии мозга.

Особенностью клеток SIM-A9 по сравнению с микроглией головного мозга является отсутствие после облучения перераспределения содержания клеток с фенотипом покоящейся CD11b⁺/CD45^{low} и активированной CD11b⁺/CD45^{high} микроглии в сторону увеличения последней, как это показано для микроглии после облучения мозга [15]. Можно полагать, что постоянное присутствие маркера CD45 на мембране клеток линии SIM-A9, так же как и присутствие такого маркера активированной микроглии, как белок TSPO 18 кДа [12], определяется целиком происхождением этих клеток из ранних миелоидных клеток-предшественников в период раннего эмбриогенеза и не является маркером их активированного состояния в этом случае.

Хорошо известно, что при облучении головы в мозге регистрируется активация микроглии, сопровождающаяся длительным повышением экспрессии генов провоспалительных цитокинов: сначала в первые сутки, а затем в отдаленный период, когда развивается хроническое нейровоспаление [11]. Аналогичное повышение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF α показано уже через сутки после облучения клеток микроглии линии SIM-A9 (рис. 4), что отражает их активацию в ответ на облучение, несмотря на отсутствие изменений в фенотипе этих клеток (табл. 3).

Таким образом, за исключением стабильности фенотипа CD11b⁺/CD45^{high}, ответ клеток микроглии линии SIM-A9 на облучение полностью соответствует ответу клеток микроглии мозга на общее облучение мышей и локальное γ -облучение мозга, что позволяет использовать эту культуру клеток в модельных радиобиологических исследованиях, в том числе при изучении межклеточных взаимодействий клеток мозга разных типов с клетками микроглии.

Благодарность

Авторы выражают глубокую благодарность профессору, д.б.н. Адольфу Адольфовичу Вайнсону за предоставленные программы для обработки результатов записанных выживаемости и клоногенной активности клеток от дозы облучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Greene-Schloesser D., Robbins M.E. Radiation-Induced Cognitive Impairment-from Bench to Bedside. *Neuro Oncol.* 2012;14;4:iv37-iv44 doi:10.1093/neuonc/nos196.
- Askew K., Li K., Olmos-Alonso A., Garcia-Moreno F., Liang Y., Richardson P., Tipton T., Chapman M.A., Riecken K., Beccari S., Sierra A., Molnár Z., Cragg M.S., Garaschuk O., Perry V.H., Gomez-Nicola D. Coupled Proliferation and Apoptosis Maintain the Rapid Turnover of Microglia in the Adult Brain. *Cell Rep.* 2017;18;2:391-405. doi:10.1016/j.celrep.2016.12.041.
- Chitu V., Gokhan Ş., Nandi S., Mehler M.F., Stanley E.R. Emerging Roles for CSF-1 Receptor and its Ligands in the Nervous System. *Trends Neurosci.* 2016;39;6:378-393. doi:10.1016/j.tins.2016.03.005.
- Liu Q., Huang Y., Duan M., Yang Q., Ren B., Tang F. Microglia as Therapeutic Target for Radiation-Induced Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 2022;23;15:82-86. doi:10.3390/ijms23158286.
- Kreisel T., Wolf B., Keshet E., Licht T. Unique Role for Dentate Gyrus Microglia in Neuroblast Survival and in VEGF-Induced Activation. *Glia.* 2019;67;4:594-618. doi:10.1002/glia.23505.
- Legroux L., Pittet C.L., Beauseigle D., Deblois G., Prat A., Arbour N. An Optimized Method to Process Mouse CNS to Simultaneously Analyze Neural Cells and Leukocytes by Flow Cytometry. *J Neurosci Methods.* 2015;247:23-31. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.03.021.
- Blasi E., Barluzzi R., Bocchini V., Mazzolla R., Bistoni F. Immortalization of Murine Microglial Cells by a V-Raf/V-Myc Carrying Retrovirus. *J Neuroimmunol.* 1990;27;2-3:229-237. doi:10.1016/0165-5728(90)90073-v.
- Stansley B., Post J., Hensley K.A. Comparative Review of Cell Culture Systems for the Study of Microglial Biology in Alzheimer's Disease. *J Neuroinflammation.* 2012;9:115. doi:10.1186/1742-2094-9-115.
- Nagamoto-Combs K., Kulas J., Combs C.K. A Novel Cell Line from Spontaneously Immortalized Murine Microglia. *J Neurosci Methods.* 2014;233:187-198. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.05.021.
- Franken N.A., Rodermond H.M., Stap J., Haveman J., van Bree C. Clonogenic Assay of Cells in Vitro. *Nat Protoc.* 2006;1;5:2315-2319. doi:10.1038/nprot.2006.339.
- Rodina A.V., Semochkina Y.P., Vysotskaya O.V., Parfenova A.A., Moskaleva E.Y. Radiation-Induced Neuroinflammation Monitoring by the Level of Peripheral Blood Monocytes with High Expression of Translocator Protein. *Int J Radiat Biol.* 2023;99;9:1364-1377. doi:10.1080/09553002.2023.2177765.
- Шапошникова Д.А., Москалева Е.Ю., Семочкина Ю.П., Высоцкая О.В., Комова О.В., Насонова Е.А., Кошлань И.В. Характеристика клеток микроглии линии SIM-A9 – новые данные // Цитология. 2023.Т.65. №3. С. 259-272 [Shaposhnikova D.A., Moskaleva Ye.Yu., Somochkina Yu.P., Vysotskaya O.V., Komova O.V., Nasonova Ye.A., Koshlan' I.V. Characteristics of SIM-A9 Microglial Cells – New Data. *Tsitologiya = Tsitology.* 2023;65;3:259-272 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S1990519X23050127.
- Родина А.В., Семочкина Ю.П., Ратушняк М.Г., Шуватова В.Г., Посыпанова Г.А., Москалёва Е.Ю. Анализ ориентировочно-исследовательской активности и уровня микроглии у мышей, подвергшихся воздействию γ -излучения в сублетальных дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59. №6. С.575-584 [Rodina A.V., Semochkina Yu.P., Ratushnyak M.G., Shuvatova V.G., Posypanova G.A., Moskaleva Ye.Yu. Analysis of Exploratory Activity and Microglia Levels in Mice Exposed to Sublethal Doses of γ -Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2019;59;6:575-584 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0869803119060092.
- Родина А.В., Семочкина Ю.П., Ратушняк М.Г., Москалева Е.Ю. Динамика изменения субпопуляций клеток микроглии после γ -облучения головы мышей // Вестник ВИТ «ЭРА». 2020. Т.1. №1. С.30-33 [Rodina A.V., Semochkina Yu.P., Ratushnyak M.G., Moskaleva E.Yu. Dynamics of Changes in Microglial Cell Subpopulations after γ -Irradiation of The Mouse Head. *Vestnik VIT «ERA» = Vestnik VIT "ERA".* 2020;1;1:30-33 (In Russ.)].
- Жирник А.С., Смирнова О.Д., Семочкина Ю.П., Шибаева К.Д., Родина А.В., Ратушняк М.Г., Москалева Е.Ю. Нарушение когнитивных функций и развитие нейровоспаления в отдаленный период после однократного γ -облучения головы мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т.61. №1. С.32-43 [Zhirmik A.S., Smirnova O.D., Somochkina Yu.P., Shibayeva K.D., Rodina A.V., Ratushnyak M.G., Moskaleva Ye.Yu. Impairment Of Cognitive Functions and the Development of Neuroinflammation in the Late Period after a Single γ -Irradiation of the Head of Mice. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2021;61;1:32-43 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0869803121010112.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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

Financing. The work was carried out as part of the fulfillment of the state task of the Kurchatov Institute Research Center.

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

Article received: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

А.А. Косенков, А.М. Лягинская

ЭКСПЕРТНОЕ ОЦЕНИВАНИЕ В ПРОФЕССИОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПЕРСОНАЛА АТОМНЫХ ЭЛЕКТРОСТАНЦИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

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

Контактное лицо: Александр Александрович Косенков, e-mail: kossenkov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Описаны методические подходы и принципы, использованные автором для преодоления трудностей, возникавших в процессе проведения экспертного оценивания профессиональной успешности персонала атомных станций. Эта процедура была частью профессиографического исследования, и её целью было выделение групп наиболее и наименее успешных специалистов различного профиля с последующим анализом их психологических и психофизиологических особенностей.

В результате проб и ошибок автор пришел к выводу, что надежные результаты можно получить, последовательно используя комплекс методов экспертного оценивания, начав с балльной оценки экспертами отдельных качеств оцениваемых специалистов, входящих в одну должностную группу, продолжив методом их альтернативного ранжирования по признаку профессиональной успешности. На заключительном этапе эксперты разделяли ранжированные списки оцениваемых лиц каждой рабочей должности на пять качественно различных уровней по интегральному признаку (от наиболее до наименее успешных).

Алгоритм экспертного оценивания персонала, описанный в настоящей работе, позволил минимизировать влияние некоторых факторов, которые неизбежно встречаются при решении подобных задач. Он был успешно применен автором и его коллегами в процессе профессиографических исследований, проводимых на атомных электростанциях.

Ключевые слова: атомные электростанции, блочный щит управления, операторы, профессиональная успешность, экспертная оценка, комплексный подход, балльная оценка, метод ранжирования, согласованность мнений, профессиография

Для цитирования: Косенков А.А., Лягинская А.М. Экспертное оценивание в профессиографических исследованиях персонала атомных электростанций: проблемы и пути их решения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 19–26. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-19-26

А.А. Kosenkov, A.M. Lyaginskaya

Expert Assessment of Nuclear Power Plant Personnel Performance as a Part of Professiography Research: Problems and Solutions

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

Contact person: A.A. Kosenkov, e-mail: kossenkov@gmail.com

ABSTRACT

The article describes the methodological approaches and principles used by the author to overcome the difficulties encountered in the process of conducting an expert assessment of the professional success of nuclear power plant personnel. This procedure was part of a professiography research, and its purpose was to identify groups of the most and least successful specialists of various profiles, followed by an analysis of their psychological and psychophysiological characteristics.

As a result of trial and error, the author concluded that reliable results can be obtained by consistently using a set of expert assessment methods, starting with a point assessment by experts of individual qualities of the evaluated specialists belonging to the same job group, continuing with the method of their alternative ranking based on professional success. At the final stage, the experts subdivided the ranked lists of evaluated persons of each job position into five qualitatively different levels according to this integral feature (from the most to the least successful).

The algorithm of expert personnel assessment described in this paper has allowed minimizing the impact of some traditional problems that inevitably occur when solving such tasks. It was successfully applied by the author and his colleagues in the process of professiography research conducted at nuclear power plants.

Keywords: nuclear power plants, operators, professional success, expert evaluation, integrated approach, point assessment, ranking method, consistency of opinions, professiography

For citation: Kosenkov AA, Lyaginskaya AM. Expert Assessment of Nuclear Power Plant Personnel Performance as a Part of Professiography Research: Problems and Solutions. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):19–26. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-19-26

Введение

Методы экспертного оценивания нашли широкое применение при решении задач, отличающихся новизной, сложностью и повышенной неопределенностью. Атомная энергетика является одним из самых наукоемких и сложных комплексов производственно-хозяйственной и научно-исследовательской деятельности. Не удивительно, что экспертное оценивание стало востребованным в решении самых разных задач от анализа стратегии строительства атомных электростанций (АЭС) до изучения деятельности операторов энергоблоков и определения подходов к проблеме старения критических элементов оборудования, задачам их модернизации и реконструкции [1, 2].

Экспертная оценка как самостоятельный научный метод, опирающийся на опыт, знания и интуицию специалистов с целью подготовки информации для принятия решений, начала развиваться после Второй мировой войны в рамках теории управления (менеджмента) [3, 4]. С тех пор было предложено большое число видов экспертных оценок в зависимости как от предметной области [5], так и от применяемых технологий подбора экспертов, процедуры исследования, математической обработки результатов и алгоритмов принятия решения.

Теоретический анализ разнообразных подходов к проведению экспертных оценок представляет собой сложную и не до конца разработанную проблему и выходит за рамки нашей работы. Достаточно полно эта тема раскрыта в ряде работ [1, 4, 6–9].

В настоящей статье акцент сделан на тех аспектах данного вопроса, которые основаны на личном опыте автора в организации и проведении процедуры экспертного оценивания профессиональной успешности персонала, занятого в атомной отрасли, как интегральной характеристики его функциональной надежности.

Целью исследования является анализ проблем и путей их решения при использовании методов экспертного оценивания профессиональной успешности персонала АЭС.

Групповые и индивидуальные методы экспертных оценок

В самом общем виде методы экспертных оценок можно разделить на коллективные (коллегиальные), когда члены экспертной группы выносят решение в результате взаимодействия, и индивидуальные, когда они работают независимо друг от друга.

Основным преимуществом групповых методов является возможность рассмотреть вопрос с различных точек зрения с учетом опыта и знаний всех членов экспертной группы. При этом существенными недостатками методов являются сложность процедуры получения информации и формирования группового мнения, а также нарушение принципов анонимности работы экспертов. Кроме того, нарушается принцип независимости индивидуальных экспертных мнений из-за большой вероятности давления авторитетов в группе [8]. При недостаточной опытности исследователя, проводящего сеанс обсуждения, возможно неоправданно большое влияние эксперта, наиболее громко и категорично выражающего свое мнение. К выраженным затруднениям в работе экспертной группы могут приводить неприязненные отношения, а также большие расхождения в должностном или научном статусе между её участниками [4].

Один из самых известных групповых методов экспертных оценок Дельфи, или Дельфийский метод, был предложен американской корпорацией Рэнд [10] для построения футурологических прогнозов в области науч-

но-технических достижений, в том числе применительно к изменению методов ведения войн в будущем.

Авторы данного метода использовали процедуру заочной и анонимной оценки, тем самым освободив ее от некоторых типичных недостатков других групповых методов. Процедура состоит из трех этапов: 1. Анонимные ответы – получение мнений экспертов с помощью формализованного опросника. 2. Итерации и контролируемая обратная связь – предоставление экспертам обратной связи (анонимных мнений других членов экспертной группы) с возможностью скорректировать собственные ответы. Данный этап предполагает несколько итераций, имеющих целью сблизить ответы экспертов. 3) Получение статистического группового ответа – обобщенной экспертной оценки, выражающей мнение экспертной группы [11]. Таким образом, соблюдаются принципы анонимности и независимости и сохраняются преимущества коллегиальной работы. Однако в связи с большими трудозатратами и дороговизной метода он получил распространение преимущественно для оценки крупных международных, государственных и корпоративных проектов.

Принципы анонимности и независимости существенно проще соблюдаются при индивидуальном экспертном оценивании. При определенных условиях этот подход дает возможность добиться разностороннего рассмотрения вопроса, что достигается предварительной работой исследователя с членами экспертной группы в процессе обсуждения с ними важных аспектов работы персонала различных профессиональных групп.

Таким образом, для решения задачи разделения выборки работников на группы в зависимости от их профессиональных качеств индивидуальные методы экспертных оценок являются более предпочтительными, чем групповые. При этом важным условием получения приемлемого итогового результата оценки является решение потенциальной проблемы выраженного расхождения мнений экспертов.

Применение метода экспертной оценки деятельности персонала промышленных предприятий

Задача оценки деятельности персонала решается наиболее просто в случае, когда существует возможность прямо измерить качественные и количественные результаты выполнения обязанностей каждым конкретным работником. Однако в условиях современного производства результаты труда работников являются плодом коллективных усилий и часто подразумевают активное взаимодействие не только отдельных людей, но и подразделений, а иногда и смежных предприятий. Для определения персонального вклада работника в выполнение планов в таких случаях используются косвенные методы, наиболее удобным из которых часто бывает метод экспертного оценивания.

Экспертная оценка персонала может быть использована при решении различных управленческих задач:

- при приеме на работу;
- при реорганизации предприятия;
- для профессиональной ориентации;
- для планирования обучения персонала;
- для формирования кадрового резерва;
- для решения вопросов, связанных с оценкой и совершенствованием управленческой деятельности;
- предоставление работникам обратной связи о степени соответствия их рабочих показателей требованиям организации и т.д. [12–14].

В данной работе рассматриваются специфические

аспекты обсуждаемого вопроса, а именно, применение метода экспертных оценок с целью: 1) определения перечня профессионально важных качеств применительно к конкретной должности и условиям деятельности; 2) выделения групп работников с различными уровнями профессиональной подготовленности и успешности деятельности и последующей разработки формализованных критериев прогнозирования их функциональной надежности на основании психологических и психофизиологических показателей.

Определение перечня профессионально важных качеств

Прежде чем оценивать качества людей, необходимо определиться с их перечнем, который должен с достаточной полнотой охватывать как необходимые, так и недопустимые индивидуально-личностные характеристики применительно к конкретной профессии и условиям труда. По мнению автора, оптимальным для определения списка профессионально важных качеств является следующий алгоритм, предложенный В.И. Сединым [15]:

- 1) На базе современных словарей русского языка С.И. Ожегова и В.И. Даля, а также специальной справочной литературы по психологии был составлен перечень индивидуально-личностных качеств человека с их определениями. Эти качества наносились на одинаковые карточки из плотной бумаги. На обратную сторону карточки наносился порядковый номер качества.
- 2) Была выбрана экспертная комиссия из числа лиц, хорошо знакомых с оцениваемой профессией и обладающих аналитическим складом ума, каждому члену которой были объяснены цель и процедура оценивания.
- 3) Работа с членами комиссии проводилась индивидуально. На первом этапе каждому эксперту предлагалось распределить индивидуально-личностные качества на две категории: «желательные» и «нежелательные» для оцениваемой профессии (должности). Для этого эксперт раскладывал карточки в коробки с соответствующими надписями. На втором этапе аналогичным образом «желательные» качества распределялись на «желательные» и «необходимые», а «нежелательные» – на «нежелательные» и «недопустимые».
- 4) Учитывались только «необходимые» и «недопустимые» качества. Для этого была создана таблица, в первый столбец которой заносились фамилии экспертов, а каждому последующему столбцу присваивался порядковый номер, соответствующий номерам, нанесенным на карточки. В каждую строку напротив фамилии эксперта заносились результаты его оценки, «необходимые» качества обозначаются значком «+», а «недопустимые» – значком «-». В сформированной таким образом матрице на основании критерия квалифицированного большинства (75% + 1 голос) определялись «необходимые» и «недопустимые» для конкретной должности.
- 5) Список выявленных качеств, положительно и отрицательно влияющих на профессиональную успешность специалистов, сокращался после удаления синонимов, получивших меньшее число голосов.

Основные принципы экспертной оценки персонала

К основным принципам экспертной оценки персонала относятся:

- независимость индивидуальных экспертных суждений;
- анонимность экспертных суждений;

- достаточный опыт совместной работы эксперта и оцениваемого работника (как правило, не менее одного года);
- четкое понимание экспертами критериев оценки, а также процедуры и цели исследования. Для этого задачи экспертов должны быть сформулированы понятным для них языком [16];
- простота процедуры и приемлемые для экспертов временные затраты на проведение экспертной оценки [17];
- оптимальное число экспертов составляет 6–13 чел., экспертная группа может включать руководителей, коллег и подчиненных оцениваемого сотрудника, не менее 2 чел. из каждой подгруппы [12].

Способы измерения профессионально важных качеств работников

- ✓ **Непосредственная оценка (балльный метод).** Иногда возникает необходимость не только распределить работников по группам функциональной надежности, но и оценить выраженность и значимость отдельных факторов, ее определяющих. В этом случае диапазон изменения исследуемых признаков разбивается на отдельные интервалы от минимальной до максимальной их выраженности. Каждому интервалу дается определенное смысловое описание и присваивается соответствующая оценка (балл). При этом выбирается, как правило, нечетное число баллов, например, от 0 до 6 или от 1 до 5. Выбор шкалы зависит как от степени детализации в описании признака, так и от того, может ли признак теоретически отсутствовать (иметь нулевое значение) или подразумевается наличие его минимальной выраженности. В некоторых случаях факторам профессиональной надежности присваиваются различные веса (коэффициенты значимости), отражающие степень их важности для той или иной должностной группы, что учитывается при расчете итоговых показателей [14]. К основным недостаткам метода относится центральная тенденция, отражающая стремление экспертов выбирать средние значения [18].
- ✓ **Метод ранжирования** также позволяет исследователю решать различные задачи, например: 1) эксперту может быть предложено расположить работников в порядке возрастания или убывания таких интегральных качеств как профессиональная успешность, а также 2) проранжировать отдельные факторы, влияющие на результирующую оценку, тем самым выбрать из них наиболее и наименее существенные.
- ✓ Различают варианты прямого и альтернативного (чередующегося) ранжирования [14, 18]. В первом варианте эксперт выбирает, например, лучшего работника, и присваивает ему ранг 1, затем лучшего из оставшихся с рангом 2 и так далее до конца списка оцениваемых. Во втором варианте при аналогичной задаче эксперт после выбора лучшего работника выбирает худшего, затем последовательно лучшего и худшего из оставшихся в списке и так далее, присваивая им соответствующие ранги.
- ✓ **Метод парных сравнений** некоторые исследователи также считают вариантом метода ранжирования [14], который характеризуется рядом существенных особенностей в том, что касается процедуры исследования. При парном сравнении эксперту предлагается выразить свои предпочтения при сравнении всех возможных пар исследуемых объектов, например, работников одной должностной группы, или определить их равенство. При этом упорядочивание

(ранжирование) объектов достигается без участия экспертов в процессе дальнейшей обработки данных.

- ✓ **Метод критических случаев** стоит особняком в данном списке, поскольку предполагает длительное наблюдение за работниками и фиксацию, например, их успешных и ошибочных решений, нарушений трудовой дисциплины и других действий, влияющих на количественные и качественные показатели работы предприятия или подразделения [18]. На практике его может применять руководитель или его доверенное лицо, т.е. он осуществляется единолично, что снижает объективность исследования. Также к его недостаткам относят длительность и сложность исследования, а также и трудность использования его результатов для сравнения (ранжирования) работников.

Стадии проведения экспертной оценки профессиональной успешности

1. Подбор группы экспертов для каждой из оцениваемых должностных групп:
 - 1.1. Предварительно определяются формальные критерии, касающиеся образования, квалификации и стажа работы на предприятии специалистов, приглашаемых в экспертную группу. В частности, эксперты должны обладать глубокими знаниями операций и процедур, осуществляемых оцениваемыми специалистами [16].
 - 1.2. Как правило, к этим критериям добавляются личностные характеристики, например, принципиальность, объективность и справедливость в оценках, а также независимость и критичность мышления [12].
 - 1.3. Крайне важно отношение эксперта к процедуре оценки, так как негативное или безразличное отношение приводит к формальному подходу и, в дальнейшем, к низкому качеству получаемой информации. При невозможности эксперту спокойно и серьезно выполнить свои функции, например, при его высокой занятости, необходимо перенести эту работу на другое время или, в крайнем случае, отказаться от сотрудничества с ним.
2. Обсуждение с экспертами особенностей деятельности оцениваемых должностных групп и определение необходимого и достаточного перечня оцениваемых профессионально важных качеств, формулирование задач для экспертной группы.
3. Выбор метода (или сочетания методов) экспертной оценки в соответствии с целью исследования.
4. Проведение пилотажного исследования с целью уточнения процедуры исследования и инструкции для экспертов.
5. Обучение (инструктаж) экспертов и проведение экспертной оценки.
6. Предварительная обработка результатов исследования для оценки достаточности числа и степени согласованности экспертных оценок по каждому из оцениваемых работников.
7. Проведение дополнительных исследований (при необходимости).
8. Формирование групп работников с различной выраженностью оцениваемого качества.

При использовании метода экспертного оценивания следует иметь в виду, что:

- 1) результаты экспертной оценки носят субъективный характер;
- 2) среди работников предприятий атомной отрасли,

особенно среди тех из них, кто управляет технологическими процессами, не существует людей, не умеющих работать или работающих в основном плохо, что уменьшает гетерогенность выборки [19].

Особенности статистической обработки результатов экспертного оценивания

Статистическая обработка результатов экспертного оценивания осуществляется методами статистики нечисловых данных, так как эксперты, как правило, имеют дело с объектами нецифровой природы, т.е. объектами, измеренными «в шкалах, отличных от привычной абсолютной шкалы, в которой результаты измерений – это числа в обычном смысле слова» [20, с. 8]. Подробное описание методов математико-статистической обработки результатов экспертного оценивания доступно в ряде монографий [4, 20–22].

Об обобщенном мнении экспертной группы, выраженном в баллах, обычно судят по среднему арифметическому значению или по медиане. Однако, если разброс мнений велик, то нахождение этих величин является формальной процедурой, не имеющей большого смысла [4]. В связи с этим, в практическом аспекте большое значение приобретают методы определения согласованности мнений экспертов. Далее приводятся суждения, основанные на личном опыте автора, полученном в работе с результатами экспертного оценивания профессиональной успешности персонала АЭС.

На начальном этапе оценки согласованности мнений экспертов полезно представить её в графическом виде. С.Д. Бешелев и Ф.Г. Гурвич рекомендовали изобразить оценки в виде многоугольника, где каждая вершина соответствует определенному эксперту, а линии, их соединяющие, символизируют коэффициенты парной ранговой корреляции [21]. Дополнительную ценную информацию в этом случае, по мнению автора, можно получить, разбив экспертную группу, например, на должностные подгруппы, либо на подгруппы с различным стажем работы, уровнем квалификации, принадлежностью к различным подразделениям и т.д. в зависимости от гипотезы исследователя. На рис. 1 приведен пример такой графики.

Из рисунка видно, что эксперты подгрупп А и С показали наиболее близкие оценки как внутри этих подгрупп, так и между ними. Оценки экспертов подгруппы В заметно отличаются от оценок членов других подгрупп, а мнение эксперта В-1 было настолько оригинальным, что выявлены отрицательные коэффициенты корреляции как с экспертом из той же (В-2) и из другой подгруппы (С-2). Если, например, эксперты подгруппы В будут иметь наименьший стаж, уровень квалификации или относиться к подразделению, наименее других связанному с объектом оценки, то исследователь может рассмотреть возможность исключения этой подгруппы из состава экспертов.

Если используется перекрестная (взаимная) экспертная оценка, то есть каждый специалист выступает экспертом и оценивает остальных, то при получении сомнительных итоговых результатов, имеет смысл отдавать предпочтение мнению тех экспертов, чей рейтинг значительно выше.

Также может оказаться полезным сравнение коэффициентов парной ранговой корреляции мнения каждого эксперта с усредненными значениями по всей экспертной группе и выделение тех из них, чьи коэффициенты оказались самыми низкими. По возможности желателен последующий анализ факторов, приведших к разногласиям таких экспертов с остальными, особенно в тех случаях, когда оцениваемые специалисты обладают

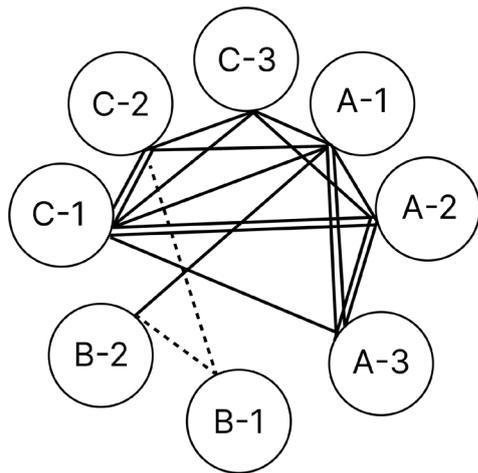


Рис. 1. Пример корреляционной плеяды, иллюстрирующей уровни сходства мнений экспертов, представляющих разные группы

Примечание:

Условные обозначения:

- средняя положительная связь, $0,5 \leq rs < 0,7$
- === сильная положительная связь, $rs \geq 0,7$
- средняя отрицательная связь, $0,5 \leq r < 0,7$

Fig. 1. An example of a correlation pleiad illustrating the similarity levels of experts' opinions who represent different groups

Note:

Legend:

- medium positive relationship, $0,5 \leq r < 0,7$
- === strong positive relationship, $r \geq 0,7$
- medium negative relationship, $0,5 \leq r < 0,7$

уникальными компетенциями, их немного и принимается решения об их дальнейшей карьере.

Представление об уровне расхождения мнений экспертов по отдельным оцениваемым факторам можно получить, рассчитав коэффициент вариации (стандартное отклонение, выраженное в процентах от среднего значения). Если его значения, не превышают 10 %, то расхождение принято считать незначительным, от 10 % до 20 % – средним.

С помощью коэффициента конкордации Кенделла судят о степени согласованности мнений экспертов «по нескольким объектам (факторам), оказывающим влияние на один конечный результат (качество)» [21, с. 135].

В случае, когда проводятся профессиографические исследования, например, имеющие целью выделить группы с различной профессиональной успешностью оцениваемых лиц, которые получили наибольший разброс во мнениях экспертов, бывает целесообразно исключить из дальнейшего рассмотрения, особенно когда статистического материала достаточно для дальнейшей математической обработки. При этом само по себе исследование индивидуально-личностных особенностей специалистов, получивших полярные оценки, их роли в коллективе и взаимоотношений с экспертами может представлять научный и практический интерес.

Опыт практического применения методов экспертной оценки профессиональной успешности

Опыт автора показывает, что выбор методов и процедуры экспертных оценок зависит от задач, объекта и условий проведения исследования. При этом часто наиболее адекватными целям построения математических моделей, позволяющих прогнозировать функциональную надежность работников, являются комбинации способов экспертной оценки, применяемых на различных этапах исследования.

Так, при оценке профессиональной успешности операторов блочных щитов управления (БЩУ) трех атомных электростанций были последовательно использованы балльный метод и ранжирование [23]. В качестве экспертов выступали другие операторы БЩУ различных специальностей, начальники смены блоков (НСБ), начальники смены станций и начальники смен цехов. Таким образом, был реализован 360-градусный метод, предполагающий, что сотрудника оценивают практически все специалисты, с которыми он взаимодействует в процессе работы. Тестовые опросы экспертов показали, что изолированное применение метода ранжирования для оценки успешности профессиональной деятельности является недостаточным. В этом случае эксперты были склонны выносить свои суждения, основываясь в большей степени на эмоциональном отношении к работнику, на наиболее ярких моментах в работе конкретного оператора (как в положительном, так и в отрицательном смысле) или на его отдельных качествах. Такой эмоциональный подход или фрагментарный анализ успешности деятельности коллег часто не позволял экспертам выносить взвешенное аргументированное суждение.

Для исправления ситуации экспертам было предложено на предварительном этапе с помощью балльного метода оценить профессиональные знания операторов БЩУ, их профессиональные навыки, способность работать в экстремальных ситуациях и коммуникативные способности (табл. 1) и только после этого приступать к ранжированию. Другими словами, экспертам предлагалось вначале осуществить декомпозицию образа «идеального» оператора БЩУ на составляющие его компоненты и соотнести с ними оцениваемых лиц, а затем произвести их целостную оценку на основании предварительного анализа. Список оцениваемых качеств выбирается исследователем в ходе предварительного анализа и зависит как от особенностей изучаемой профессии (должности), так и от целей исследования.

Таким образом, стадия непосредственного оценивания экспертами специалистов была разбита на два основных этапа: анализ и синтез.

Получив список должностной группы с рангами, исследователь не может судить о реальной «дистанции» между соседними специалистами в субъективной таблице о рангах эксперта. Поэтому на заключительном этапе оценивания полезно получить от него информацию о границах, которые разделяют группы, различающиеся по профессиональной успешности, например: 1) лучшие; 2) выше среднего уровня; 3) средние; 4) ниже среднего уровня; 5) худшие.

Дальнейший анализ психологических особенностей групп операторов БЩУ с различными уровнями профессиональной успешности позволил автору приблизиться к пониманию профессионально важных качеств необходимых для успешной работы на БЩУ АЭС и разработать решающие правила для прогнозирования успешности профессиональной деятельности операторов этой группы по результатам психодиагностического обследования. Экспертная оценка четырех узких профессиональных групп (НСБ, ведущие (старшие) операторы управления блоком, реактором и турбиной) проводилась отдельно, что позволило сформировать для ранжирования списки операторов, включавшие не более 20–25 чел.

Важными моментами исследования также являются:

1. Списки должностных групп формируются в алфавитном порядке, что позволяет эксперту быстро в них ориентироваться и показывает ему, что исходная очередность специалистов в списке не несет оценочного смысла.

Таблица 1

Пример опросного листа для оценки уровня профессиональной успешности персонала АЭС
An example of a questionnaire for assessing the level of professional success of NPP staff

Уважаемый эксперт, пожалуйста, оцените выраженность следующих качеств у Ваших коллег по 5-балльной шкале от 1 (минимум) до 5 (максимум):

Проф. знания – способность быстро и основательно усваивать техническую информацию и требования нормативных документов и использовать их в работе					
Проф. навыки – способность приобретать профессиональные навыки и умения и использовать их в работе					
«Характер» – выраженность тех черт характера, которые способствуют эффективному взаимодействию в коллективе и отсутствие тех, которые мешают этому					
Эмоциональная устойчивость – способность сохранять присутствие духа и ясный ум в сложных, опасных и непредвиденных обстоятельствах, в условиях дефицита времени					
1	2	3	4	5	6
Ранг	Фамилия И.О.	Проф. знания	Проф. навыки	«Характер»	Эмоциональная устойчивость
	Антонов А.А.				
	Борисов Б.Б.				
	Владимиров В.В.				
	Григорьев Г.Г.				
...	...				
	Харитонов Х.Х.				
	Юрьев Ю.Ю.				
	Яковлев Я.Я.				
Подразделение:			Дата:		

2. Экспертом оцениваются только те специалисты, с которыми у него есть достаточный опыт совместной работы, остальные вычеркиваются из списка.
3. Рекомендуются особое отношение к молодым специалистам, которые в силу небольшого стажа не могут равняться с более опытными во владении профессиональными навыками и умениями или в знании нормативных документов. В этих случаях эксперт оценивает в большей степени потенциал специалиста, основываясь на скорости и основательности овладения им необходимыми качествами.
4. В случаях, когда два специалиста в глазах эксперта абсолютно равны, он присваивает им одинаковый ранг, например, 7–8.

Как уже указывалось, среди операторов АЭС, получивших высшее техническое образование, прошедших медицинские комиссии, профессиональный психологический и психофизиологический отбор, дополнительную подготовку на рабочем месте и тренажерах, едва ли можно найти специалистов, совершенно не способных к выполнению профессиональных задач. Однако даже с учетом этого нам попадались единичные случаи, когда эксперты, будучи уверенными в том, что исследование имеет научные цели и за ним не последуют кадровые решения, практически единодушно отнесли некоторых операторов к группам «худшие» и «ниже среднего уровня», исходя из своей профессиональной системы координат.

Следует отметить, что чем больше объектов включено в список для ранжирования, тем большие трудности испытывают эксперты, что является фактором, ограни-

чивающим применение данного метода. Для преодоления этого недостатка иногда (если оценивается больше 25 чел.) бывает полезным использование метода парного сравнения работников (каждого с остальными из списка), который является более трудоемким и требует дополнительной обработки. Для этого целесообразно использование специальной программы для автоматизации процесса сравнений и ранжирования объектов. Этот метод, как и ранжирование, не дает представления о «дистанции» между оцениваемыми объектами, поэтому также предполагает дополнительную итерацию с экспертами для определения границ между качественно различающимися подгруппами. При этом следует иметь в виду, что границы эти, как правило, нечеткие, и сомнительные результаты могут быть либо отсеяны, либо подлежат уточнению в ходе дополнительной работы в зависимости от целей исследования.

Заключение

Многочисленные ситуации принятия решений, характеризующиеся отсутствием выработанных алгоритмов и однозначных объективных критериев, часто требуют привлечения экспертов. Разнообразие задач и условий экспертного оценивания предполагает применение различных способов их решения от неформального обмена мнениями и аргументами врачей во время медицинского консилиума до сложноорганизованного многошагового дельфийского метода, применяемого, в частности, с целью прогноза развития глобальных процессов.

В статье представлен взгляд автора на использование метода экспертного оценивания для решения задачи выделения среди квалифицированных специалистов группы, различающихся по уровню успешности профессиональной деятельности. В процессе работы автор пришел к выводу, что наиболее надежный результат может быть получен с помощью комбинации последовательно применяемых методов экспертного оценивания:

- балльная оценка профессионально важных качеств специалистов одной профессиональной (должностной) группы (этап анализа, который позволяет рассмотреть оцениваемое лицо с разных сторон, избежать огульного эмоционального суждения, основанного на единичном факте, например, на наиболее ярком эпизоде взаимодействия с ним);
- ранжирование специалистов по интегральному признаку профессиональной успешности (этап синтеза, который позволяет преодолеть тенденцию экспертов к выбору средних значений);
- разделение полученного ранжированного списка на подгруппы специалистов, обозначаемые как: 1) лучшие; 2) выше среднего уровня; 3) средние; 4) ниже среднего уровня; 5) худшие (этап классификации). Этап позволяет качественно описать в этом списке «дистанцию» между выделенными экспертом диапазонами.

Каждый из перечисленных подходов имеет свои сильные и слабые стороны. Их последовательное применение имело целью свести к минимуму недостатки этих методов и получить надежную экспертную оценку профессиональной надежности специалистов.

Практические рекомендации, предложенные в статье, основаны на личном опыте работы автора и его коллег в области психофизиологического обеспечения персонала атомной отрасли, который был успешно применен в процессе исследований, проводимых на АЭС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Анохин А.Н. Методы экспертных оценок: Учеб. пособие. Обнинск: ИАТЭ, 1996. 148 с.
2. Анохин А.Н., Острейковский В.А., Косицкий Т.А., Высокский В.Г. Экспертная оценка технического состояния устройства логического управления энергоблоков Калининской АЭС // 10 лет Калининской атомной электростанции: Сб. статей. Обнинск: ИАТЭ, 1994. С. 50-54 (Приложение к журналу «Ядерная энергетика. Известия вузов»).
3. Орлов А.И. Экспертные оценки: Учеб. пособие. М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2002. 31 с.
4. Орлов А.И. Организационно-экономическое моделирование: Учебник в 3 ч. Ч. 2: Экспертные оценки. М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2011. 486 с.
5. Панде П., Холп Л. Что такое «Шесть сигм»? Революционный метод управления качеством. М.: Альпина Бизнес Букс, 2004. 158 с.
6. Литвак Б.Г. Экспертные оценки и принятие решений. М.: ПП «Патент», 1996. 271 с.
7. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / Пер. с нем. СПб.: ООО «Диасофт ЮП», 2005. 608 с.
8. Григан А.М. Управленческая диагностика: теория и практика: Монография. Ростов-на-Дону: РСЭИ, 2009. 282 с.
9. Волкова В.Н., Денисов А.А. Методы организации сложных экспертиз: Учеб. пособие. СПб.: Политехнический ун-т, 2010. 128 с.
10. Ковалев В.В., Волкова О.Н. Анализ хозяйственной деятельности предприятия: Учебник. М.: ООО «ТК Велби», 2002. 424 с.
11. Dalkey N.C. The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion. The Rand Corporation, RM-5888-PR. Santa Monica, June 1969.
12. Анцупов А.Я., Ковалев В.В., Социально-психологическая оценка персонала: Учеб. пособие для студентов вузов. М.: Юнити-Дана, 2006. 303 с.
13. Дугина О. Метод центра оценки (Assesment center). Место оценки персонала в кадровой работе // Кадровый вестник. 2000. №2. С.54-60.
14. Магура М.И., Курбатова М.Б. Оценка работы персонала, подготовка и проведение аттестации. М.: Интел-Синтез, 2002. 176 с.
15. Седин В.И. Психологические критерии объективизации аттестационных характеристик командного состава ВМФ. СПб.: ВМИИ.2003 80 с.
16. Comer M.K., Seaver D.A., Stillwell W.G., Gaddy C.D. Generating Human Reliability Estimates Using Expert Judgment. Report, Vol.2. Appendices. General Physics Corporation and The Maxima Corporation. Maryland, 1984.
17. Спенсер-мл Л.М., Спенсер С.М. Компетенции на работе. М.: НРРО, 2005. 384 с.
18. Целуйкина Т.Г. Handbook по дисциплине «Психологические основы оценки персонала». М.: Московский финансово-промышленный университет «Синергия», 2016. 184 с.
19. Абрамова В.Н., Белехов В.В., Бельская Е.Г. и др. Психологические методы в работе с кадрами на АЭС. М.: Энергоатомиздат, 1988. 192 с.
20. Лукашин Ю.П., Рахлина Л.И. Современные направления статистического анализа взаимосвязей и зависимостей. М.: ИМЭМО РАН, 2012. 54 с.
21. Бешелев С.Д., Гурвич Ф.Г. Математико-статистические методы экспертных оценок. М.: Статистика, 1980. 263 с.
22. Экспертные оценки: Сб. статей / Под общ. ред. Б.Г.Литвака, Ю.Н.Тюрина. Серия «Вопросы кибернетики». М.: Науч. совет по комплекс. пробл. «Кибернетика», 1979. 199 с.
23. Косенков А.А. Психологические факторы профессиональной успешности операторов блочных щитов управления атомных электростанций // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т.10. № 4. С. 758-761.

REFERENCES

1. Anokhin A.N. *Metody Ekspertnykh Otzenok* = Methods of Peer Review. A Textbook. Obninsk, Obninskiy Institut Atomnoy Energetiki Publ., 1996. 148 p. (In Russ.).
2. Anokhin A.N., Ostreykovskiy V.A., Kositskiy T.A., Vysotskiy V.G. Expert Assessment of the Technical Condition of the Logical Control Device of the Kalininskaya NPP Power Units. *10 let Kalininskoy Atomnoy Elektrostantsii. Sbornik Statey* = 10 years of Kalinin Nuclear Power Plant. Obninsk, Obninskiy Institut Atomnoy Energetiki Publ., 1994. Pp. 50-54. Collection of Articles. Supplement to the Journal «Nuclear Energy. News of Universities» (In Rus.).
3. Orlov A.I. *Ekspertnyye Otsenki* = Expert Opinions. Textbook. Moscow, Moskovskiy Gosudarstvennyy Tekhnicheskii Universitet im. N.E.Baumana Publ., 2002. 31 p. (In Russ.).
4. Orlov A.I. *Organizatsionno-Ekonomicheskoye Modelirovaniye* = Organizational and Economic Modelling: A Textbook: in 3 parts. Part 2: Expert Opinions. Moscow, Moskovskiy Gosudarstvennyy Tekhnicheskii Universitet im. N.E.Baumana Publ., 2011. 486 p. (In Russ.).
5. Pande P., Kholp L. *Chto Takoye «Shest' Sigm»? Revolyutsionnyy Metod Upravleniya Kachestvom* = What Is Six Sigma? A Revolutionary Method of Quality Management. Moscow, Al'pina Biznes Buks Publ., 2004. 158 p. (In Russ.).
6. Litvak B.G. *Ekspertnyye Otsenki i Prinyatiye Resheniy* = Expert Judgment and Decision Making. Moscow, Patent Publ., 1996. 271 p. (In Russ.).
7. Byuyul' A., Tsefel' P. SPSS: *Iskusstvo Obrabotki Informatsii. Analiz Statisticheskikh Dannykh i Vosstanovleniye Skrytykh Zakonomernostey* = SPSS: the Art of Information Processing. Analysis of Statistical Data and Restoration of Hidden Patterns. Translated from German. St. Petersburg, DiaSoft UP Publ., 2005. 608 p. (In Russ.).
8. Grigan A.M. *Upravlencheskaya Diagnostika: Teoriya i Praktika* = Managerial Diagnostics: Theory and Practice: Monograph. Rostov-na-Donu, Rostovskiy Sotsial'no-Ekonomicheskii Institut Publ., 2009. 282 p. (In Russ.).
9. Volkova V.N., Denisov A.A. *Metody Organizatsii Slozhnykh Ekspertiz* = Methods of Organization of Complex Examinations. St. Petersburg, Politekh. Univ. Publ., 2010. 128 p. (In Russ.).
10. Kovalev V.V., Volkova O.N. *Analiz Khozyaystvennoy Deyatel'nosti Predpriyatiya* = Analysis of the Economic Activity of the Enterprise. Textbook. Moscow, TK Velbi Publ., 2007. 424 p. (In Russ.).
11. Dalkey N. C. The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion. The Rand Corporation, RM-5888-PR. Santa Monica, 1969 June.
12. Antsupov A.Ya., Kovalev V.V. *Sotsial'no-Psikhologicheskaya Otsenka Personala: Uchebnoye Posobiye dlya Studentov Vuzov* = Socio-Psychological Assessment of Personnel: Theory and Practice: A Textbook. Moscow, Yuniti-Dana Publ., 2018. 303 p. (In Russ.).
13. Dugina O. The Method of the Assessment Center. The Place of Personnel Evaluation in HR Work. *Kadrovyy Vestnik* = Personnel Bulletin. 2000;2:54-60 (In Russ.).
14. Magura M.I., Kurbatova M.B. *Otsenka Raboty Personala, Podgotovka i Provedeniye Attestatsii* = Personnel Works Estimating. Certification Preparation and Realization. Moscow, Intel-Sintez Publ., 2002. 176 p. (In Russ.).
15. Sedin V.I. *Psikhologicheskiye kriterii ob'yektivizatsii attestatsionnykh kharakteristik komandnogo sostava VMF SPb.: VMII. 2003 80 s* = Psychological Criteria for Objectifying of Attestation Characteristics of the Command Personnel of the Navy. St. Petersburg, Voyenno-Morskoy Inzhenernyy Institut Publ., 2003. 80 p. (In Russ.).
16. Comer M.K., Seaver D.A., Stillwell W.G., Gaddy C.D. Generating Human Reliability Estimates Using Expert Judgment. Report. 2. Appendices. General Physics Corporation and The Maxima Corporation. Maryland, 1984.

17. Spencer Jr.L.M., Spencer S.M. *Kompetentsii na Rabote* = Competencies at Work. Moscow, HIPPO Publ., 2005. 384 p. (In Russ.).
18. Tseluykina T.G. Handbook po Distipline «Psikhologicheskiye Osnovy Otsenki Personal» = Handbook on the Subject “Psychological Foundations of Personnel Assessment”. Moscow, Sinergiya, 2016. 184 p. (In Russ.).
19. Abramova V.N., Belekhov V.V, Bel’skaya Ye.G., et al. *Psikhologicheskiye Metody v Rabote s Kadrami na AES* = Psychological Methods in Working with Key Personnel at Nuclear Power Plants. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1988.192 p. (In Russ.).
20. Lukashin YU.P., Rakhlina L.I. *Sovremennyye Napravleniya Statisticheskogo Analiza Vzaimosvyazey i Zavisimostey* = Modern Trends in Statistical Analysis of the Linkages and Dependencies. Moscow, IMEMO RAN Publ., 2012. 54 p. (In Russ.).
21. Beshelev S.D., Gurvich F.G. *Matematiko-Statisticheskiye Metody Ekspertnykh Otsenok* = Mathematical and Statistical Methods of Expert Judgment. Moscow, Statistika Publ., 1980. 263 p. (In Russ.).
22. *Ekspertnyye Otsenki* = Expert Assessments. Collection of articles. Ed. B.G. Litvak, Yu.N. Tyurin. The series “Questions of Cybernetics”. Moscow, Cybernetics Publ., 1979. 199 p. (In Russ.).
23. Kosenkov A.A. Psychological Factors of Professional Success of Nuclear Power Plant Main Control Room Operators. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal* = Saratov Scientific Medical Journal. 2014;10;1:758-761 (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с одним участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

И.Е. Андрианова, Л.М. Рождественский, И.Л. Ефимова

НА СЕМИПАЛАТИНСКОМ ПОЛИГОНЕ. ВОСПОМИНАНИЯ ОЧЕВИДЦЕВ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ВЗРЫВА ПЕРВОЙ СОВЕТСКОЙ АТОМНОЙ БОМБЫ)

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

Контактное лицо: Ирина Леонидовна Ефимова, e-mail: irina19031@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

29 августа 1949 г., ровно 75 лет назад на Семипалатинском полигоне, проведено первое испытание советской атомной бомбы. Для проведения исследований на полигон завезли более полутора тысяч животных, сотрудники Института биофизики МЗ СССР под руководством Б.М. Исаева предоставили аппаратуру для проведения радиационной разведки на земле, в районе взрыва, для авиационной разведки и дозиметрического контроля облучения участников испытаний.

В последующие годы более 300 учёных разных лабораторий Института биофизики выезжали на полигон. В полевых условиях проводили медико-биологические исследования на крупных и мелких лабораторных животных, изучали течение острой лучевой болезни при воздействии радиации в разных дозах и эффективность применяемых противолучевых средств. В период проведения испытаний созданы новые отрасли медицинской науки: радиационная патология, клиническая и полевая дозиметрия, токсикология радиоактивных продуктов деления, радиационная гигиена, радиационная эпидемиология.

Именно в этот период были разработаны оригинальные, современные противолучевые средства различного назначения: РС-10 и его аналог РС-11, продигиозан (средства раннего лечения), В-190 (радиопротектор экстренного действия), гемосорбция (метод детоксикации), а также схема комплексной терапии и средства борьбы с ранними проявлениями первичной реакции на облучение. Одним из важных этапов исследований в те годы, наряду с доклиническим изучением, являлась оценка эффективности новых лекарственных средств в условиях, моделирующих лучевые поражения при ядерном взрыве. Такие крупномасштабные испытания проводились на Семипалатинском полигоне.

Ключевые слова: атомные взрывы, дозиметрия, полигон, медико-биологические исследования, противолучевые препараты, радиационная безопасность, виварий, поражающие факторы

Для цитирования: Андрианова И.Е., Рождественский Л.М., Ефимова И.Л. На Семипалатинском полигоне. Воспоминания очевидцев (к 75-летию со дня взрыва первой советской атомной бомбы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 27–32. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-27-32

I.E. Andrianova, L.M. Rozhdestvensky, I.L. Efimova

At the Semipalatinsk Training Ground. Eyewitness Accounts (on the 75th Anniversary of the Explosion of the First Soviet Atomic Bomb)

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

Contact person: Irina Efimova, e-mail: irina19031@yandex.ru

ABSTRACT

On August 29, 1949, exactly 75 years ago, the first test of the Soviet atomic bomb was conducted at the Semipalatinsk test site. More than one and a half thousand animals were brought to the landfill to conduct research, employees of the Institute of Biophysics of the Ministry of Health of the USSR under the leadership of B.M. Isaev provided equipment for conducting radiation reconnaissance on the ground, in the explosion area, for aviation reconnaissance and dosimetric control of irradiation of test participants.

In the following years, more than 300 scientists from different laboratories of the Institute of Biophysics visited the landfill. In the field, medical and biological studies were conducted on large and small laboratory animals, the course of acute radiation sickness was studied when exposed to radiation in various doses and the effectiveness of anti-radiation agents used. During the testing period, new sections of medical science were created: radiation pathology, clinical and field dosimetry, toxicology of radioactive fission products, radiation hygiene, radiation epidemiology.

It was during this period that original, modern anti-radiation agents for various purposes were developed: RS-10 and its analogue RS-11, prodigiozan (early treatment agents), B-190 (emergency radioprotector), hemosorption (detoxification method), as well as a scheme of complex therapy and means to combat early manifestations of the primary reaction to radiation exposure. One of the important stages of research in those years, along with preclinical studies, was the evaluation of the effectiveness of new drugs in conditions simulating radiation damage in a nuclear explosion. Such large-scale tests were conducted at the Semipalatinsk test site.

Keywords: nuclear explosion, dosimetry, landfill, biomedical research, anti-radiation drugs, radiation safety, vivarium, damaging factors

For citation: Andrianova IE, Rozhdestvensky LM, Efimova IL At the Semipalatinsk Training Ground. Eyewitness Accounts (on the 75th Anniversary of the Explosion of the First Soviet Atomic Bomb). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):27–32. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-27-32

Семипалатинский ядерный полигон был создан по решению Совета Министров СССР от 21 августа 1947 г. Подобную локацию выбрали не случайно: в районе пустынной степи в радиусе до 100 км отсутствовали населенные пункты, а территория отличалась крайне низкой плотностью населения. В пригороде Семипалатинска располагался аэродром, которым мог пользоваться полигон. При участии 15 тыс. строителей полигон, представлявший собой настоящий город, построили за два года. Центральной его частью стало опытное поле, в центре которого возвели стальную башню высотой 37 м: именно на нее и положили для подрыва первое ядерное устройство РДС-1. Для проведения исследований на полигон завезли более полутора тысяч животных, сотрудники Института биофизики МЗ СССР под руководством проф. Б.М. Исаева предоставили аппаратуру для проведения радиационной разведки на земле, в районе взрыва, для авиационной разведки и дозиметрического контроля облучения участников испытаний.

«Создать новую аппаратуру в сжатые сроки подготовки полигона к испытанию было немыслимо. Оставалось одно, приспособить к работе в полевых условиях уже имевшиеся лабораторные образцы и макеты. Для радиационной разведки района взрыва помимо оборудованных танков, впереди которых на штангах были выставлены измерительные датчики, было и несколько автомашин. Для авиационной разведки дозиметры и рентгенометры размещались на обычном транспортном самолёте. А проверка сверхнормативной дозы облучения, полученной участниками испытаний, производилась с помощью индивидуальных фотокассет. Используемая в опыте аппаратура позволяла провести оптические наблюдения и измерения теплового потока, параметров ударной волны, характеристик нейтронного и гамма-излучений, определить уровень радиоактивного загрязнения местности в районе взрыва и вдоль следа облака взрыва, изучить воздействие поражающих факторов ядерного взрыва на биологические объекты» [1].

29 августа 1949 г. в 6.40 утра на Семипалатинском полигоне испытали первую в СССР атомную бомбу РДС-1 мощностью 22,4 килотонн. Через 40 мин в эпицентр взрыва на двух танках со специальной свинцовой защитой для сбора дозиметрической информации направились А.И. Бурназян и сотрудники Института биофизики М.И. Шальнов и К.С. Калугин. В зоне взрыва, они увидели страшную картину: искореженная техника, обожжённые животные и птицы, раскалённые дозиметры, показывающие огромные дозы радиации. «Фантастической реальностью» назвал увиденное А.И. Бурназян: «В испепеляющем свете мы увидели, как ударная волна разбрасывает и слизывает с неба облака над местом ядерного взрыва. Танки подбросило, как пёрышки. Я только сейчас осознал, что нам предстоит побывать «у чёрта в пекле». Спасибо «Бороде» за то, что разрешил подбить танки свинцом. В это время М.И. Шальнов успел восстановить повреждённую камеру, и была дана команда «по коням». Мы заняли свои места у перископов и включили дозиметрические приборы. Мы надели противогазы, чтобы не надыхаться радиоактивной пылью, и включили максимальную скорость. Я заметил, как чуть не из-под гусениц пытались взлететь большие птицы-орланы. Это им не удалось сделать, так как перья у них были опалены. Судя по движениям, они к тому же были ослеплены.

Перед нами предстала картина разрушений. Стальная башня, на которой была водружена бомба, исчезла вместе с бетонным основанием. Металл испарился, диспергировался. На месте башни зияла громадная воронка.

Жёлтый песок вокруг спёкся, остекленел и жутко скрипел под гусеницами танка. Оплавленные комки мелкой шрапнелью разлетались во все стороны и «светились» альфа, бета, и гамма-лучами. Сброшенный с рельсов паровоз валялся вверх колёсами далеко от железнодорожных путей. Стальные фермы моста были свёрнуты в бараний рог.

Собрав за короткое время нужную информацию и взяв пробы грунта, «танкисты» возвращались из разрушенного города по главной «автостраде», на которую вскоре выехали машины председателя Госкомиссии по испытаниям, представители Верховного командования Советской Армии и руководители правительства» [2].

Для изучения воздействия поражающих факторов ядерного взрыва на живые организмы, личный состав и население на Семипалатинском полигоне организовали медико-биологическое направление исследований, просуществовавшее вплоть до расформирования полигона. В сравнительно короткие сроки сформировали лаборатории, клинику, виварий, оснащённые современным по тому времени оборудованием.

Все требования к мероприятиям по обеспечению общей и радиационной безопасности участников ядерных испытаний и населения разрабатывались под руководством 3-его Главного управления при МЗ СССР. Отдел № 2 под руководством заместителя начальника 3-го Главного управления В.Н. Правецкого координировал научные исследования медико-биологического и радиационно-гигиенического направления и следил за безопасным проведением испытаний.

В районах радиоактивного загрязнения в течение ряда лет работали совместные комплексные экспедиции Минздрава СССР и Минобороны СССР, специалисты которых вели систематическое наблюдение за состоянием здоровья проживающего в этих районах населения. Следует отметить, что за весь период проведения ядерных испытаний не было выявлено ни одного случая возникновения хронической или острой лучевой болезни [3].

Активное участие в испытаниях на Семипалатинском полигоне принимали сотрудники Института биофизики МЗ СССР. В начале 1970-х гг. директор Института биофизики Л.А. Ильин пригласил на работу военных медиков, специалистов в области радиационной безопасности, работавших на Семипалатинском полигоне: В.Г. Рядова, И.Я. Василенко, К.И. Гордеева.

К.И. Гордеев с 1951 г. возглавлял службу радиационной безопасности Семипалатинского полигона. В 1970-м, после увольнения из рядов Вооружённых Сил, заведовал проблемной лабораторией Института биофизики, в 1980-м – заместитель директора по научной работе. С приходом Константина Ивановича в институт исследования по профилю ядерных взрывов приобрели новую форму. Если раньше на испытания приезжал один – два представителя института, то теперь высаживались целые десанты сотрудников лаборатории К.И. Гордеева и приданных ему сотрудников других подразделений, возглавляемых бывшими офицерами медико-биологического отдела Полигона И.Я. Василенко и В.Г. Рядовым. Учёные под руководством И.Я. Василенко выполняли уникальные исследования по оценке сопутствующих факторов различных видов ядерных взрывов, защитных свойств полевых фортификационных сооружений и боевой техники, рассчитывали допустимые уровни радиоактивного загрязнения продуктов питания и окружающей среды.

Из воспоминаний В.Н. Яценко: «Заведующим лабораторией, в которую я попал, был назначен Константин



Рис. 1. Сотрудники Института биофизики на Семипалатинском полигоне (слева направо: 1 ряд: С.В. Романова, ..., Е.М. Ласточкина, Н.А. Назарова, О.В. Смирнова, О.А. Добрынина, Т.А. Насонова, 2 ряд: Ю.Н. Филимонов, В.М. Овсянников, А.Ю. Григорьев, С.Н. Колычев, П.А. Власов, В.С. Каширин). 1983 г.

Fig. 1. Employees of the Institute of Biophysics at the Semipalatinsk test site (from left to right: 1st row: S.V. Romanova, ..., E.M. Lastochkina, N.A. Nazarova, O.V. Smirnova, O.A. Dobrynina, T.A. Nasonova, 2nd row: Yu.N. Filimonov, V.M. Ovsyannikov, A.Y. Grigoriev, S.N. Kolychev, P.A. Vlasov, V.S. Kashirin). 1983

Иванович Гордеев, бывший начальник службы радиационной безопасности Семипалатинского полигона № 2 МО СССР. Он с блеском защитил кандидатскую диссертацию в Ученом совете Института биофизики, и ему предложили доработать и представить её на защиту как докторскую диссертацию, что и было сделано. Пока он дорабатывал диссертацию, нашу лабораторию формировал бывший подполковник В.Г. Рядов. Он тоже перешел на работу в наш институт с полигона, но немного раньше К.И. Гордеева. Более душевного и в высшей степени порядочного человека я не встречал в жизни. Для него не было плохих людей, он к каждому имел подход. И с ним же мы выехали в первую командировку на полигон.

Здесь я окупился в новую проблему, связанную с ядерными взрывами. На полигоне проводились испытания не только для изучения поражающих факторов ядерных взрывов, определения основных характеристик заряда и проверки правильности теоретических расчетов, но и для подтверждения полной пригодности боезапаса при необходимости его применения в случае возникновения чрезвычайных ситуаций.

Этому способствовала и программа мирных ядерных взрывов, в результате выполнения которой дополнительно создавалась большая экономическая польза для страны. Программа включала: проведение ядерных взрывов сейсмозондирования для исследования полезных ископаемых; камуфлетных ядерных взрывов для создания полостей хранения газоконденсата, тушения газовых фонтанов, экскавационных ядерных взрывов с выбросом грунта с целью создания канала, вскрышных работ на месторождениях» [4].

Более 300 учёных разных лабораторий ИБФ выезжали на полигон. В полевых условиях проводили медико-биологические исследования на крупных и мелких лабораторных животных, изучали течение острой лучевой болезни при воздействии радиации в разных дозах и эффективность применяемых противолучевых средств. В период проведения испытаний созданы новые отрасли медицинской науки: радиационная патология, клиническая и полевая дозиметрия, токсикология радиоактивных продуктов деления, радиационная гигиена, радиационная эпидемиология.

Из воспоминаний Р.В. Петрова: «Главный городок Семипалатинского полигона был небольшой, не более полутора километров вдоль берега Иртыша. Пять минут пешком от общежития до столовой в Клубе офицеров и 15 минут до так называемого пункта «Ш» – нехитрого научно-исследовательского комплекса из 5–6 двухэтажных зданий с минимально необходимой дозиметрической аппаратурой, термостатами, центрифугами, микроскопами и прочей лабораторной утварью.

У Володи Рогозкина была задача испытать разработанные радиопротекторы – лекарственные вещества, предотвращающие или смягчающие развитие лучевой болезни. За какой срок до взрыва их нужно вводить, чтобы получить эффект. Задача Жени Романцева – изучение биохимических сдвигов в организме во время лучевой болезни.

Мы, биологи и медики, пожалуй, не ощущали себя причастными к великой миссии создания ядерного щита Родины, который потом оказался надёжным щитом нашего строя. Мы скорее ощущали себя первопроходцами поисков предупреждения и лечения лучевых пораже-



Рис. 2. Лаборант Лахина обследует собак в виварии Семипалатинского полигона. 1973 г.

Fig. 2. Laboratory assistant Lakhina examines dogs in the vivarium of the Semipalatinsk landfill. 1973

ний, лечения инфекций на фоне лучевой болезни и пр. Всё, что мы выясняли, узнавали в научном плане, было впервые в мире. Опасность придавала особый вкус. Радиационное гусарство почиталось за высший пилотаж. Получаемые результаты тут же рождали новые идеи. Вернувшись в свои московские лаборатории, мы проверяли их уже в чистых условиях с рентгеновским или гамма-облучением» [5].

Особую актуальность и значимость эти исследования приобрели в период 60-80-х гг. прошлого столетия в связи с расширением сферы применения атомной энергии в различных целях, что создавало угрозу возникновения радиационных аварий и, как следствие, опасность облучения лиц, вовлеченных в зону ядерного загрязнения. Именно в этот период были разработаны оригинальные противолучевые средства различного назначения: РС-10 и его аналог РС-11, продигиозан (средства раннего лечения), Б-190 (радиопротектор экстренного действия), гемосорбция (метод детоксикации), а также схема комплексной терапии и средства борьбы с ранними проявлениями первичной реакции на облучение.

Важное место среди противолучевых средств занимает РС-10 на основе хитозана. Это был первый препарат, обладающий невероятно высокой эффективностью при введении как до, так и после облучения в абсолютно летальных дозах. Идея его создания принадлежала известному химику, руководителю токсикологической лабораторией Института биофизики Б.П. Белоусову.

Одним из этапов исследований в те годы, наряду с доклиническим изучением, являлась оценка эффективности новых лекарственных средств в условиях, моделирующих лучевые поражения при ядерном взрыве. Такие испытания проводились на Семипалатинском полигоне. В этих грандиозных по масштабу и поставленным задачам экспедициях принимали участие сотрудники не

только Института биофизики, но и других организаций. Выезжали большими коллективами. На местах формировались группы из представителей полигона и всех организаций-участников.

Подготовительные работы по обследованию животных и составлению равноценных экспериментальных групп осуществлялись на территории военного городка. За несколько дней до момента испытаний перебазировались на полигон. При работах в зоне особого риска использовались простейшие средства индивидуальной защиты: респираторы или маски, халат, косынка (шапочка), бахилы, фартук, перчатки. Показатели индивидуальных дозиметров неизвестны. На всех этапах проведения экспериментов задействованные службы и исполнители работали четко и слаженно, возникающие вопросы решались оперативно.

До начала опыта его участникам выделялась площадка, на которой размещались экспериментальные животные с точными координатами их расстояния до самого взрывного устройства. Всем животным, кроме контрольных, до или после облучения вводили испытуемый препарат. После этого сотрудники перемещались на заранее определённую относительно безопасную позицию.

Из воспоминаний Л.М. Рождественского: «Это было лето 1962 г. После взрыва ждали часа полтора-два, пока доза остаточного облучения (за счет короткоживущих радиоактивных продуктов распада) снизится до приемлемого уровня. После этого события развивались так. Наша машина наряду с другими подъехала к площадке. Мы с водителем, защищенные только специальными респираторными устройствами с фильтрами против радиоактивных частиц в воздухе, выскочили из машины. Надо сказать, что дышать через эти респираторы приходилось с напряжением, как в противогазе, что накладывалось на общее состояние волнения и особенно необходимость дальнейшей работы, интенсивную скорость которой диктовали сами условия (все-таки какой-то повышенный уровень радиации оставался). Роли распределялись так: я откреплял собаку от штыря и буквально кидал в кузов, где водитель ее принимал и прикреплял к соответствующему устройству. Общее число собак, пришедших на машину, сейчас уже точно не вспомню, но приблизительно оно находилось в пределах 6–8. После этого уставшие и малость задыхающиеся мы нырнули в кабину и «дали деру».

Затем была длительная работа по наблюдению за состоянием животных и оценке разных параметров их состояния, прежде всего, конечно, состояния крови. Ну и как итог оценка доли выживших собак к 45 сут после облучения» [6].

В целом, это первое и последующие комиссионные испытания РС-10, прошли успешно. И до сих пор он остаётся уникальным по своей эффективности средством, послужившим началом развития исследований противолучевых свойств высокомолекулярных соединений. Помимо РС-10, в разные годы такой проверке подверглись и перечисленные выше противорадиационные средства различного назначения, в которой подтвердилась их эффективность.

Спасённых животных перевозили в Институт, где за ними долгие годы продолжалось наблюдение и медицинское обследование, позволившие получить объективные данные об отдалённых последствиях лучевого воздействия в абсолютно летальных дозах.

Чем больше лет отделяет нас от проводившихся испытаний, тем ярче и острее воспринимаются эти картины ужасающей разрушительной мощи ядерного оружия и особенно люди, посвятившие всю свою жизнь поиску



Рис. 3. Сотрудники лаборатории экспериментальной терапии и профилактики лучевых поражений (в 1 ряду, в центре – заведующий лабораторией В.Д. Рогозкин). 1974 г.

Fig. 3. Employees of the laboratory of experimental therapy and prevention of radiation injuries (in the 1st row, in the center – head of the laboratory V.D. Rogozkin). 1974

и разработке специальных медицинских средств профилактики и лечения последствий радиационного воздействия на человека. Среди них, непосредственных участников тех событий, не только видные отечественные учёные, специалисты радиобиологи, но и медицинские лаборанты, техники, препараты. Их очень много. Всех перечислить невозможно, огромная им благодарность за мужество, бесценный труд и память добрая навсегда.

Несмотря на довольно серьезные бытовые неудобства, особенно в полевых условиях, большой объем трудоемких работ и исследований, отношения между сотрудниками были доброжелательными, сохранившимися впоследствии на долгие годы. Оставалось и время на досуг. В свободные часы играли в волейбол, некоторые ходили на рыбалку, плавали в стремительных водах Иртыша, вечерами ходили на танцы, смотрели кинофильмы в местном Доме культуры.

Работа на полигоне, иногда приходилось ждать неделями начала эксперимента. Молодые люди проводили время за беседами, иногда пели под гитару песни на стихи М.И. Шальнова. Михаил Иванович, участник многих испытаний на Семипалатинском полигоне и Новой Земле, называл Семипалатинский полигон «Страной Лимонией», потому что дома, в которых жили учёные, были жёлтого цвета. Поэт и художник, Михаил Иванович, написал такие стихи:

И мы приехали в страну Лимионию,
где держат власть военные чины.
А мы без звания, в сухозаконии,
и воздержанье жить обречены.
Нам авансы хилые вручили –
по 13 рупий на харчи.

Чтоб зубов от скуки не точили
на красавиц местных москвичи.

Однажды перед одним из натурных испытаний, запланированных на зимнее время, в Казахстане грянули сильные морозы, и эксперимент пришлось на некоторое время отложить. Тут же М.И. Шальнов сложил по этому поводу такие вирши:

Граждане, умерьте зубоскальство,
Воспоём столичное начальство,
Сложим звонкие терцины
Генералу медицины, атаману нашего труда!
Мы по приказанью атамана
Прибыли, конечно, слишком рано,
И, собравшись в две недели,
Не приблизились мы к цели.
Ждём, когда ослабнут холода.
Дуемся в очки и преферансы,
Вдрызг продуться есть большие шансы.
И волна энтузиазма
Растеклась, как протоплазма
По снегам без всякого следа.

С 1989 г. кардинально меняется международная и политическая обстановка в стране, количество испытаний на полигоне сокращается, а последний взрыв был проведен 19 октября 1989 г. Чуть позже Казахстан обрел независимость и было принято историческое решение: 29 августа 1991 г. указом первого президента Нурсултана Назарбаева Семипалатинский полигон был закрыт. Но результаты научных экспериментов, проверенных на полигоне, оставались востребованными ещё долгие годы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шальнова Г.А. Было такое чудо Институт биофизики. М., 2015. 267 с.
2. Бурназян А.И. Фантастическая реальность // Вестник Российской академии наук. 1993. №63. С.248.
3. Обеспечение радиационной безопасности при испытаниях ядерного оружия. Федеральному управлению «Медбиоэкстрем» – 50 лет. М., 1997. С.3.
4. Яценко В.Н. Мифические истории. М., 2022. 184 с.
5. Петров Р.В. На ядерном полигоне. 55 лет служения медицинской науке и практике. М., 2001. 238 с.
6. Воспоминания Л.М. Рождественского / Фонд музея ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

REFERENCES

1. Shalnova G.A. *Bylo Takoye Chudo Institut Biofiziki* = There was Such a Miracle. Institute of Biophysics. Moscow Publ., 2015. 267 p. (In Russ.).
2. Burnazyan A.I. Fantastic Reality. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 1993;63:248 (In Russ.).
3. *Obespecheniye Radiatsionnoy Bezopasnosti pri Ispytaniyakh Yadernogo Oruzhiya. Federal'nomu Upravleniyu «Medbioekstrem» – 50 Let* = Ensuring Radiation Safety during Nuclear Weapons Tests. Federal Office “Medbioextrem” – 50 years. Moscow Publ., 1997. P.3 (In Russ.).
4. Yatsenko V.N. *Mificheskiye Istorii* = Mythical Stories. Moscow Publ., 2022. 184 p. (In Russ.).
5. Petrov R.V. *Na Yadernom Poligone. 55 Let Sluzheniya Meditsinskoj Nauke i Praktike* = At the Nuclear Test Site. 55 years of Service to Medical Science and Practice. Moscow Publ., 2001. 238 p. (In Russ.).
6. *Vospominaniya L.M. Rozhdestvenskogo* = Memories of L.M. Rozhdestvensky / Museum Fund of the FMBC named after A.I. Burnazyan (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: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

А.В. Аксененко, А.С. Самойлов, О.В. Паринов, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, А.А. Завьялов,
Г.Э. Зимников, С.Г. Колядин, Ю.Г. Трофименко, Н.Г. Степанянц, Г.А. Баксиян, Д.Н. Астахов, М.Ш. Зугумова

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО МЕСТНОГО ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ КИСТИ МЕТОДОМ ПЕРЕСАДКИ ПАЛЬЦА СТОПЫ НА КИСТЬ

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

Контактное лицо: Аркадий Владимирович Аксененко, e-mail: micsurg@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Ознакомить широкий круг специалистов с редкой методикой реконструктивно-пластической хирургии, впервые примененной при местном лучевом поражении (МЛП).

Материал и методы: Клинический анализ историй болезни пациента с МЛП кисти тяжелой степени. Представлены результаты первой для отечественной медицины аутотрансплантации 2-го пальца стопы в позицию III пальца правой кисти для восстановления функции захвата при МЛП тяжелой степени.

Результаты: Пациент Л. 38 лет, поступил в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в 2010 г. для лечения отдаленных последствий МЛП тяжелой степени правой кисти, полученного в результате контакта с источником гамма-излучения (¹⁹²Ir) в 2008 г. В период с 2010 по 2018 гг. пациент подвергался повторным хирургическим, в том числе реконструктивно-пластическим операциям, которые позволили добиться заживления постоянно рецидивирующих поздних лучевых язв. Однако многократные некрэктомии, экзартикуляции, ампутации пальцев и резекции фаланг привели к формированию функционально неполноценной кисти и стойкой нетрудоспособности больного.

В 2018 г. пациент поступил в клинику для проведения реконструктивной операции по восстановлению функции захвата кисти – микрохирургической пересадки 2-го пальца стопы в позицию III пальца кисти. В результате проведенного лечения была восстановлена функция захвата предметов правой кистью, в значительной степени восстановлена трудоспособность больного.

Выводы: Полученные отдаленные функциональные и эстетические результаты позволяют считать примененный способ реконструкции беспалой кисти путем аутотрансплантации пальца стопы с наложением микрососудистых анастомозов оптимальным. Целесообразно более широко использовать этот вид хирургического лечения для реабилитации больных с МЛП кисти тяжелой и крайне тяжелой степени.

Ключевые слова: местное лучевое поражение, кисть руки, реконструктивно-пластическая хирургия, палец стопы, ауто-трансплантация

Для цитирования: Аксененко А.В., Самойлов А.С., Паринов О.В., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Завьялов А.А., Зимников Г.Э., Колядин С.Г., Трофименко Ю.Г., Степанянц Н.Г., Баксиян Г.А., Астахов Д.Н., Зугумова М.Ш. Успешное лечение и реабилитация профессионального местного лучевого поражения кисти методом пересадки пальца стопы на кисть // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 33–37. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-33-37

A.V. Aksenenko, A.S. Samoilov, O.V. Parinov, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, A.A. Zavialov, G.E. Zimnikov,
S.G. Kolyadin, Yu.G. Trofimenko, N.G. Stepanyanc, G.A. Baksiiyan, D.N. Astahov, M.Sh. Zugumova

Treatment and Rehabilitation of Professional Local Radiation Injury of the Hand, Using the Method of Transplanting the Toe to the Hand

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

ABSTRACT

Purpose: To introduce a wide range of specialists with the technique of reconstructive plastic surgery, which was first used in local radiation injury (LRI).

Material and methods: clinical analysis of the case histories of the severe LRI of the hand. The report describes the results of the first autotransplantation of the II toe in the position of the right hand III finger for the restoration of grip function in LRI.

Results: Patient L., 38 years old, was admitted to the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center in 2010 for the treatment of late consequences of severe LRI of the right hand resulting from contact with a gamma radiation source (Ir 192) in 2008. In the period from 2010 to 2018, the patient underwent repeated surgical operations, including reconstructive plastic surgery, which made it possible to achieve healing of constantly recurring late radiation ulcers. However, multiple necrectomies, exarticulations, finger amputations and resections of the phalanges led to the formation of a functionally defective hand and persistent disability of the patient. In 2018, the patient was admitted to the clinic for reconstructive surgery to restore the function of hand grip - microsurgical transplantation of the II toe into the position of the III finger of the hand. As a result of the treatment, the function of grabbing objects with the right hand was restored, and the patient's ability to work was largely restored.

Conclusions: The obtained long-term functional and aesthetic results allow us to consider the applied method of fingerless hand reconstruction by autotransplantation of the toe with the imposition of microvascular anastomoses optimal. It is advisable to use this type of surgical treatment more widely for the rehabilitation of patients with severe and extremely severe hand LRI.

Keywords: local radiation injury, hand, reconstructive plastic surgery, toe, autotransplantation



Рис. 1. Общий вид правой кисти перед оперативным вмешательством
Fig. 1. General view of the right hand before surgery

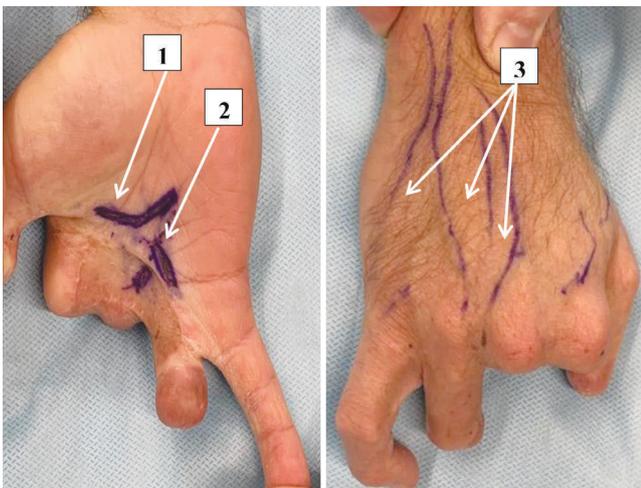


Рис. 2. Предоперационная разметка артериальных дуг (1-глубокая артериальная дуга, 2-поверхностная артериальная дуга) на ладонной поверхности и венозных сосудов (3) на тыльной поверхности кисти
Fig. 2. Preoperative marking of arterial arches (1-deep arterial arch, 2-superficial arterial arch) on the palmar surface and venous vessels (3) on the back surface of the hand

В соответствии с линиями предоперационной разметки (рис. 3), клиновидными разрезами по тыльной и подошвенной поверхности, выполнено рассечение кожи и подкожножировой клетчатки. По тылу стопы фигурным разрезом выполнено рассечение кожи и подкожножировой клетчатки в проекции а. *dorsalis pedis*. В первом межпальцевом промежутке выполнена мобилизация подкожных вен в проекции II пальца в количестве двух штук. Также выделен чувствительный нерв по тыльной поверхности стопы, идущий ко II пальцу. С целью мобилизации а. *dorsalis pedis* выполнено пересечение короткого разгибателя пальцев. Осуществлен доступ и визуализирована а. *dorsalis pedis* и ее ветвь. Взята на держалку. Острым путем пересечена метадорзальная связка, фиксирующая I палец к II и II палец – к III. III и I палец разведены марлевыми держалками, осуществлен доступ к сухожилию сгибателя II пальца и взята на держалку, вытянут из раны и пересечен. На тыльной поверхности выделены из раны и пересечены длинные и короткие разгибатели II пальца. Рассечены мягкие ткани в дистальной трети над II плюсневой костью, межкостные мышцы мобилизованы и отведены в сторону. С помощью осциляторной пилы пересечена II плюсневая кость.

Лоскут 2-го пальца стопы отделен от мягких тканей стопы с сохраненным артериальным кровообращением. Контроль гемостаза. С помощью нити Пролен 0 выполнен

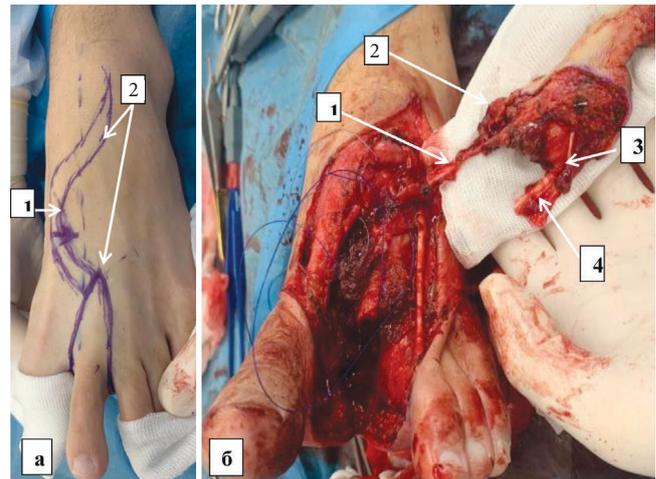


Рис. 3 (а) Предоперационная разметка подъема лоскута 2-го пальца стопы: 1 – проекция сосудистого пучка 2-го пальца стопы (пунктирная линия), 2 – разметка разрезов кожи. (б) Заключительный этап подъема лоскута 2-го пальца стопы: 1 – сосудистый пучок 2-го пальца стопы (не пересечен), 2 – сухожилия разгибателей II пальца стопы, 3 – пальцевой нерв, 4 – сухожилия сгибателей II пальца стопы

Fig. 3 (a) Preoperative marking of the lifting of the flap of the II toe: 1 – projection of the vascular bundle of the II toe (dotted line), 2 – marking of skin incisions. (б) The final stage of lifting the flap of the II toe: 1 – vascular bundle of the II toe (not crossed), 2 – extensor tendons of the II toe, 3 – finger nerve, 4 – flexor tendons of the II toe

шов фрагментов метадорзальной связки между 3-им и 1-ым пальцем. Отмечается значительное кровотечение из поврежденных межкостных мышц, что потребовало дополнительного гемостаза с помощью прошивания кровоточащих сосудов с межкостными мышцами. Рана послойно ушита. На а. *dorsalis pedis* наложен лигатурный шов, кровообращение в лоскуте прекращено, лоскут отсечен и перенесен в операционную рану на правой кисти.

В III пястной кости сформирован внутрикостный канал в соответствии с размерами пересеченной плюсневой кости. Плюсневая кость лоскута II пальца телескопически помещена в канал III пястной кости правой кисти. С помощью трех спиц выполнен остеосинтез между III пястной костью правой кисти и плюсневой костью лоскута II пальца стопы, остеосинтез стабильный, подвижность минимальная. Кисть развернута ладонной поверхностью вверх. Ветвь II пальца а. *dorsalis pedis* лоскута оптимально размещена по отношению к ветви глубокой артериальной дуги кисти. Выполнен микрохирургический артериальный анастомоз между ветвью глубокой ладонной глубокой дуги и артерией II пальца стопы. Кисть развернута тыльной поверхностью кверху, выделены венозные сосуды лоскута расположены в оптимальном положении по отношению к подготовленным подкожным венам тыла кисти. С помощью операционного микроскопа выполнены венозные анастомозы двух вен лоскута с тыльными венами кисти нитью Пролен 9–0. После снятия клипс артериальный анастомоз проходим, отток из лоскута отчетливый. Время ишемии лоскута II пальца 68 мин. Выполнен микрохирургический эпипериневральный шов между чувствительными ветками 2-го пальца стопы и общими пальцевыми ветками кисти. С помощью шва Кюнео выполнен сухожильный шов между сгибателями 2-го пальца стопы и глубоким сгибателем 2-го пальца кисти. Выполнен сухожильный шов Кюнео между коротким и длинным разгибателями 2-го пальца стопы и сухожилием разгибателя II пальца кисти. Кожножировые лоскуты на ладони возвращены в свое положение. Сшиты между собой и клиновидным кожным лоскутом, пересеженного лоскута 2-го пальца. Кожные лоскуты по тылу кисти воз-



Рис. 4. Общий вид кисти через 10 дней после аутотрансплантации
Fig. 4. General view of the hand 10 days after autotransplantation



Рис. 5. Вид кисти через 4 г. после оперативного
Fig. 5. View of the brush 4 years after surgery

Рис 6. Вид стопы через 4 года
после оперативного вмешательства
Fig. 6. View of the foot 4 years after surgery

вращены в исходное положение и поэтапно ушиты. Кровообращение капиллярного русла пересаженного 2-го пальца стопы отчетливое с элементами венозного застоя (рис. 4). Рентгенологическое исследование подтвердило правильное положение трансплантата.

Через две недели после оперативного вмешательства трансплантированный палец на правой кисти розовый, теплый на ощупь, признаков нарастающего отека нет.

При осмотре пациента через четыре года после операции констатируется полное восстановление чувствительности пересаженного пальца, а также функции захвата кисти (рис. 5).

На месте забора трансплантата 2-го пальца стопы (донорская зона) послеоперационные швы зажили первичным натяжением, нарушения функции ходьбы не наблюдается, продолжает заниматься спортом (бег, биатлон), проблем с подбором и ношением обуви нет (рис. 6).

Результаты и обсуждение

Таким образом, свободная аутотрансплантация на микрохирургических сосудистых анастомозах в данном клиническом случае позволила в достаточно короткие сроки наиболее полноценно восстановить функциональные возможности и улучшить эстетические характеристики кисти.

Несмотря на более чем столетнюю историю излечения МЛП, вопрос выбора тактики лечения остается очень сложным. Выбор методов производится в

зависимости от локализации МЛП, стадии развития раневого процесса, состояния окружающих тканей и площади МЛП. Единственным радикальным приемом излечения МЛП тяжелой и крайне тяжелой степени является пересадка свободных лоскутов тканей на микрососудистых анастомозах. Консервативная терапия в этих случаях является вспомогательной и наряду с использованием введенной стромально-васкулярной фракции используется для улучшения приживления пересаженного аутолокута.

Однако после повторных некрэктомий, ампутаций, экзартикуляций пальцев, резекций фаланг, у отдельных больных функциональные возможности кисти бывают утрачены. Одним из способов восстановления функции захвата предметов может быть, как мы продемонстрировали, пересадка пальца стопы на кисть.

Несмотря на то, что эта операция в настоящее время достаточно широко используется в травматологии, в лечении МЛП она не получила распространения. Несомненно, основным ограничением для проведения пересадки пальца стопы на кисть является опасение инфекционных осложнений в костной ткани, что может свести на нет все усилия пластических хирургов. К тому же большой опыт лечения в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России больных с последствиями МЛП кистей рук показывает, что пациенты, особенно с поражением обеих кистей и(или) перенесшие повторные оперативные вмешательства, чаще склоняются к ис-

Л.П. Сычева¹, А.Ф. Бобров¹, С.М. Киселев¹, Т.М. Новикова²

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПЕРСОНАЛА ПРИ СОЧЕТАННОМ ДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

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

² Центральная медико-санитарная часть № 91, Свердловская область, Лесной

Контактное лицо: Людмила Петровна Сычева, e-mail: lpsycheva@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка взаимосвязи показателей психофизиологического и цитогенетического статуса (ПФС и ЦГС) соответственно персонала при сочетанном воздействии радиационного и химического факторов производственной среды.

Материал и методы: ЦГС определяли с использованием неинвазивного буккального микроядерного цитомного теста (БМЦТ) и с определением индекса аккумуляции цитогенетических повреждений и уровня цитогенетического стресса. ПФС персонала определяли в соответствии с МР 2.2.9.84 – 2015 ФМБА России и программы HealthTest.

Результаты: У людей со средним и высоким уровнем психофизиологической адаптации (ПФА) отмечен низкий уровень цитогенетических нарушений. Также, в группе с высоким индексом аккумуляции цитогенетических нарушений определен низкий уровень ПФА.

Заключение: Установлен повышенный уровень цитогенетических нарушений у людей с низким уровнем психофизиологической адаптации. Учитывая данные литературы, можно предположить опосредованную зависимость цитогенетического статуса организма от его психофизиологической адаптации, что может быть обусловлено гормональным дисбалансом и индукцией оксидативного стресса.

Ключевые слова: персонал, ионизирующее излучение, химический фактор, цитогенетический статус, психофизиологический статус, буккальный микроядерный цитомный тест, микроядра, апоптоз

Для цитирования: Сычева Л.П., Бобров А.Ф., Киселев С.М., Новикова Т.М. Анализ взаимосвязи показателей цитогенетического и психофизиологического статуса персонала при сочетанном действии факторов производственной деятельности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 38–41. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-38-41

L.P. Sycheva, A.F. Bobrov, S.M. Kiselev, T.M. Novikova

Analysis of the Relationship of Biomarkers of Cytogenetic and Psychophysiological Status of Personnel under Conditions of the Combined Influence of Occupational Factors

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

² Central Medical and Sanitary Unit No. 91, Sverdlovsk region, Lesnoy

Contact person: L.P. Sycheva, e-mail: lpsycheva@mail.ru

ABSTRACT

Background: Analysis of the Relationship of biomarkers of Cytogenetic and Psychophysiological Status (CGS and PPS) of personnel under conditions of the combined influence of occupational factors.

Material and methods: CGS was determined using a non-invasive Buccal Micronucleus Cytome Assay (BMCA) and determination of the accumulation index of cytogenetic damage and the level of cytogenetic stress. PPS of personnel was determined in accordance with MR 2.2.9.84 – 2015 FMBA of Russia and the Health-Test program.

Results: People with average and high levels of psychophysiological adaptation have a low level of cytogenetic damages. Also, in the group with a high accumulation index of cytogenetic damages a low level of psychophysiological adaptation was determined.

Conclusion: An increased level of cytogenetic damages has been established in people with a low level of psychophysiological adaptation. Taking into account the literature data, we can assume an indirect dependence of the cytogenetic status of the organism on its psychophysiological adaptation, which may be due to hormonal imbalance and the induction of oxidative stress.

Keywords: personnel, ionizing radiation, chemical, cytogenetic status, psychophysiological status, buccal micronucleus cytome assay, micronucleus, apoptosis

For citation: Sycheva LP, Bobrov AF, Kiselev SM, Novikova TM. Analysis of the Relationship of Biomarkers of Cytogenetic and Psychophysiological Status of Personnel under Conditions of the Combined Influence of Occupational Factors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):38–41. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-38-41

Введение

В настоящее время на производстве осуществляется жесткий контроль соблюдения нормативов по вредным условиям труда. Однако до сих пор проблемным остается вопрос их сочетанного, комбинированного и/или комплексного действия. В связи с этим на первый план выходит контроль состояния здоровья персонала. Развитие науки предоставляет новые технологии донозологической диагностики состояния здоровья, в частности буккальный микроядерный цитомный тест (БМЦТ) для оценки цитогенетического статуса (ЦГС) [1, 2], методики оценки психофизиологической адаптации (ПФА) и аппаратные системы анализа виброизображения для оценки психофизиологического статуса (ПФС) [3–5]. Ухудшение показателей ЦГС является прогностическим признаком развития ряда хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и онкологических [6]. Известно, что цитогенетические нарушения возникают под действием ионизирующей радиации и химических соединений производственного и бытового назначения [7, 8]. Также важно, что, начиная с работ Д.К. Беляева и Ю.Я. Керкиса, выполненных в 1970-х гг. прошлого века, накапливаются данные об индукции цитогенетических нарушений в условиях стресса.

Целью данной работы было определение взаимосвязи изменений показателей ЦГС и ПФС при обследовании персонала, работающего в условиях сочетанного воздействия факторов производственной вредности. Поиск взаимосвязи, взаимодействия различных органов и функциональных систем организма с использованием современных технологий является одной из важных фундаментальных проблем медицины и является основой разработки профилактических мероприятий на предприятиях для защиты здоровья персонала.

Материал и методы

Проведен анализ ЦГС и ПФС 106 человек персонала предприятия (85 % мужчин, средний возраст 38,4 года, от 34 до 45 лет), работающего во вредных условиях, связанных с сочетанным воздействием напряженности производственного процесса, техногенным облучением в малых дозах и химическим ингаляционным воздействием органическими веществами в концентрациях, не превышающих нормативные показатели. Среднегеометрическая и максимальная годовая индивидуальная эффективная доза облучения персонала (0,74 и 5,2 мЗв) не превышают установленных норм НРБ 99/2009 [9].

От всех сотрудников получены анкетные данные и информированное согласие. Исследование одобрено комитетом по этике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

Препараты клеток буккального эпителия подготовлены в соответствии с [10]: собраны слущивающиеся клетки, нанесены на предметные стекла, фиксированы этанолом-уксусной кислотой (3:1), окрашены ацето-орсеином с докраской цитоплазмы светлым зеленым. Препараты кодировали. При увеличении $\times 1000$ анализировали по 1000 буккальных эпителиоцитов от каждого человека. Учитывали показатели цитогенетических нарушений, нарушения пролиферации, ранних и поздних стадий деструкции ядра [10].

Подсчитывали интегральный индекс цитогенетических нарушений ($I_{\text{сyt}}$; сумма клеток с микроядрами и протрузиями), индекс нарушения пролиферации (I_{pr} ; сумма клеток с двумя ядрами и сдвоенными ядрами), апоптотический индекс ($I_{\text{аpop}}$; клетки на ранней и поздней стадии деструкции ядра). Уровень цитогенетического стресса определяли в зависимости от превышения ориентировочных нормативных величин (ОНВ) в баллах. При отсутствии превышения уровень соответствует 1, если превышение отмечено для показателей пролиферации и/или апоптоза – 2 (допустимый), если отмечено превышение ОНВ по цитогенетическим показателям – уровень 3 (высокий). Предложенный нами индекс накопления цитогенетических нарушений определяли для каждого индивида по формуле: $I_{\text{ac}} = ((I_{\text{сyt}} \times I_{\text{pr}}) / I_{\text{аpop}}) \times 100$. Оценивали как индивидуальный, так и групповой I_{ac} . Уровень риска цитогенетических нарушений оценивали по следующей шкале: 1 – низкий ($I_{\text{ac}} < 2$), 2 – умеренный ($2 < I_{\text{ac}} < 4$), 3 – высокий ($I_{\text{ac}} > 4$) [10].

Психофизиологическое обследование персонала проводили с использованием методических рекомендаций [3] и программы HealthTest [5], базовые параметры которой – частота, амплитуда, симметрия микродвижений головы человека, а также степень отличия параметров от средних значений, установленных по базе измерений более 12 тыс. здоровых людей [11]. Для определения корреляции использованы основные показатели ПФС: уровень напряжения, уровень комфорта, уровень активности, класс ПФА.

Статистический анализ данных проведен при использовании компьютерных программ Excel и Statsoft 10.0 for Windows. Для сравнения показателей использовали критерий хи-квадрат при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании не выявлена корреляция показателей ЦГС и ПФС методом парных и частных корреляций, а также с использованием корреляционного анализа Спирмена. Однако интересные результаты получены при разделении персонала на три группы в соответствии с классом ПФА: 1 класс – высокий уровень ПФА ($n = 44$), 2 класс – средний уровень ($n = 41$), 3 класс – низкий ($n = 21$). Результаты анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнение показателей ЦГС в группах персонала, выделенного в соответствии с уровнем психофизиологической адаптации
Comparison of HCG indicators in groups of personnel allocated in accordance with the level of psychophysiological adaptation

Показатели ЦГС	Группы персонала в соответствии с уровнем ПФА		
	ПФА 1 (высокий уровень) $n = 44$	ПФА 2 (средний уровень) $n = 41$	ПФА 3 (низкий уровень) $n = 21$
Цитогенетический индекс (клетки с микроядрами и протрузиями, ‰)	1,60±0,34	2,46±0,60**	2,52±1,04*
Индекс нарушения пролиферации, ‰	6,27±0,48	6,80±0,64	6,38±0,52
Апоптотический индекс, ‰	394,4±16,23	390,7±14,67	367,9±24,94***
Индекс накопления цитогенетических нарушений	3,44±0,65	4,01±0,65***	4,37±0,95***
Уровень цитогенетического стресса	1,93±0,06	1,95±0,06	1,71±0,16

Примечание: Сравнение по критерию χ^2 с группой ПФА 1 (высокий уровень адаптации): * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Определены статистически значимые отличия между группами с разным уровнем ПФА по некоторым основным показателям ЦГС (критерий χ^2). Так, очень важным является достоверно более низкий цитогенетический индекс и более высокий апоптотический индекс в группе персонала с высокой ПФА. То есть при снижении ПФА наблюдается накопление клеток с цитогенетическими нарушениями, в том числе за счет снижения уровня апоптоза. Зависимость I_{ac} от уровня психофизиологической адаптации при обработке данных 106 чел. имеет вид $y = 3,0 + 0,48x$.

Еще один подход при анализе данных состоял в том, что персонал разделили на 3 группы в соответствии с индексом накопления цитогенетических нарушений (группа низкого риска – 49 чел.; умеренного – 28 чел.; высоко – 29 чел.). Статистический анализ показал, что в группе с высоким индексом аккумуляции цитогенетических нарушений I_{ac} соответствует высокий класс ПФА, т.е. персонал с низким уровнем психофизиологической адаптации.

Таким образом, использование нескольких подходов анализа данных позволяет сделать вывод о том, что при низкой ПФА наблюдается ухудшение цитогенетического статуса.

Выявленные факты ставят вопрос о механизмах такой взаимосвязи. В литературе, начиная с 1960 гг. прошлого века, накапливаются данные о негативном влиянии повышенного уровня гормонов стресса (факторов нервно-гуморальной регуляции), на цитогенетический аппарат животных и человека. В одном из немногих современных обзоров по взаимосвязи психофизиологических показателей и ДНК-повреждений у животных и человека проведен анализ 21 исследования и продемонстрирована их причинно-следственная связь [12]. Как одно из возможных звеньев цепочки взаимосвязи ПФС и ЦГС в этом обзоре рассматривается оксидативный стресс. Авторы указывают на два исследования по изменению стабильности генома при индукции оксидативного стресса под влиянием психофизиологиче-

ских факторов. Bagchi et al в эксперименте на крысах выявили, что как острый, так и хронический психофизиологический стресс, приводит к повышению уровня активных форм кислорода (АФК) [13]. Путем введения крысам субацетилата висмута предотвращали избыточное образование АФК, и было отмечено снижение уровня психофизиологического стресса. Lesgards et al при обследовании людей определили, что действие стресса на работе и дома ассоциировано с низкой антиоксидантной активностью [14]. Появление оксидативных ДНК-повреждений под действием АФК или оксида азота выявлено во многих работах, и эти повреждения являются важным этиологическим и прогностическим фактором различных хронических заболеваний. В настоящее время АФК рассматривают как мутагенный и/или комутагенный фактор [7, 8, 15], но при этом на индукцию АФК в результате психофизиологического стресса обращали мало внимания.

Повреждение ДНК считается одним из основных триггеров онкологических заболеваний, острой коронарной недостаточности, астмы, нейродегенеративных и других хронических заболеваний [6, 16–19]. В связи с этим можно предположить, что дистресс (значительное ухудшение ПФС) через гормональный дисбаланс и дисбаланс про/антиоксидантной системы организма может быть одним из аспектов этиопатогенеза указанных заболеваний. Полученные нами данные о взаимосвязи показателей ЦГС и ПФС подтверждают эту гипотезу.

Заключение

Таким образом, установлен повышенный уровень цитогенетических нарушений у людей с низким уровнем психофизиологической адаптации. Учитывая данные литературы, можно предположить опосредованную зависимость цитогенетического статуса организма от его психофизиологической адаптации, что может быть обусловлено гормональным дисбалансом и индукцией оксидативного стресса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zeiger E., Knasmueller S., Fenech M. The Micronucleus Assay in Human Buccal Cells as a Tool for Biomonitoring DNA Damage: the HUMN Project Perspective on Current Status and Knowledge Gaps // *Mutat. Res.* 2008. V.659. P. 93–108.
- Fenech M., Holland N., Zeiger E., Chang W.P., Burgaz S., Thomas P., Bolognesi C., Knasmueller S., Kirsch-Volders M., Bonassi S. The HUMN and HUMNxL International Collaboration Projects on Human Micronucleus Assays in Lymphocytes and Buccal Cells - Past, Present and Future // *Mutagenesis.* 2011. V.26. P. 239–245.
- Организация и проведение психофизиологических обследований работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования ядерной энергии, при прохождении работниками медицинских осмотров в медицинских организациях ФМБА России: МР ФМБА России 2.2.9.84. 2015. https://drive.google.com/file/d/0B_WTIHndwyxNLXp4QTM1SkY3eVE/view?resourcekey=0-dpURYaU-j69mF-HkAxbfTrpQ
- Добров А.Ф., Иванов В.В., Калинина М.Ю., Новикова Т.М., Ратаева В.В., Седин В.И. и др. Инновационная технология предменного психофизиологического обследования персонала как средство повышения радиационной безопасности // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т.5. С.5–10.
- Программа оценки здоровья HealthTest. Руководство по эксплуатации. Версия: 10.2.1.26. СПб.: ЭЛСИС.
- Fenech M., Knasmueller S., Knudsen L.E., Kirsch-Volders M., Deo P., Franzke B., Stopper H., Andreassi M.G., Bolognesi C., Dhillon V.S., Laffon B., Wagner K.H., Bonassi S. Micronuclei and Disease, special issue: Aims, Scope, and Synthesis of Outcomes // *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2021. V.788. P. 108384. doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108384.
- Абилев С.К., Глазер В.М., Асланян М.М. Основы мутагенеза и токсикологии. СПб.: Нестор-История, 2012. 148 с.
- Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Еремينا Ю.А. Генетическая токсикология. М.: Миттель Пресс, 2022. 286 с.
- Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 100 с.
- Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека // *Гигиена и санитария.* 2012. Т.91. №6. С. 68–72.
- Минкин В.А. Виртуализация, кибернетика, эмоции. СПб.: Реноме, 2020. 164 с.
- Gidron Y., Russ K., Tissarchondou H., Warner J. The Relation Between Psychological Factors and DNA-Damage: A Critical Review // *Biological Psychology.* 2006. V. 72. No.3. P.291–304.
- Bagchi D., Carryl O.R., Tran M.X., Bagchi M., Garg A., Milnes M.M., Williams C.B., Balmoori J., Bagchi D.J., Mitra S., Stohs S.J. Acute and Chronic Stress-Induced Oxidative Gastrointestinal Mucosal Injury in Rats and Protection by Bismuth Subsalicylate // *Mol Cell Biochem.* 1999. V.196. No.1-2. P. 109-116.

14. Lesgards J.F., Durand P., Lassarre M., Stocker P., Lesgards G., Lanteaume A., Prost M., Lehucher-Michel M.P. Assessment of Lifestyle Effects on the Overall Antioxidant Capacity of Healthy Subjects // *Environ Health Perspect.* 2002. V.110. No.5. P. 479-486.
15. Kang D.H. Oxidative Stress, DNA Damage, and Breast Cancer // *AACN Clin Issues.* 2002. V.13. No.4. P. 540-549.
16. Hoeijmakers J.H. Genome Maintenance Mechanisms for Preventing Cancer // *Nature.* 2001. V.411. No.6835. P. 366-374.
17. Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M. Micronuclei Frequency in Peripheral Blood Lymphocytes and Cancer Risk: Evidence from Human Studies // *Mutagenesis.* 2011. V.26. No.1. P. 93-100.
18. Reimann H., Stopper H., Polak T., Lauer M., Herrmann M.J., Deckert J., Hintzsche H. Micronucleus Frequency in Buccal Mucosa cells of Patients with Neurodegenerative Diseases // *Sci Rep.* 2020. V10. No.1. P. 22196.
19. Bolognesi C., Bonassi S., Knasmueller S, Fenech M., Bruzzone M., Lando C., Ceppi M. Clinical Application of Micronucleus Test in Exfoliated Buccal Cells: A Systematic Review and Meta-analysis // *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015. V.766. P. 20-31.

REFERENCES

1. Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zeiger E., Knasmueller S., Fenech M. The Micronucleus Assay in Human Buccal Cells as a Tool for Biomonitoring DNA Damage: the HUMN Project Perspective on Current Status and Knowledge Gaps. *Mutat. Res.* 2008;659:93-108.
2. Fenech M., Holland N., Zeiger E., Chang W.P., Burgaz S., Thomas P., Bolognesi C., Knasmueller S., Kirsch-Volders M., Bonassi S. The HUMN and HUMNxL International Collaboration Projects on Human Micronucleus Assays in Lymphocytes and Buccal Cells - Past, Present and Future. *Mutagenesis.* 2011;26:239-245.
3. Organization and Conduct of Psychophysiological Examinations of Employees of Organizations Operating Especially Radiation-Hazardous and Nuclear-Hazardous Production Facilities and Facilities in the Field of Nuclear Energy Use, when Employees Undergo Medical Examinations in Medical Organizations of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. 2.2.9.84 - 2015. (https://drive.google.com/file/d/0B_WTIHndwyxNLXp4QTM1SkY3eVE/view?resourcekey=0-dpURYaUj69mF-HkAxbfTpQ) (In Russ.).
4. Bobrov A.F., Ivanov V.V., Kalinina M.Yu., Novikova T.M., Rataeva V.V., Sedin V.I., et al. Innovative Technology of Pre-Shift Psychophysiological Examination of Personnel as a Means of Increasing Radiation Exposure Safety. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;5:5-10 (In Russ.).
5. HealthTest Program. Manual. Version: 10.2.1.26. Multidisciplinary Enterprise. St. Petersburg, ELSIS Publ. (In Russ.).
6. Fenech M., Knasmueller S., Knudsen L.E., Kirsch-Volders M., Deo P., Franzke B., Stopper H., Andreassi M.G., Bolognesi C., Dhillon V.S., Laffon B., Wagner K.H., Bonassi S. Micronuclei and Disease, Special Issue: Aims, Scope, and Synthesis of Outcomes. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2021;788:108384. doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108384.
7. Abilev S.K., Glazer V.M., Aslanyan M.M. *Osnovy Mutageneza i Toksikologii* = Fundamentals of Mutagenesis and Toxicology. St. Petersburg, Nestor-Istoria Publ., 2012. 148 p. (In Russ.).
8. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Eremina Yu.A. *Geneticheskaya Toksikologiya* = Genetic Toxicology. Moscow, Mittel Press Publ., 2022. 286 p. (In Russ.).
9. Radiation safety standards (NRB-99/2009). Sanitary and Epidemiological Rules and Regulations. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor Publ., 2009. 100 p. (In Russ.).
10. Sycheva L.P. Cytogenetic Monitoring to Assess the Safety of the Human Environment. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2012;91;6:68-72 (In Russ.).
11. Minkin V.A. *Vibraimage, Cybernetics, Emotions.* St. Petersburg, Renome Publ., 2020. 164 p. (In Russ.).
12. Gidron Y., Russ K., Tissarchondou H., Warner J. The Relation Between Psychological Factors and DNA-Damage: a Critical Review. *Biological Psychology.* 2006;72;3:291-304.
13. Bagchi D., Carryl O.R., Tran M.X., Bagchi M., Garg A., Milnes M.M., Williams C.B., Balmoori J., Bagchi D.J., Mitra S., Stohs S.J. Acute and Chronic Stress-Induced Oxidative Gastrointestinal Mucosal Injury in Rats and Protection by Bismuth Subsalicylate. *Mol Cell Biochem.* 1999;196;1-2:109-116.
14. Lesgards J.F., Durand P., Lassarre M., Stocker P., Lesgards G., Lanteaume A., Prost M., Lehucher-Michel M.P. Assessment of Lifestyle Effects on the Overall Antioxidant Capacity of Healthy Subjects. *Environ Health Perspect.* 2002;110;5:479-486.
15. Kang D.H. Oxidative Stress, DNA Damage, and Breast Cancer. *AACN Clin Issues.* 2002;13;4:540-549.
16. Hoeijmakers J.H. Genome Maintenance Mechanisms for Preventing Cancer. *Nature.* 2001;411;6835:366-374.
17. Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M. Micronuclei Frequency in Peripheral Blood Lymphocytes and Cancer Risk: Evidence from Human Studies. *Mutagenesis.* 2011;26;1:93-100.
18. Reimann H., Stopper H., Polak T., Lauer M., Herrmann M.J., Deckert J., Hintzsche H. Micronucleus Frequency in Buccal Mucosa Cells of Patients with Neurodegenerative Diseases. *Sci Rep.* 2020;10;1:22196.
19. Bolognesi C., Bonassi S., Knasmueller S, Fenech M., Bruzzone M., Lando C., Ceppi M. Clinical Application of Micronucleus Test in Exfoliated Buccal Cells: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015;766:20-31.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Сычева Л.П.: разработка дизайна исследований, проведение исследования, сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных, написание и научное редактирование текста. Бобров А.Ф.: разработка концепции исследования, разработка дизайна исследований, проведение исследования, научное редактирование текста. Киселев С.М.: разработка концепции исследования, разработка дизайна исследований, проведение исследования, написание и научное редактирование текста. Новикова Т.М.: проведение исследования, научное редактирование текста.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Sycheva L.P.: research design development, research, collection and analysis of literary material, statistical data processing, writing and scientific text editing. Bobrov A.F.: development of the research concept, development of research design, conducting research, scientific text editing. Kiselev S.M.: development of the research concept, development of research design, conducting research, writing and scientific editing of the text. Novikova T.M.: conducting research, scientific text editing.

Article received: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

И.А. Галстян¹, А.Ю. Бушманов¹, О.В. Щербатых¹, В.Ю. Нугис¹, Н.А. Метляева¹,
М.В. Кончаловский¹, В.И. Пустовойт¹, А.С. Умников¹, А.В. Аксененко¹, К.Э. Чекинев²,
А.А. Керимов³, Д.А. Гречухин³, Л.А. Юнанова¹, Д.А. Дубовой¹, А.А. Давтян¹, В.Ю. Соловьев¹

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИМФОЦИТАРНОГО ТЕСТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ЛУЧЕВОГО КОСТНОМЗГОВОГО СИНДРОМА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ РАДИАЦИОННО-МЕХАНИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

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

² Томская областная больница, Томск

³ Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, Москва

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

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить влияние феномена взаимного отягощения на определение степени тяжести острого лучевого костномозгового синдрома (ОЛКМС), развивающегося в рамках комбинированного радиационно-механического поражения (КРМП).

Материал и методы: По данным общего анализа крови в течение первых 15 дней после получения политравмы изучена динамика относительного и абсолютного количества лимфоцитов у 36 больных. Среди них 35 мужчин и одна женщина. Средний возраст пострадавших в момент травмы – $40,24 \pm 4,07$ лет. Количество изученных за указанный период наблюдений анализов крови варьировало у одного больного от одного до 16 (в среднем 6). Также изучена динамика абсолютного количества лимфоцитов в такие же сроки у 11 больных (мужчины, средний возраст – $30,00 \pm 2,01$ лет) с диагнозом острой лучевой болезни ОЛБ I степени и у 15 мужчин с диагнозом ОЛБ II степени (средний возраст – $28,47 \pm 2,03$ лет). Статистическая обработка материала произведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics.23 посредством критериев Краскала–Уоллиса и U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Различия между полученными результатами рассматривались как статистически достоверные при $p < 0,05$.

Результаты: У 25 (69,4 %) больных с диагнозом механической политравмы выявлена относительная лимфопения. У 15 (41,7 %) больных было обнаружено сочетание абсолютной и относительной лимфопении. У 10 больных выявлена только переходящая относительная лимфопения. Проводилось сравнение глубины выявленной при политравме абсолютной лимфопении с аналогичным показателем в эти же сроки при ОЛБ I и ОЛБ II. Глубина абсолютной лимфопении при травме без воздействия ионизирующего излучения в период, когда обычно она исследуется для определения степени тяжести ОЛКМС, достигала показателей, характерных для ОЛБ I и ОЛБ II (до $0,3-0,5 \times 10^9/л$). При этом характер динамики абсолютного количества лимфоцитов при травме кардинально отличается от такового при остром лучевом воздействии.

Заключение: Полученные данные позволяют рассматривать возможное в 42 % наблюдений углубление абсолютной лимфопении при КРМП как одно из проявлений феномена взаимного отягощения, способного в раннем периоде привести к утяжелению прогнозируемой степени тяжести развивающегося в рамках заболевания ОЛКМС. Результаты исследования свидетельствуют, что это утяжеление может составлять + 1, в редких случаях +2 степени тяжести острого лучевого синдрома к истинной степени тяжести, соответствующей поглощенной дозе радиационного воздействия.

Ключевые слова: комбинированное радиационно-механическое поражение, острый лучевой костномозговой синдром, биодозиметрия, ранняя диагностика, лимфоцитарный тест

Для цитирования: Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Щербатых О.В., Нугис В.Ю., Метляева Н.А., Кончаловский М.В., Пустовойт В.И., Умников А.С., Аксененко А.В., Чекинев К.Э., Керимов А.А., Гречухин Д.А., Юнанова Л.А., Дубовой Д.А., Давтян А.А., Соловьев В.Ю. Особенности применения лимфоцитарного теста для определения степени тяжести острого лучевого костномозгового синдрома при комбинированном радиационно-механическом поражении // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 42–50. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-42-50

I.A. Galstian¹, A.Yu. Bushmanov¹, O.V. Shcherbatykh¹, V.Yu. Nugis¹, N.A. Metlyayeva¹,
M.V. Konchalovsky¹, V.I. Pustovoyt¹, A.S. Umnikov¹, A.V. Akseenenko¹, K.E. Chekinev²,
A.A. Kerimov³, D.A. Grechukhin³, L.A. Yunanova¹, A.A. Davtian¹, D.A. Dubovoy¹, V.Yu. Soloviev¹

Features of Using the Lymphocyte Test to Determine the Degree of Severity of Acute Radiation Bone Marrow Syndrome in Combined Radiation and Mechanical Injury

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

² Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

³ N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

Purpose: To study the effect of the phenomenon of mutual aggravation on the early diagnosis of the severity of acute radiation bone marrow syndrome (ARBMS), which develops within the framework of combined radiation-mechanical injury (CRMI).

Material and methods: According to the general blood test data, the dynamics of the relative and absolute number of lymphocytes in 36 patients was studied during the first 10 days after receiving polytrauma. There are 35 men and one woman among them. The average age of

the victims at the time of injury was 40.24 ± 4.07 years. The number of studied blood tests in one patient varied from one to 16 during the specified follow-up period (on average, 6). The dynamics of the absolute number of lymphocytes at the same time was also studied in 11 patients (men, average age – 30.00 ± 2.01 years) diagnosed with acute radiation syndrome (ARS) I and in 15 men diagnosed with ARS II (average age – 28.47 ± 2.03 years). Statistical processing of the material was performed using the IBM SPSS Statistics software package.23 using the Kruskal–Wallis criteria and the Mann–Whitney U-test for independent samples. The differences between the obtained results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: Relative lymphopenia was detected in 25 (69.4 %) patients diagnosed with polytrauma. A combination of absolute and relative lymphopenia was found in 15 (41.7 %) patients. Only transient relative lymphopenia was detected in 10 patients. The depth of absolute lymphopenia detected in polytrauma was compared with a similar indicator at the same time in ARS I and ARS II. The depth of absolute lymphopenia in trauma without exposure to ionizing radiation at the time when it is usually studied to determine the severity of ARBMS reached the indicators characteristic of ARS I and ARS II (up to $0.3\text{--}0.5 \times 10^9/\text{L}$). At the same time, the nature of the dynamics of the absolute number of lymphocytes in trauma is radically different from that in acute radiation exposure.

Conclusion: The data obtained allow us to consider the possible deepening of absolute lymphopenia in CRMI in 42 % of cases as one of the manifestations of the phenomenon of mutual aggravation, which can lead to an early aggravation of the predicted severity of the developing ARBMS. The data obtained indicate that this weighting may be + 1, in rare cases +2 degrees of severity of ARS to the true degree of severity corresponding to the absorbed dose of radiation exposure.

Keywords: *combined radiation-mechanical injury, acute radiation bone marrow syndrome, biodosimetry, early diagnosis, lymphocyte test*

For citation: Galstian IA, Bushmanov AY, Shcherbatykh OV, Nugis VYu, Metlyaeva NA, Konchalovsky MV, Pustovoi VI, Umnikov AS, Aksenenko AV, Chekinev KE, Kerimov AA, Grechukhin DA, Yunanova LA, Davtian AA, Dubovoy DA, Soloviev VYu. Features of Using the Lymphocyte Test to Determine the Degree of Severity of Acute Radiation Bone Marrow Syndrome in Combined Radiation and Mechanical Injury. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(6):42–50. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-42-50

Введение

Ядерная бомбардировка Хиросимы и Нагасаки – первый и единственный случай появления массовых комбинированных радиационно-механических поражений (КРМП). После этого события проводимая международными организациями борьба против распространения ядерного оружия надолго сделала появление подобных повреждений маловероятным. Однако в последнее время изменение внешнеполитической обстановки продемонстрировало необходимость поддержания готовности к чрезвычайным ситуациям и привело к возобновлению интереса к разработке методов диагностики и лечения КРМП.

На основании событий, происшедших в Хиросиме и Нагасаки, были описаны основные клинические особенности КРМП:

1. Наличие у пострадавшего признаков двух или более патологических состояний, симптомы которых в сочетании дают определенную клиническую картину.
2. Преобладание одного ведущего компонента, то есть преобладание совокупности признаков воздействия одного из этиологических факторов комбинированного поражения, которые вызывают наиболее выраженные нарушения состояния пострадавшего в данный конкретный период патологического процесса.
3. Наличие феномена взаимного отягощения синдромов. По мере течения КРМП значение ведущего компонента может меняться [1–4].

Важным диагностическим признаком комбинации нескольких поражений является несоответствие клинической симптоматики и общей тяжести состояния пострадавшего характеру и степени тяжести очевидных нелучевых травм [1–4].

За прошедшие после бомбардировки японских городов многие десятилетия знания в отношении диагностики и лечения острых лучевых поражений в значительной степени углубились и расширились [5, 6]. Разработаны клиничко-лабораторные тесты, позволяющие в ранние сроки после облучения прогнозировать степень тяжести развивающейся острой лучевой болезни (ОЛБ) как самостоятельного заболевания. Однако остается неясным, в какой степени с учетом вышеназванных особенностей клинического течения КРМП эти тесты могут быть использованы для диагностики и установления степени

тяжести острого лучевого костномозгового синдрома (ОЛКМС), развивающегося в рамках КРМП.

В первые 18–24 ч после облучения особое значение имеет глубина абсолютной лимфоцитопении в периферической крови. Её стойкость или нарастание в течение первых трёх суток указывает на тяжесть развивающегося заболевания [3, 6]. 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 [6, 7].

Принято считать, что при КРМП в общем анализе крови выявляется не абсолютная, а относительная лимфопения [1–3, 8], что вполне объяснимо, так как наличие механической или ожоговой травмы, как правило, сопровождается, развитием инфекционных осложнений, абсолютного и относительного нейтрофилиза.

В то же время на основании литературных данных о динамике показателей периферической крови при политравме известно, что механическая травма и психологический стресс, которым она, несомненно, сопровождается, сами по себе могут приводить к абсолютной лимфопении в первые дни после травмирующего воздействия [9, 10].

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 [11]. Кроме того, углубление лимфопении могут вызывать и неотложные лечебные мероприятия, являющиеся стандартными при оказании медицинской помощи при тяжелой травме с кровопотерей: массивная инфузионная терапия, назначение кортикостероидов и адреналина [12].

Цель настоящего исследования – изучить влияние феномена взаимного отягощения на раннюю диагностику степени тяжести ОЛКМС, развивающегося в рамках КРМП.

Задачи исследования:

1. Оценить абсолютное и относительное количество лимфоцитов и их динамику в течение первых 15

дней после механической политравмы у 36 больных.

- Сравнить абсолютное и относительное количество лимфоцитов у больных в течение 15 дней после механической политравмы и после облучения при ОЛБ I и II степени тяжести.

Материал и методы

По данным общего анализа крови в течение ближайших 15 дней после получения политравмы была изучена динамика относительного и абсолютного количества лимфоцитов 36 больных. Среди них 35 мужчин и одна женщина. Средний возраст пострадавших в момент травмы – 40,24 ± 4,07 лет.

Кроме того, в работе использованы материалы наблюдения за динамикой периферической крови 11 больных, перенесших ОЛБ I (все мужчины, средний возраст – 30,00 ± 2,01 лет), и 15 больных, перенесших ОЛБ II (все мужчины, средний возраст – 28,47 ± 2,03 лет).

Все больные ОЛБ пострадали в аварии на ЧАЭС 26.04.1986 г.

Количество изученных анализов крови у отдельных больных было неодинаково. Оно варьировало от одного до 16 за указанный период наблюдения (в среднем 6).

День травмы и день облучения во время аварии принимались за нулевой день (D₀).

Статистическая обработка материала произведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics.23 посредством критериев Краскала–Уоллиса и U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Полученные результаты рассматривались как статистически достоверные при *p* < 0,05.

Результаты и обсуждение

У 25 (69,4 %) больных с диагнозом механической политравмы выявлена относительная лимфопения. Это отклонение обнаруживалось как в течение всего 15-дневного периода наблюдения, так и в отдельных анализах крови, и в последнем случае носило преходящий характер.

У 15 (41,7 %) больных было обнаружено сочетание абсолютной и относительной лимфопении. У 10 (27,8 %) больных выявлена только преходящая относительная лимфопения.

Глубина абсолютной лимфопении при травме оценена в сроки, в которые обычно она исследуется при подозрении на воздействие ионизирующего излучения и при прогнозировании степени тяжести развивающегося ОЛКМС [6, 7] (табл. 1).

Данные, полученные в настоящей работе, свидетельствуют о том, что в ряде случаев у больных с КРМП в течение первой недели после полученной травмы возможно выявление абсолютной и относительной лимфопении. Наличие феномена абсолютной лимфопении имеет большое значение, так как традиционно по ее глубине в течение первой недели после лучевого воздействия прогнозируют степень тяжести развивающегося ОЛКМС [6, 7].

Из табл. 1 следует, что глубина абсолютной лимфопении при травме без воздействия ионизирующего излучения в сроки, когда обычно она исследуется и определяется степень тяжести ОЛКМС, может соответствовать показателям, характерным для ОЛБ I и ОЛБ II (до 0,3 × 10⁹/л, табл. 3).

На рис. 1 и 2 представлена динамика количества нейтрофилов и лимфоцитов в течение первых 15 дней после лучевого воздействия (ОЛБ) и получения механической травмы.

При сопоставлении средних групповых показателей абсолютного количества лимфоцитов у 15 больных с политравмой и выявленной лимфопенией, а также у 11 больных с развивающейся ОЛБ I (рис. 1) обнаружено отсутствие достоверных различий (*p* < 0,05) в среднем абсолютном количестве лимфоцитов с 4 по 7 день (0,99 ± 0,11 и 1,10 ± 0,11 × 10⁹/л), на 2–6 сут. (0,88 ± 0,08 и 1,15 ± 0,16 × 10⁹/л), в минимальном абсолютном количестве лимфоцитов с 1 по 8 день (0,58 ± 0,07 и 0,76 ± 0,13 × 10⁹/л), в абсолютном количестве лимфоцитов через 48 ч после травмы/облучения (1,02 ± 0,17 и 0,99 ± 0,20 × 10⁹/л).

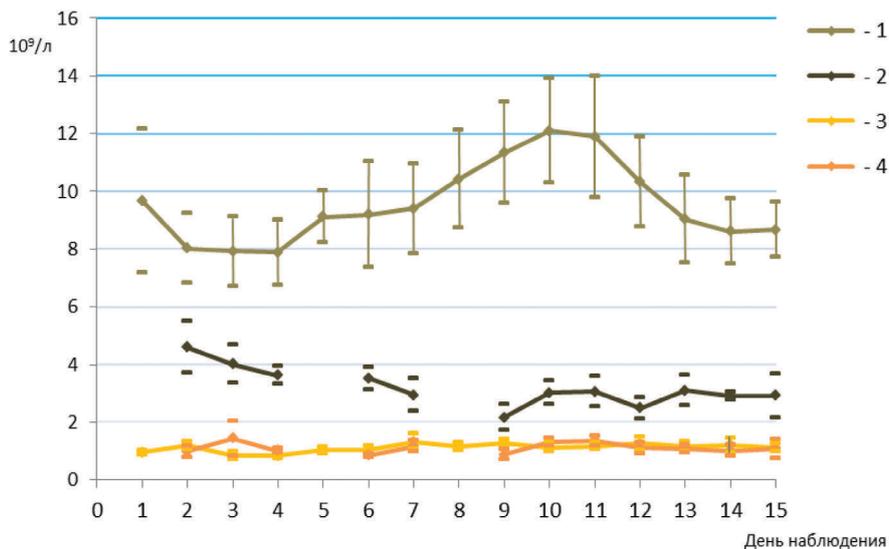


Рис. 1. Динамика количества нейтрофилов и лимфоцитов в течение первых 15 сут. после лучевого воздействия (ОЛБ I) и получения механической травмы (1 – абсолютное количество нейтрофилов у больных с политравмой и выявленной лимфопенией; 2 – абсолютное количество нейтрофилов у больных ОЛБ I; 3 – абсолютное количество лимфоцитов у больных с политравмой и выявленной лимфопенией; 4 – абсолютное количество лимфоцитов у больных ОЛБ I)

Fig. 1. Dynamics of the number of neutrophils and lymphocytes during the first 15 days after radiation exposure (ARS I) and mechanical trauma (1 – absolute number of neutrophils in patients with polytrauma and identified lymphopenia; 2 – absolute number of neutrophils in patients with ARS I; 3 – absolute number of lymphocytes in patients with polytrauma and identified lymphopenia; 4 – absolute number of lymphocytes in patients with ARS I)

Таблица 1

Количество лимфоцитов у больных с диагнозом политравмы и с выявленной абсолютной лимфопенией в сроки наблюдения, традиционно используемые для оценки степени тяжести развивающегося ОЛКМС при ОЛБ

The number of lymphocytes in patients diagnosed with polytrauma and with identified absolute lymphopenia during observation periods, traditionally used to assess the severity of developing acute radiation bone marrow syndrome in ARS

№№ пп	Среднее количество лимфоцитов с 4 по 7 сут. после травмы, × 10 ⁹ /л [6]	Среднее количество лимфоцитов на 2–6 сут. после травмы, × 10 ⁹ /л [6]	Минимальное число лимфоцитов с 1 по 8 сут. после травмы, × 10 ⁹ /л [6]	Абсолютное количество лимфоцитов через 48 ч после травмы, × 10 ⁹ /л [6]	День (номер по счету), когда определяется минимальное число лимфоцитов в период с 1 по 8 сут. после травмы	Соответствие показателей абсолютной лимфопении степени ОЛБ или дозе облучения	Графическое изображение динамики лимфоцитов*							
								Номер показателя по номеру столбца						
								1	2	3	4	5	6	7
1	1,50 ± 0,44	0,84 ± 0,19	0,4	0,80	3	1 – в пределах нормы 2 – ОЛБ I ст. 3 – ОЛБ II ст. 4 – ОЛБ I ст.								
2	0,96 ± 0,28	0,89 ± 0,26	0,2	–	4	1 – 0,5 Гр 2 – ОЛБ I ст. 3 – ОЛБ II ст.								
3	1,14 ± 0,14	1,29 ± 0,21	0,8	1,2	5	1, 2, 4 – в пределах нормы, 3 – 0,9 Гр								
4	0,85 ± 0,06	0,76 ± 0,05	0,6	0,8	4	1-4 – ОЛБ I ст.								
5	1,70 ± 0,39	1,30 ± 0,10	1,0	1,3	4	1-4 – в пределах нормы								

Продолжение таблицы 1

	1	2	3	4	5	6	7
6	$0,83 \pm 0,23$	$0,68 \pm 0,16$	0,4	0,4	2	1 – ОЛБ I ст., 2-4 – ОЛБ II ст.	
7	-	-	0,9	-	3	3 – 0,5-0,6 Гр	
8	$1,35 \pm 0,45$	$1,35 \pm 0,39$	0,5	2,2	3	1, 2, 4 – в пределах нормы 3 – ОЛБ I ст.	
9	$0,86 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,06$	0,7	0,73	5	1-4 – ОЛБ I ст.	
10	$0,41 \pm 0,09$	-	0,3	-	6	1,3 – ОЛБ II ст.	
11	-	-	0,88	-	3	3 – 0,6 Гр	
12	$0,81 \pm 0,25$	$0,95 \pm 0,07$	0,3	0,845	7	1, 2, 4 – ОЛБ I ст. 3 – ОЛБ II ст.	
13	$1,15 \pm 0,17$	$0,88 \pm 0,12$	0,5	0,9	3	1 – в пределах нормы, 2, 3, 4 – ОЛБ I ст.	

14	–	–	0,36	–	6	3 – ОЛБ II ст.	
15	–	–	0,9	–	4	3 – 0,6 Гр	

Примечание: * – Ось абсцисс – дни наблюдения, ось ординат – абсолютное количество лимфоцитов крови ($\times 10^9/\text{л}$);
 —♦— – Динамика абсолютного количества лимфоцитов;
 —♦— – Нижняя граница нормы для абсолютного количества лимфоцитов

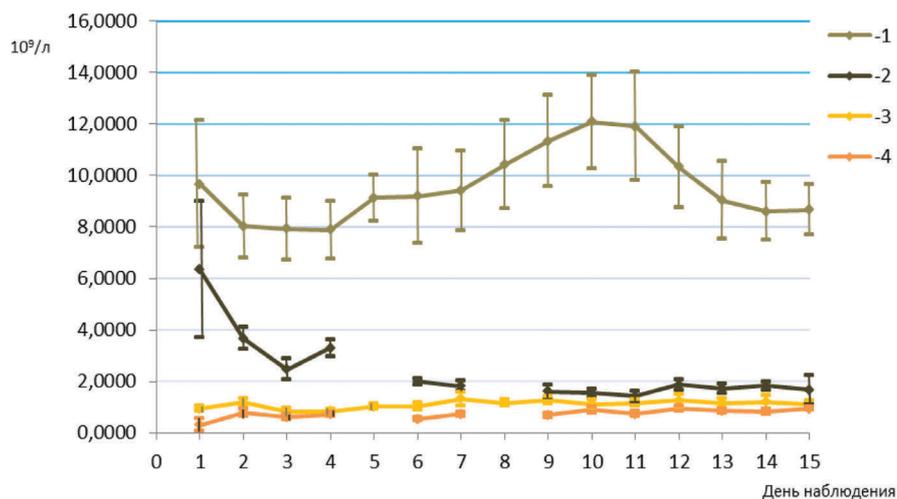


Рис. 2. Динамика количества нейтрофилов и лимфоцитов в течение первых 15 сут. после лучевого воздействия (ОЛБ II) и получения механической травмы (1 – абсолютное количество нейтрофилов у больных с политравмой и выявленной лимфопенией; 2 – абсолютное количество нейтрофилов у больных ОЛБ II; 3 – абсолютное количество лимфоцитов у больных с политравмой и выявленной лимфопенией; 4 – абсолютное количество лимфоцитов у больных ОЛБ II)

Fig. 2. Dynamics of the number of neutrophils and lymphocytes during the first 15 days after radiation exposure (ARS II) and mechanical trauma (1 – absolute number of neutrophils in patients with polytrauma and identified lymphopenia; 2 – absolute number of neutrophils in patients with ARS I; 3 – absolute number of lymphocytes in patients with polytrauma and identified lymphopenia; 4 – absolute number of lymphocytes in patients with ARS I)

Таким образом, динамика абсолютного количества лимфоцитов при механической политравме в течение первых 7 дней аналогична таковой при ОЛБ I степени.

Аналогичная ситуация и при сопоставлении с динамикой абсолютного количества лимфоцитов при ОЛБ II.

У 15 больных с политравмой и выявленной лимфопенией, а также у 15 больных с развивающейся ОЛБ II (рис. 2) выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) в среднем количестве лимфоцитов с 4 по 7 сут. ($0,99 \pm 0,11$ и $0,69 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$), на 2–6 сут. после травмы/облучения ($0,88 \pm 0,08$ и $0,79 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$) при их отсутствии в минимальном количестве лимфоцитов с 1 по 8 день ($0,58 \pm 0,07$ и $0,49 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$) и абсолютном количестве лимфоцитов через 48 ч после травмы/облучения ($1,02 \pm 0,17$ и $0,79 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$).

В тех точках на графике, где выявлены достоверные различия между группой больных с политравмой и группой больных с диагнозом ОЛБ II, большая глубина абсолютной лимфопении характерна для ОЛБ II.

Можно предположить, что при КРМП у ряда больных за счет имеющегося травматического повреждения абсолютное количество лимфоцитов в первую неделю после воздействия будет ниже, чем обусловленное поглощенной дозой ионизирующего излучения.

В том случае, если факт облучения пациента с комбинированным поражением не подтвержден, но имеется подозрение на лучевое воздействие, изучение динамики абсолютного количества лимфоцитов в ранние сроки после травмы не позволит прояснить ситуацию.

В этом случае, по-видимому, лимфоцитарный тест не следует отрывать от другого гематологического показателя, такого, как количество нейтрофилов в периферической крови, хотя он по своей сути и является поздним индикатором поглощённой дозы и тяжести перенесенного ОЛКМС. Действительно на рис. 1 и 2 отчётливо видно, что уровень нейтрофилов уже на 2–15 сут. после облучения у пациентов с ОЛБ I и II степени существенно ниже, чем у больных с политравмой и лимфоцитопенией, особенно при большей тяжести радиационного поражения.

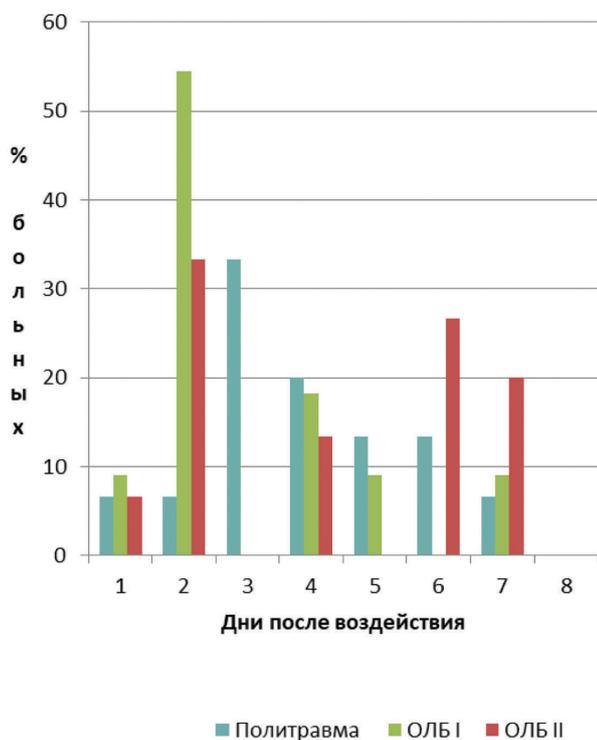


Рис. 3. Частота абсолютной лимфопении у больных ОЛБ и больных с политравмой в первые 8 дней после воздействия

Fig. 3. Frequency of absolute lymphopenia in patients with ARS and patients with polytrauma in the first 8 days after exposure

На рис. 3 представлены данные, что у наибольшего количества больных ОЛБ I – 55 % и у 33 % больных ОЛБ II абсолютная лимфопения выявляется на 2-е сут. после облучения. При множественной травме – на третьи сут.

Большинство исследователей, изучавших динамику лимфоцитов при политравме, также указывают, что абсолютная лимфопения, как правило, выявляется в ближайшие сроки после травмы [11]. Восстановление количества лимфоцитов зависит от степени тяжести повреждения. При легкой травме абсолютное количество лимфоцитов восстанавливается на третьи сутки, при тяжелой и при развитии сепсиса – к седьмым суткам после травмы [11].

R.–T. Ke et al (2021 г.) связывают сниженное абсолютное количество лимфоцитов с массивной инфузионно-трансфузионной терапией, проводимой с первых часов после травмы [12]. Soulaïman E.S. et al (2020 г.) – с введением глюкокортикостероидов и адреналина [13].

Кроме того, появление абсолютной лимфопении при политравме может быть связано и со стрессиндуцированной иммуносупрессией. Исследование периферической крови при стрессе выявило на первой стадии развития адаптационных реакций появление нейтрофильного лейкоцитоза и лимфоцитопении. Пред-

полагается, что указанные изменения обуславливаются перераспределением клеточных элементов между лимфоидными органами, циркулирующей кровью и костным мозгом. Лимфоцитопения наблюдается практически во всех стадиях стресса, но наиболее ярко она выражена в стадии тревоги и в стадии истощения [14].

Отсутствие полной клинической документации для ряда больных, материалы обследования которых использованы в настоящей работе, не позволило изучить возможные причины развития абсолютной лимфопении в течение первых дней после получения политравмы, связанные с проводимыми лечебными мероприятиями.

Значение лимфоцитарного теста как способа ранней диагностики степени тяжести развивающегося острого лучевого синдрома трудно переоценить. На основании его результатов выбирается тактика ведения больного, направленная на минимизацию отдаленных последствий и степени инвалидизации пострадавшего с учетом имеющихся человеческих и материальных ресурсов для оказания медицинской помощи. В то же время использование лимфоцитарного теста при КРМП для оценки дозы облучения без разумного учёта значимости перенесенной травмы может приводить к утяжелению степени развивающегося острого лучевого поражения, отсутствию дифференциации между последствиями действия лучевых и нелучевых факторов и ошибкам в тактике ведения больных.

Полученные в настоящей работе данные позволяют рекомендовать для прогнозирования степени тяжести развивающегося ОЛКМС определение среднего абсолютного количества лимфоцитов в период с 4 по 7 или со 2 по 6 день после воздействия, приведшего к развитию КРМП.

Углубление абсолютной лимфопении при КРМП, по-видимому, является одним из проявлений феномена взаимного отягощения, способного привести в 42 % наблюдений в раннем периоде к утяжелению прогнозируемой степени тяжести развивающегося в рамках заболевания острого лучевого синдрома. Можно предположить, что это утяжеление может составлять + 1, в редких случаях – +2 степени тяжести к обусловленной величиной поглощенной дозы (табл. 1, рис. 1, 2). То есть прогнозируемая на основании лимфоцитарного теста ОЛБ II степени может впоследствии на основании оценки поглощенной дозы другими методами биодозиметрии оказаться ОЛБ I степени, а ОЛБ III степени – ОЛБ легкой и средней степени тяжести.

Исходя из сложившихся ранее представлений [8], считается, что сочетание механической травмы любой степени тяжести с ОЛКМС III–IV степени приводит к неблагоприятному для жизни прогнозу и, соответственно, при массовых поражениях при отсутствии достаточных сил и средств пострадавшим с прогнозируемым развитием ОЛКМС III–IV может оказываться только паллиативная медицинская помощь.

С учетом возможности утяжеления прогноза степени тяжести развивающегося в рамках КРМП острого лучевого синдрома при диагностике его на основании глубины абсолютной лимфоцитопении нужно планировать оказание специализированной медицинской помощи всем пострадавшим с острым лучевым синдромом I–III степени тяжести. У 42 % пострадавших для первоначально оцененного ОЛКМС III степени тяжести после использования других методов биодозиметрии может быть установлена менее тяжелая степень (средняя или даже легкая).

Окончательное уточнение степени тяжести КРМП и, соответственно, прогноз для жизни больного долж-

ны быть выполнены только после получения результатов цитогенетического анализа хромосомных аберраций. В некоторых работах наблюдали повышенные уровни сестринских хроматидных обменов и парных (хромосомных) и одиночных (хроматидных) фрагментов при огнестрельных ранениях конечностей или тяжёлых сочетанных механических повреждениях с массивными кровотечениями [15–17]. Предполагается, что появление этих хромосомных эффектов обусловлено высвобождением свободных радикалов в травмированных тканях, т.е. по сути, связано с порождаемыми внутри организма химическими реакциями. Однако «золотым стандартом» биологической индикации дозы ионизирующих излучений являются не эти цитогенетические показатели, а анализ дицентриков в культурах лимфоцитов периферической крови, по частоте которых и оценивается величина радиационного воздействия [18]. Таким образом, исходя из этого по-

ложения, именно на результаты данного метода исследования при оценке степени тяжести острого лучевого синдрома не будет влиять феномен взаимного отягощения при КРМП.

Заключение

Однако, учитывая доступность цитогенетического метода только на этапе специализированной медицинской помощи, малое количество учреждений, в которых его проведение осуществимо, и необходимость потратить на его исполнение у каждого пострадавшего не менее 5 рабочих дней после поступления крови в соответствующую лабораторию, представляется разумным оставить на вооружении, несмотря на определенную сложность в трактовке его результатов, простой для исполнения лимфоцитарный тест в арсенале методик ранней диагностики лучевого костномозгового синдрома в рамках КРМП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Военно-полевая хирургия / Под ред. Е.К.Гуманенко. М.: Гэотар-медиа, 2022. 768 с.
2. Военно-полевая хирургия / Под ред. И.М.Самохвалова. М.: Гэотар-медиа, 2023. 1056 с.
3. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения / Под общ. ред. Л.А.Ильина. Т.1. Теоретические основы радиационной медицины. М.: ИздАТ, 2001. 992 с.
4. Хромов Б.М. Комбинированные лучевые поражения. Л.: Медгиз., 1959. 343 с.
5. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина, 1971. 384 с.
6. Самойлов А.С., Кончаловский М.В., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Нугис В.Ю., Давтян А.А., Колганова Л.Р., Метляева Н.А., Торубаров Ф.С. Рекомендации по диагностике и лечению острой лучевой болезни (костномозговая форма) // Гематология и трансфузиология. 2023. Т.68. №1. С.98-128 <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-98-128>
7. 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 общ. ред. Л.А.Ильина. М.: ИздАТ, 2001. С. 218-239.
8. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб.: Фолиант, 2015. 216 с.
9. 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 // Мед. радиология и рад. безопасность 2023. Т.68. №1. С. 34-40. DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-1-34-40.
10. Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А., Кузин А.А., Князев П.С. Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление. 2005. Т.4. №1. С. 28-35.
11. 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 [accessed 07.07.2022].
12. 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 [accessed 07.07.2022].
13. Soulaïman 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 [accessed 04.07.2022].
14. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г., Нкане Нкоза М.М. Стресс и лимфоциты // *Педиатрия*. 2012. Т.91. №1. С.137-143.
15. Габдулхаков Р.М. Цитогенетический гомеостаз при сочетанной травме // *Вестник интенсивной терапии*. 2003. №5. С.9-10.
16. Кесян Г.А., Лазарев А.Ф., Кондратьева И.Е., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Челябинов В.Н. Патогенетическое лечение огнестрельных ранений конечностей // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2001. №2. С. 30-33.
17. Шапошников Ю.Г., Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., Засухина Г.Д., Алехина Н.И. Новые аспекты патогенеза огнестрельных ран // *Вестник травматологии*. 1994. №1. С.17-18.
18. M'kacher R, Maalouf EEL, Ricoul M., Heidingsfelder L., Laplagne E., Cuceu C., et al. New Tool for Biological Dosimetry: Reevaluation and Automation of the Gold Standard Method Following Telomere and Centromere Staining // *Mutat. Res*. 2014. V.770. No.1. P.45-53.

REFERENCES

1. *Voyenno-Polevaya Khirurgiya = Military Field Surgery*. Ed. Ye.K.Gumanenko. Moscow, Geotar-Media Publ., 2022. 768 p. (In Russ.).
2. *Voyenno-Polevaya Khirurgiya = Military Field Surgery*. Ed. I.M.Samokhvalov. Moscow, Geotar-Media Publ., 2023. 1056 p. (In Russ.).
3. *Radiatsionnaya Meditsina. Rukovodstvo dlya Vrachey-Issledovateley i Organizatorov Zdravookhraneniya = Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Healthcare Organizers*. Ed. L.A.Ilyin. Vol. 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. Moscow, IzdAT Publ., 2001. 992 p. (In Russ.).
4. Khromov B.M. *Kombinirovannyye Luchevyye Porazheniya = Combined Radiation Injuries*. Leningrad, Medgiz Publ., 1959. 343 p. (In Russ.).
5. Gus'kova A.K., Baysogolov G.D. *Luchevaya Bolezni' Cheloveka = Human Radiation Sickness*. Moscow, Meditsina Publ., 1971. 384 p. (In Russ.).
6. Samoylov A.S., Konchalovskiy M.V., Bushmanov A.Yu., Galstyan I.A., Nugis V.Yu., Davtyan A.A., Kolganova L.R.,

- Metlyayeva N.A., Torubarov F.S. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Acute Radiation Sickness (Bone Marrow Form). *Gematologiya i Transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology. 2023;68;1:98-128 (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-98-128>.
7. Baranov A.Ye., Konchalovskiy M.V. Assessment of Radiation Dose and Prediction of Bone Marrow Syndrome Severity Based on the Dynamics of Hematological Indices. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine: A Guide for Medical Researchers and Healthcare Organizers. Vol.2. Ed. L.A.Ilyin Moscow, Izdat Publ., 2001. P. 218-239 (In Russ.).
 8. Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Boyarintsev V.V. *Kombinirovannyye Radiatsionnyye Porazheniya i ikh Komponenty* = Combined Radiation Injuries and their Components. St. Petersburg, Foliant Publ., 2015. 216 p. (In Russ.).
 9. Galstyan I.A., Bushmanov A.YU., Konchalovskiy M.V., Kretov A.S., Nugis V.YU., Metlyayeva N.A., Torubarov F.S., Koren'kov V.V., Davtyan A.A., Dubovoy D.A. Peculiarities of the Dynamics of Peripheral Blood Lymphocytes During the First Week with Combined Radiation-Mechanical Lesions. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;1:34-40 (In Russ.). DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-1-34-40.
 10. Kalinina N.M., Sosyukin A.Ye., Vologzhanin D.A., Kuzin A.A., Knyazev P.S. Trauma: Inflammation and Immunity. *Tsitokiny i Vospaleniye* = Cytokines and Inflammation. 2005;4;1:28-35 (In Russ.).
 11. 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. [accessed 07.07.2022].
 12. 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 [accessed 07.07.2022].
 13. Soulaïman 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 [accessed 04.07.2022].
 14. Kiseleva N.M., Kuz'menko L.G., Nkane Nkoza M.M. Stress and Lymphocytes. *Pediatrics*. 2012;91;1:137-143 (In Russ.).
 15. Gabdulkhakov R.M. Cytogenetic Homeostasis in Combined Trauma. *Vestnik Intensivnoy Terapii* = Bulletin of Intensive Care. 2003;5:9-10 (In Russ.).
 16. Kesyan G.A., Lazarev A.F., Kondrat'yeva I.Ye., Berchenko G.N., Urazgil'deyev R.Z., Chelyapov V.N. Kesyan G.A., Lazarev A.F., Kondratieva I.E., Berchenko G.N., Urazgildeev R.Z., Chelyapov V.N. Pathogenetic Treatment of Gunshot Wounds of the Extremities. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N.Priorova* = N.N.Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics. 2001;2:30-33 (In Russ.).
 17. Shaposhnikov Yu.G., Kesyan G.A., Kondrat'yeva I.Ye., Zasukhina G.D., Alekhina N.I. New Aspects of the Pathogenesis of Gunshot Wounds. *Vestnik Travmatologii* = Bulletin of Traumatology. 1994;1:17-18 (In Russ.).
 18. M'kacher R, Maalouf EE.L, Ricoul M., Heidingsfelder L., Laplagne E., Cuceu C., et al. New Tool for Biological Dosimetry: Reevaluation and Automation of the Gold Standard Method Following Telomere and Centromere Staining. *Mutat. Res*. 2014;770;1:45-53.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

Д.А. Завьялов, Л.Ю. Крестинина

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СОЛИДНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В УРАЛЬСКОЙ КОГОРТЕ ПОТОМКОВ ОБЛУЧЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ

Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск

Контактное лицо: Данила Александрович Завьялов, e-mail: dan.zavyalov2012@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование закономерностей показателей заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте потомков облученного населения за 65-летний период наблюдения.

Материал и методы: Исследование проведено когортным методом. Исследуемая когорта – Уральская когорта потомков облученного населения. Она включает в себя потомков населения, облученного в период с 1950 по 1960 гг. на Южном Урале (на реке Тече и на Восточно-Уральском радиоактивном следе). Территория наблюдения за когортой включает 5 районов Челябинской области, а также г. Челябинск и г. Озерск. Период наблюдения составил 65 лет, с 01.01.1956 г. по 31.12.2020 г., численность аналитической когорты на 2024 г. – 24952 чел., количество человеко-лет под наблюдением – 850698. Расчет случаев, коэффициентов заболеваемости, человеко-лет и статистическая обработка данных проводились стандартными методами с использованием программного модуля DATAB статистического пакета Epicure.

Результаты: За 65-летний период на территории наблюдения было зарегистрировано 569 случаев солидных злокачественных новообразований. У женщин чаще всего встречаются новообразования женских репродуктивных органов, молочной железы, щитовидной железы, всего кишечника и органов верхних отделов пищеварительного тракта; у мужчин – органов дыхания, верхних отделов пищеварительного тракта и всего кишечника. Выявлено значимое увеличение показателей заболеваемости у женщин в возрастных группах старше 20 лет и у мужчин в группах старше 30 лет. Статистически значимые отличия, связанные с полом, наблюдаются только в возрастных группах от 30 до 50 лет. Значимых различий показателей заболеваемости у потомков разных этнических групп не было обнаружено. Проведена оценка показателей заболеваемости по календарным периодам: у женщин значимый рост заболеваемости начинался с 1990, у мужчин – с 2005 г., и значимые отличия, связанные с полом, наблюдались только в период с 2005 по 2020 гг.

Заключение: Проведен анализ закономерностей структуры и показателей заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями внутри когорты потомков по полу, возрасту, национальности и в зависимости от календарного периода. Данные закономерности будут учтены в дальнейших исследованиях заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями у потомков в зависимости от дозы на гонады родителей.

Ключевые слова: *Уральская когорта, потомки облученного населения, солидные злокачественные новообразования, коэффициенты заболеваемости, доза на гонады родителей*

Для цитирования: Завьялов Д.А., Крестинина Л.Ю. Анализ заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте потомков облученного населения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 51–55. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-51-55

D.A. Zavyalov, L.Yu. Krestinina

Analysis of the Incidence of Solid Malignant Neoplasms in the Urals Cohort of Exposed Population Offspring

Ural Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Danila A. Zavyalov, e-mail: dan.zavyalov2012@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: The study of regularities in the incidence of solid cancer in the Urals Cohort of the Exposed Population Offspring over a 65-year follow-up period.

Material and methods: The study was conducted by cohort method. The cohort under study is the Urals Cohort of the Exposed Population Offspring. It includes offspring of the population exposed in the period from 1950 to 1960 in the Southern Urals (on the Techa River and at the East Urals radioactive trace). The catchment area includes 5 districts of the Chelyabinsk region, as well as the city of Chelyabinsk and the city of Ozyorsk. The follow-up period was 65 years, from 01.01.1956 to 31.12.2020, the number of the analytical cohort for 2024 is 24952 people, the number of person-years under follow-up is 850698. Calculation of cases, incidence rates, person-years and statistical processing of data were performed by standard methods using the DATAB program module of the Epicure statistical package.

Results: During the 65-year period, 569 cases of solid cancers were registered in the catchment area. In women the most frequent cases were neoplasms of female reproductive organs, breast, thyroid gland, whole intestine and upper digestive tract organs; in men - respiratory organs, upper digestive tract and whole intestine. A significant increase in the incidence rates was found in women in age groups older than 20 years and in men in groups older than 30 years. Statistically significant sex-dependent differences were observed only in the age groups between 30 and 50 years. No significant differences in the incidence rates among offspring of different ethnic groups were found. An assessment of incidence rates by calendar periods was carried out: in women, a significant increase in incidence rates began in 1990, in men in 2005 and significant differences by sex were observed only in the period from 2005 to 2020.

Conclusion: The study revealed patterns in the incidence of solid malignant neoplasms within the offspring cohort by sex, age and depending on the calendar period. These patterns will be taken into account in future studies when assessing the dependence of the incidence of solid malignant neoplasms in offspring on parental gonadal dose.

Keywords: *Urals Cohort, Exposed Population Offspring, solid cancer, incidence rates, parental gonadal dose*

For citation: Zavyalov DA, Krestinina LYu. Analysis of the Incidence of Solid Malignant Neoplasms in the Urals Cohort of Exposed Population Offspring. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(6):51–55. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-51-55

Введение

Вопрос наличия трансгенерационных эффектов у потомков облученного населения стоит чрезвычайно остро. Так, хорошо известно, что ионизирующее излучение индуцирует мутации в клетках человека и животных. Мутации в соматических клетках могут приводить к развитию различных эффектов, в первую очередь онкологических заболеваний. Исследования, проведенные на экспериментальных животных, показывают, что индуцированные ионизирующим излучением (ИИ) мутации половых клеток могут передаваться потомству и вызывать разнообразные эффекты от радиационно-индуцированной нестабильности генома до пороков развития и онкопатологии. Цитогенетические исследования у потомков облученного населения не находят доказательств негативного влияния на здоровье потомков [1–4].

Эпидемиологические исследования также не могут однозначно ответить на этот вопрос. Исследования в японской когорте потомков лиц, выживших после атомных бомбардировок, не выявили повышенного риска рака, связанного с дозой облучения родителей [5]. Исследование последствий облучения отцов (ликвидаторов аварии на ЧАЭС) не выявило изменение структуры заболеваемости их детей и не обнаружило статистически значимых радиационных рисков заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) [6].

Сравнительный анализ заболеваемости солидными ЗНО у потомков работниц ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному прекоцептивному радиационному воздействию, показал значимые различия в заболеваемости ЗНО щитовидной железы и нервной системы по сравнению с региональными и национальными данными, а также более ранний возраст проявления рака у потомков [7].

В 2022 г. в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины была создана Уральская когорта потомков облученного населения (УКПОН), численность которой, согласно критериям, составила 34,5 тыс. человек. УКПОН включает в себя потомков населения, облученного в период с 1950 по 1960 гг. на Южном Урале (в результате плановых и аварийных сбросов в реку

Течу и аварии 1957 г. на комбинате «Маяк», приведшей к образованию Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРСа)). Сами потомки не облучались в постнатальном периоде, что позволяет отделить трансгенерационные эффекты облучения от эффектов постнатального облучения [8].

Целью данного исследования является анализ закономерностей изменения структуры и величины показателей заболеваемости солидными ЗНО за 65-летний период наблюдения в зависимости от пола, возраста, календарного периода и этнической принадлежности членов УКПОН.

Материал и методы

Территория наблюдения за заболеваемостью (ТНЗ) ЗНО потомков включает 5 районов Челябинской области (Каслинский, Кунашакский, Красноармейский, Аргаяшский и Сосновский), а также г. Челябинск и г. Озерск. Установленный период наблюдения с 1.1.1956 г. по 31.12.2020, ограничен 1956 г., моментом начала регистрации ЗНО в Челябинском областном онкологическом диспансере. В связи с ограничением периода и территории наблюдения, в аналитическую когорту для анализа заболеваемости ЗНО входят 24952 чел. Демографические и дозовые характеристики когорты представлены в табл. 1.

В когорте примерно равное количество мужчин и женщин, русских на 6,6 % меньше, чем татар и башкир. Всего за период наблюдения на ТНЗ зарегистрированы 569 случаев солидных ЗНО, из них на долю женщин приходится 58 % (332 случая). По этническим группам распределение ЗНО соответствует доле населения. Средний возраст матерей потомков был на 2 года моложе, чем у отцов (27,5 и 29,8 лет соответственно). В этнической группе татар и башкир средний возраст родителей старше на 1 год, чем у славян, что связано с большим количеством детей в этой группе. В табл. 1 также представлены дозы на гонады родителей членов УКПОН (отца, матери и суммарная), которые были рассчитаны сотрудниками биофизической лаборатории с использованием дозиметрической системы TRDS-2016 [9]. Родители членов

Таблица 1

Демографические и дозовые характеристики УКПОН
Demographic and dose characteristics of the UCEPO

Характеристика	Мужчины	Женщины	Татары и башкиры	Русские	Вся когорта
Кол-во человек, (%)	12580 (50,4)	12372 (49,6)	13302 (53,3)	11650 (46,7)	24952 (100)
Средний достигнутый возраст потомков	39,6	39,8	41,1	38,1	39,7
Кол-во случаев солидных ЗНО	237	332	300	269	569
Человеко-лет	424419	426280	479970	370728	850698
Средний возраст отца, лет	29,8	29,7	30,7	28,6	29,8
Средний возраст матери, лет	27,5	27,5	28,3	26,6	27,5
Средняя/медианная доза на гонады родителей, мГр					
Суммарная	78,4 / 22,8	78,8 / 23,2	98,6 / 57,3	55,9 / 14,0	78,6 / 22,9
Отца	36,6 / 2,6	37,4 / 3	46,5 / 8,4	26,1 / 1,4	37 / 2,8
Матери	41,8 / 4,2	41,5 / 3,9	52,1 / 7,8	29,7 / 2,2	41,6 / 4,0

УКПОН получили хроническое комбинированное (внутреннее, с водой и пищей, и внешнее) облучение в диапазоне малых и средних доз. Дозы на гонады матерей во всех группах потомков были несколько выше, чем на гонады отцов. Наибольшие дозы были получены родителями, проживающими в верховьях реки Течи на территории Челябинской области, в которой доля татар и башкир была намного выше, чем в Курганской области, поэтому средние дозы на гонады были выше у татар и башкир [10]. Гонадные дозы родителей у потомков мужского и женского пола не отличались.

Расчёт человеко-лет и статистическая обработка данных проводились с использованием программного модуля DАTАВ статистического пакета EpiSure [11]. Коэффициенты заболеваемости (КЗ) рассчитаны на 100 тыс. человеко-лет стандартными статистическими методами. Доверительные интервалы для коэффициентов рассчитаны с 95 % вероятностью. При сравнении коэффициентов заболеваемости ЗНО в динамике использован метод прямой стандартизации, за стандарт принято возрастное распределение человеко-лет во всей когорте за весь период.

Результаты и обсуждение

Структура заболеваемости солидными ЗНО по локализациям и по полу с указанием среднего возраста развития ЗНО представлена на рис. 1.

У женщин чаще всего встречаются ЗНО женских репродуктивных органов (ЖРО) и ЗНО молочной железы (МЖ) – по 25,9 % от всех случаев у женщин (или по 86 случаев ЗНО МЖ и ЖРО, включая 37 случаев ЗНО шейки матки). Второе место занимают ЗНО щитовидной железы и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – по 7,8 % или 26 случаев, далее – ЗНО органов верхнего отдела ЖКТ – 6,6 % или 22 случая (включая 14 случаев ЗНО желудка).

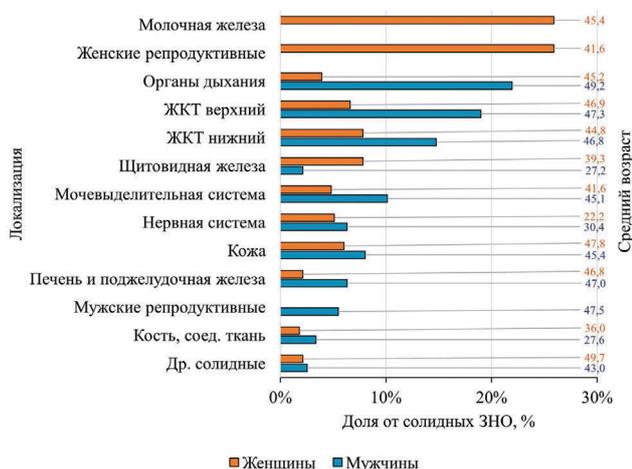


Рис. 1. Структура заболеваемости солидными ЗНО в УКПОН

Примечание: Органы дыхания – трахея, бронхи, легкие. ЖКТ верхний – ЗНО ротовой полости, пищевода и желудка. ЖКТ нижний – ЗНО всех отделов кишечника. Кожа – ЗНО кожи, включая меланому

Fig. 1. Structure of the incidence of solid cancer in UCEPO

Note: Respiratory organs – trachea, bronchi, lungs. The upper gastrointestinal tract is the heat of the oral cavity, esophagus and stomach. The lower gastrointestinal tract is the heat of all parts of the intestine. Skin – Skin heat including melanoma

У мужчин наиболее частыми являются ЗНО органов дыхания (21,9 % от солидных ЗНО у мужчин или 52 случая, включая 45 раков легкого), на втором ЗНО верхнего отдела ЖКТ – 19 % или 45 случаев (из них 26 случаев

рака желудка). На третьем месте ЗНО нижнего отдела ЖКТ – 14,8 % или 35 случаев (включая 13 случаев ЗНО прямой кишки). Наиболее ранний возраст регистрации ЗНО у потомков наблюдался для опухолей нервной системы (22 года), костей и соединительной ткани (36 лет) и щитовидной железы (39 лет).

Первые места в структуре заболеваемости ЗНО у мужчин УКПОН (рак легкого трахеи и бронхов) и у женщин (рак молочной железы) соответствуют таковым по России [12]. В 2014 г. у мужчин доля ЗНО трахеи, бронхов и легкого составила – 17,8 %, у женщин рак молочной железы – 21,2 %. Последующие ранговые места ЗНО в России отличаются от таковых в УКПОН, что связано с относительно молодым возрастом членов когорты, которые не достигли возраста наиболее частых ЗНО в России (у мужчин – простаты и кожи, у женщин – кожи).

Средний возраст развития ранних ЗНО также соответствует общероссийским данным, так до 30 лет чаще всего регистрируют ЗНО нервной системы – 10,7 %, щитовидной железы – 7,0 %, на третьем месте раки шейки матки, а также костей и соединительной ткани – по 6,7 %.

Повозрастные коэффициенты заболеваемости солидными ЗНО в группах по полу и национальности представлены на рис. 2 и 3. Заболеваемость солидными ЗНО как у мужчин, так и у женщин растет с возрастом (рис. 2). Статистически значимое увеличение заболеваемости мужчин наблюдается в группе 30–39 лет относительно группы 20–29 лет (46,2; 95 % ДИ: 32,3; 63,9; и 12,5; 95 % ДИ: 6,2; 22,3 соответственно). У женщин наблюдается похожая закономерность, но на 10 лет раньше, заболеваемость солидными ЗНО статистически значимо растёт начиная с возрастной группы 20–29 лет относительно предыдущей.

Заболеваемость женщин несколько выше, чем у мужчин в возрастных группах до 50 лет (рис. 2). Статистически значимые отличия наблюдаются только в двух в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет. В группе от 30 до 39 лет КЗ у женщин – 88,6 (95 % ДИ: 68,8; 112,3), почти в 2 раза выше, чем у мужчин – 46,2 (95 % ДИ: 32,3; 63,9). В следующей группе от 40 до 49 лет закономерность сохраняется – заболеваемость женщин выше таковой у мужчин, но в 1,5 раза – 238,3 (95 % ДИ: 197,7; 284,7) против 158,0 (95 % ДИ: 124,9; 197,2) соответственно. Данная особенность характерна и для всего населения

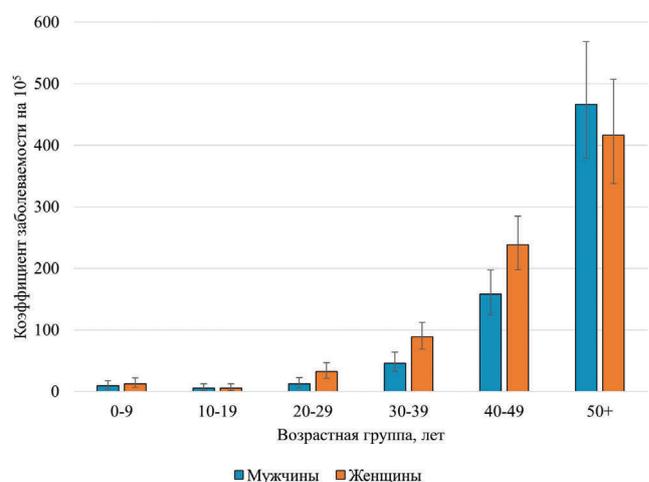


Рис. 2. Половозрастные коэффициенты заболеваемости солидными ЗНО

Fig. 2 Sex and age-specific incidence rates of solid cancer

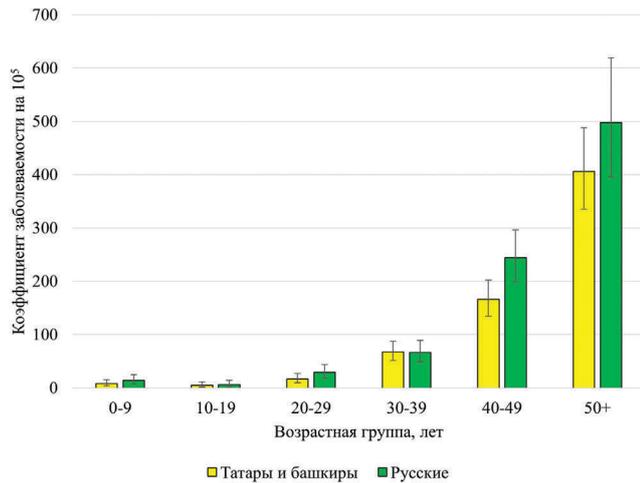


Рис. 3. Повозрастные коэффициенты заболеваемости солидными ЗНО по национальности

Fig. 3. Age-specific incidence rates of solid cancer by nationality

России [12], по данным за 2014 г. отношение показателей заболеваемости ЗНО женщин к мужчинам составило в возрастах 15–29 лет – 1,7, 30–39 лет – 2,5, в 40–49 лет – 1,7, а в 50–59 лет – 0,9.

Коэффициенты заболеваемости солидными ЗНО в зависимости от национальности представлены на рис. 3. Во всех возрастных группах наблюдается тенденция к более высоким КЗ у русского населения, но различия с КЗ у татар и башкир не являются статистически значимыми. В группе татар и башкир статистически значимый рост заболеваемости наблюдается с группы 30–39 лет относительно предыдущей – 20–29 лет. Заболеваемость у татар и башкир значимо увеличивается в ~3 раза на каждые 10 лет возраста. У русских статистически значимый рост заболеваемости солидными ЗНО начинается с группы 20–29 лет относительно группы 10–19 лет и продолжается в последующих возрастных группах.

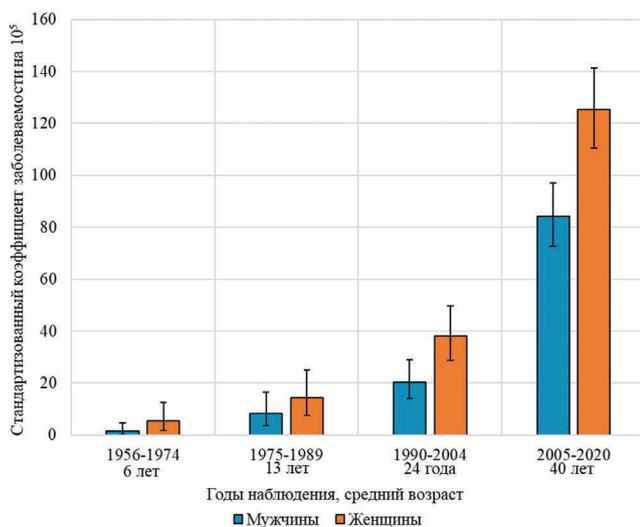


Рис. 4. Стандартизированные коэффициенты заболеваемости солидными ЗНО по полу и календарному периоду

Fig. 4. Standardized incidence rates of solid STDs by sex and calendar period

На рис. 4 представлены в динамике стандартизованные показатели заболеваемости для мужчин и женщин с указанием среднего достигнутого возраста в данном периоде. У мужчин статистически значимый рост заболеваемости начинается в период с 2005 по 2020 гг., когда средний возраст достигает 40 лет. Заболеваемость в этот период – 84,3 (95 % ДИ: 72,8; 97,0) в 4 раза выше, чем в предыдущий – 20,5 (95 % ДИ: 14,0; 28,9). У женщин значимый рост заболеваемости начинается раньше, в период с 1990 по 2005 год – 38,9 (95 % ДИ: 29,9; 50,7), относительно периода с 1975 по 1989 гг. – 14,4 (95 % ДИ: 7,5; 25,2). В следующем периоде, с 2005 по 2020 гг., заболеваемость также значимо выше, чем в предыдущий период – 125,3 (95 % ДИ: 11,5; 141,4).

Наблюдаются также и различия между потомками мужского и женского пола, заболеваемость у женщин выше, чем у мужчин во все периоды наблюдения, но значимые отличия наблюдаются только в период с 2005 по 2020 гг. В данный период заболеваемость у женщин в 1,5 раза выше, (125,3; 95 % ДИ: 11,5; 141,4), чем у мужчин (84,3; 95 % ДИ: 72,8; 97,0).

Заклучение

В работе представлен описательный анализ заболеваемости всеми солидными ЗНО в УКПОН и заболеваемости ЗНО отдельных локализаций. Были выявлены следующие закономерности:

- В структуре заболеваемости солидными ЗНО у женщин чаще всего встречаются ЗНО женских репродуктивных органов и ЗНО молочной железы, на втором месте – ЗНО щитовидной железы и нижних отделов ЖКТ, далее ЗНО верхних отделов ЖКТ. У мужчин на первом месте в структуре заболеваемости стоят ЗНО органов дыхания, на втором – ЗНО верхних отделов ЖКТ, на третьем месте – ЗНО нижних отделов ЖКТ.
- Во всех возрастных группах до 50-летнего возраста наблюдается тенденция более высоких КЗ заболеваемости у женщин относительно мужчин. Статистически значимые отличия между полами наблюдаются в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет.
- Заболеваемость у женщин выше, чем у мужчин во все календарные периоды, но значимые отличия наблюдаются только в период с 2005 по 2020 гг.
- Статистически значимых различий в показателях заболеваемости в зависимости от этнической принадлежности не было обнаружено.
- Основные тенденции и закономерности поведения показателей заболеваемости солидными ЗНО в УКПОН соответствуют таковым в Российской Федерации с наличием некоторых особенностей, связанных с более молодым возрастом членов когорты потомков. Выявленные особенности будут учтены в дальнейших исследованиях при оценке зависимости заболеваемости солидными ЗНО у потомков от дозы на гонады родителей.

Благодарность

Выражаем благодарность сотрудникам биофизической лаборатории ([М.О. Дегтевой], Е.А. Шишкиной, Е.И. Толстых) за расчет оценок индивидуальных доз для членов когорты потомков, сотрудникам отдела Базы данных «Человек» под руководством Старцева Н.В., а также сотрудникам эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Соснина С.Ф., Сокольников М.Э. Наследуемые эффекты у потомков, связанные с вредным воздействием на родителей (Обзор литературы) // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, №3. С.84-95. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95
2. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific annex B: Effects of radiation exposure of children. New York, 2013. 284 p.
3. Дуброва Ю.Е. Индукция мутаций в половых клетках человека и мышей // Генетика. 2016. Т.52, №1. С.24-36. DOI: 10.7868/S0016675816010033.
4. Ослина Д.С., Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Передача радиационно-индуцированной геномной нестабильности от облученных родителей потомкам // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67, №4. С.10-18. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-10-18.
5. Ozasa K., Cullings H.M., Ohishi W., Hida A., Grant E.J. Epidemiological studies of atomic bomb radiation at the Radiation Effects Research Foundation // International Journal of Radiation Biology. 2019. V.95, No.7. P.879-891. DOI: 10.1080/09553002.2019.1569778
6. Кочергина Е.В., Горский А.И., Чекин С.Ю., Корело А.М., Туманов К.А., Зеленская Н.С., Щукина Н.В., Карпенко С.В., Максютов М.А. Радиационно-эпидемиологическое исследование заболеваемости потомков первого поколения участников ликвидации последствий аварии на черновильской атомной электростанции // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). 2021. Т.30, №1. С.110-130. DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-110-130
7. Соснина С.Ф., Окаренко П.В. Последствия материнского прекоцептивного облучения: солидные раки у потомков в первом поколении // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2019. Т.28, №3. С.132-144. DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-132-144
8. Крестинина, Л.Ю., Шалагинов С.А., Старцев Н.В. Уральская когорта потомков облученного населения // Вопросы радиационной безопасности. 2022. №4(108). С.86-94.
9. Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I., et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D Code for Reconstruction of Deterministic Estimates of Dose from Environmental Exposures. Health Phys. 2019. Vol.117, №4, P.378-87. DOI: 10.1097/HP.0000000000001067.
10. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. Аклеева А.В. Челябинск: Книга, 2016. 390 с.
11. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. Epicure Users Guide. Seattle, Washington: Hirosoft International Company, 1993.
12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ», Минздрава России, 2016. 250 с.

REFERENCES

1. Sosnina S.F., Sokolnikov M.E. Heritable Effects in Offspring Associated with Harmful Exposure to Parents (Literature Review). *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2019;12;3:84-95 (In Russ.) DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95.
2. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific Annex B: Effects of Radiation Exposure of Children. New York, 2013. 284 p.
3. Dubrova Yu.E. Mutation Induction in the Mouse and Human Germline. *Russian Journal of Genetics*. 2016 Jan;52(1):17-28. doi:10.1134/s1022795416010038 (In Russ.).
4. Osolina DS, Rybkina VL, Azizova TV. Transmission of Radiation-Induced Genome Instability from Irradiated Parents to their Offspring. *MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY*. 2022 Aug;67(4):10-8 (In Russ.). doi:10.33266/1024-6177-2022-67-4-10-18.
5. Ozasa K, Cullings HM, Ohishi W, Hida A, Grant EJ. Epidemiological Studies of Atomic Bomb Radiation at the Radiation Effects Research Foundation. *International Journal of Radiation Biology*. 2019 Feb 1;95(7):879-91. doi:10.1080/09553002.2019.1569778
6. Kochergina EV, Gorski AI, Chekin SYu, Korelo AM, Tumanov KA, Zelenskaya NS, et al. General Morbidity among Children of Chernobyl Cleanup Workers: Radiation Epidemiological Study. *Radiation and Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry*. 2021;30(1):110-30 (In Russ.). doi:10.21870/0131-3878-2021-30-1-110-130
7. Sosnina SF, Okatenko PV. Consequences of Maternal Preconceptional Exposure: Solid Cancers in Offspring in the First Generation. *Radiation and Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry*. 2019;28(3):132-44 (In Russ.). doi:10.21870/0131-3878-2019-28-3-132-144.
8. Krestinina LYu, Shalaginov SA, Startsev NV. Urals Cohort of Exposed Population Offspring. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti = Issues of Radiation Safety*. 2022;4(108):86-94 (In Russ.)
9. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Shagina NB, Volchkova AYU, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: Trds-2016d code for Reconstruction of Deterministic Estimates of Dose from Environmental Exposures. *Health Physics*. 2019 Apr 8;117(4):378-87. doi:10.1097/hp.0000000000001067.
10. *Posledstviya Radioaktivnogo Zagryazneniya Reki Tечи = Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River*. Ed. Akleyev A.V. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2016. 400 p. (In Russ.)
11. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Company, 1993.
12. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2014 Godu (Zabolevaemost' i Smertnost')* = Malignant Neoplasms in Russia in 2014 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2016. 250 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 г.».

Участие авторов. Завьялов Д.А. – анализ заболеваемости, обсуждение результатов, написание статьи, подготовка рисунков. Крестинина Л.Ю. – дизайн исследования, интерпретация данных, подготовка разделов статьи.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the implementation of the federal target program «Ensuring nuclear and radiation safety for 2016–2020 and for the period up to 2030».

Contribution. Zavyalov D.A. – morbidity analysis, discussion of results, writing an article, preparation of drawings. Krestinina L.Y. – research design, data interpretation, preparation of sections of the article.

Article received: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

В.Ю. Усов¹, М.Л. Белянин², О.Ю. Бородин³, А.И. Безлепкин⁴, А.А. Чуринов⁵, Н.Л. Шимановский⁶

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСА Mn(II)-D-МИО-ИНОЗИТОЛ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ГЕКСАКИСДИГИДРОФOSФОРНАЯ КИСЛОТА КАК ГЕПАТОСПЕЦИФИЧНОГО ПАРАМАГНИТНОГО КОНТРАСТНОГО СОЕДИНЕНИЯ

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

³ Томский областной онкологический диспансер, Томск

⁴ Ветеринарная клиника «Алдан-Вет», Томск

⁵ НИИ фармакологии и восстановительной медицины им. академика Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН, Томск

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Усов, e-mail: ussov1962@yandex.ru, usov_v@meshalkin.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Разработка новых парамагнитных контрастных препаратов для МР-томографии, с органо- и патоспецифичностью к определенным физиологическим и патофизиологическим процессам является одним из важнейших и в то же время далеко не решенных направлений развития современной лучевой диагностики. Возможным направлением для создания таких контрастов – парамагнетиков является модификация органоспецифичных радиофармпрепаратов, поскольку химические элементы и основной диагностический радионуклид ядерной медицины ^{99m}Tc, и парамагнетик Mn(II) по свойствам комплексообразования во многом сходны и принадлежат к одной и той же – VII – группе Менделеевской таблицы.

Цель: Создание гепатоспецифичного парамагнитного контрастного препарата – парамагнитного аналога ^{99m}Tc-технефита – путем получения парамагнитного комплекса Mn(II) с фитиновой (D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6–гексаксидигидрофосфорной) кислотой. **Материал и методы:** Было получено гепатотропное магнитно-резонансное контрастное соединение в виде водного раствора, содержащего парамагнитный комплекс Mn(II) с D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорной (фитиновой) кислотой, в концентрации 0,5 М, с добавлением в соотношении 1:4 по объему 0,5 М водного раствора меглюмина (N-метилглюкамина) для поддержания pH в пределах 6,2–7,8, а также для улучшения стабильности раствора. Рабочее название комплекса Mn(II) с фитиновой кислотой Фитоманг®. Проведена оценка токсикологических свойств соединения при введении лабораторным мышам, релаксивности R₁ и визуализирующих свойств у лабораторных крыс Wistar массой тела 350–400 г, с использованием низкочастотного (напряженность поля 0,2 Тл) и высокопольного (напряженность поля 1,5 Тл) МР-томографов.

Результаты: Для 0,5 М водного раствора Mn-фитата с добавлением меглюмина, значение LD₅₀ при остром введении лабораторным животным (мышам) составляет более 18,7 мл/кг массы тела, что позволяет отнести данное соединение по нормативам ГОСТ 12.1.007-76 к группе 4 – малоопасные вещества. Константа термодинамической устойчивости составила 17,5. Спин-решеточная релаксивность R₁ в водном растворе при напряженности поля 0,2 Тл составила R₁ = 6,82 1/мс. После введения внутривенно здоровым крысам с сохранной функцией печени Mn-фитат распределяется в кровеносном русле, с быстрым поглощением в течение 5 мин тканью печени, с последующим частичным (до 7 ± 3 % от дозы) выведением в желчь спустя 30 мин и более. Суммарный захват препарата печенью 72 ± 7 % от введенной дозы.

Заключение: Комплексное соединение Mn(II) с D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6–гексаксидигидрофосфорной (фитиновой) кислотой относится к малоопасным веществам, устойчиво в водных средах и обладает высокой релаксивностью R₁, селективно накапливается и интенсивно контрастирует паренхиму печени, и поэтому может рассматриваться как основа для создания гепатоспецифичного парамагнитного контрастного препарата для использования при МРТ-диагностике печени в экспериментальных и клинических исследованиях.

Ключевые слова: МРТ, печень, парамагнитное контрастирование, Mn(II)-фитат, фитоманг, фитиновая кислота, D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорная кислота, доклиническое исследование

Для цитирования: Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю., Безлепкин А.И., Чуринов А.А., Шимановский Н.Л. Доклиническое исследование визуализационных свойств комплекса Mn(II)-D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорная кислота как гепатоспецифичного парамагнитного контрастного соединения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 56–63. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-56-63

W.Yu. Ussov¹, M.L. Belyanin², O.Y. Borodin³, A.I. Bezlepkin⁴, A.A. Churin⁵, N.L. Shimanovsky⁶

Preclinical Study of the Imaging Properties of the Mn(II)–D-Myo-Inositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-Hexakisdihydrophosphoric Acid Complex as a Hepatospecific Paramagnetic Contrast Agent

¹ E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³ Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia

⁴ Aldan-Vet Veterinary Clinic LLC, Tomsk, Russia

⁵ E.D. Goldberg Institute of Pharmacology and Restorative Medicine, Tomsk, Russia

⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Wladimir Yuryevich Ussov, e-mail: ussov1962@yandex.ru, usov_v@meshalkin.ru

ABSTRACT

Purpose: We tried to create a hepatospecific paramagnetic contrast agent – a paramagnetic analogue of ^{99m}Tc-technetium, by obtaining a paramagnetic Mn(II) complex with phytic (D-myoinositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexakisdihydrophosphoric) acid.

Material and methods: A hepatotropic magnetic resonance contrast compound was obtained as an aqueous solution containing a paramagnetic Mn(II) complex with D-myoinositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexakis dihydrophosphoric (phytic) acid in a concentration of 0.5 M, with the addition of a 0.5M aqueous solution of meglumine (N-methylglucamine) in a ratio of 1:4 by volume to maintain pH in the range of 6.2–7.8, as well as to improve the stability of the solution. The working name of the Mn(II) complex with phytic acid phytomang®. The toxicological properties of the compound were evaluated when administered to laboratory mice, R₁ relaxation and imaging properties in Wistar laboratory rats weighing 350-400 g, using low-field (field strength 0.2 T) and high-field (field strength 1.5 T) MR tomographs.

Results: For 0.5 M of an aqueous solution of Mn-phytate, with the addition of meglumine, LD₅₀, when administered acutely to laboratory animals – mice, is more than 18.7 ml / kg of body weight, which allows this compound to be classified according to GOST 12.1.007-76 standards to group 4 – low-hazard substances. The thermodynamic stability constant was 17.5. Spin-lattice relaxivity R₁ in aqueous solution at a field strength of 0.2T: R₁ = 6.82 l/ms. After intravenous administration to healthy rats with preserved liver function, Mn-phytate is distributed in the bloodstream, with rapid absorption within 5 minutes by liver tissue, followed by partial (up to 7 ± 3 % of the dose) excretion into bile after 30 minutes or more. The total uptake of the drug by the liver is 72 ± 7 % of the administered dose.

Conclusion: The complex compound Mn (II) with D-myoinositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexakis dihydrophosphoric (phytic) acid belongs to low-toxic substances, is stable in aqueous media and has a high relaxability R₁, selectively accumulates and intensively contrasts the liver parenchyma, and can be considered as the basis for creating a hepatospecific paramagnetic contrast preparation for use in MRI diagnostics liver in experimental and clinical studies.

Keywords: MRI, liver, paramagnetic contrast, Mn(II)-phytate, Phytomang, phytic acid, D-myo-inositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexakisdihydrophosphoric acid, preclinical study

For citation: Ussov WYu, Belyanin ML, Borodin OY, Bezlepkin AI, Churin AA, Shimanovsky NL. Preclinical Study of the Imaging Properties of the Mn(II)–D-Myo-Inositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-Hexakisdihydrophosphoric Acid Complex as a Hepatospecific Paramagnetic Contrast Agent. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):56–63. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-56-63

Введение

Разработка новых парамагнитных контрастных препаратов для МР-томографии, с органо- и патоспецифичностью к определенным физиологическим и патофизиологическим процессам является одним из важнейших и в то же время далеко не решенных направлений развития современной лучевой диагностики [1]. Возможным направлением для создания таких контрастных парамагнетиков является использование опыта использования органоспецифичных радиофармпрепаратов, тем более что как химические элементы – и основной диагностический радионуклид ядерной медицины ^{99m}Tc, и парамагнетик (близкий по свойствам к гадолинию) Mn(II), химически во многом сходны и принадлежат к одной и той же – VII – группе Менделеевской таблицы.

Было предложено гепатотропное МРТ-контрастное вещество, состоящее из наночастиц биоразлагаемого полимера, сопряженного с гадолинием [2]. Наночастицы PLA-PEG-NH-ДТРА обрабатывают водным раствором хлорида гадолиния Gd³⁺, в результате чего ионы гадолиния связываются фрагментами ДТРА в составе наночастиц. Свободный гадолиний Gd³⁺ удаляют из реакционной массы мембранным диализом. Недостатком,

причем трудно устранимым, является возможность наличия в составе свободного Gd³⁺, а также его высвобождение после введения композиции в организм за счет деградации наночастиц в печени и других анатомических образованиях [3, 4].

Надежную репутацию завоевал парамагнитный препарат для диагностики гепатобилиарной системы печени Примовист® (гадоксетатдинатрия, Gd-ЕОВ-ДТРА, Bayer АО), обладающий высокой тропностью к гепатоцитам [1]. После внутривенного введения Примовист® первоначально распределяется в кровеносном русле, а затем быстро в течение минут – десятков минут поглощается гепатоцитами [3]. Недостатком Gd-ЕОВ-ДТРА является высокая стоимость его производства, потенциальная возможность токсических осложнений за счет выделения ксенобиотика – свободного Gd из комплекса Gd-ЕОВ-ДТРА, а также относительно невысокая концентрация препарата в растворе – 0,25 М/л, что в целом может отразиться на снижении безопасности и точности диагностики с помощью указанного контрастного средства. Высокая экономическая стоимость препарата не позволяет к тому же полностью покрыть повседневную потребность в МР-томографических исследованиях с парамагнитным контрастным усилением.

Поэтому безусловно актуальной остается задача разработки и расширения арсенала контрастных средств для МРТ печени, в стремлении достичь как можно большей чувствительности и специфичности, позволяющих получить большой объем диагностической информации, экономически более дешевых и лишенных риска высвобождения токсичного Gd в свободном виде в биологические ткани и жидкости организма.

Поскольку ^{99m}Tc и Mn, принадлежащие к одной и той же – VII-й – группе Менделеевской таблицы, обладают весьма сходными химическими свойствами и в частности, свойствами комплексообразования, то оказывается возможной, как отмечено выше, замена в используемых для получения радиофармпрепаратов ^{99m}Tc на Mn в достаточном количестве, с получением диагностических или терапевтических форм комплексов Mn(II). При этом стойкость комплексных соединений Mn оказывается даже выше, чем у комплексов с ^{99m}Tc, поскольку размер атома Mn(II) меньше, чем для ^{99m}Tc [4].

Одним из радиофармпрепаратов – наиболее прочных комплексов ^{99m}Tc, является фитиновая (D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорная) кислота, для ОФЭКТ/КТ печени (структурная формула ее представлена на рис. 1А), представляющая собой сложный эфир циклического шестиатомного полиспирта мио-инозита и шести остатков ортофосфорной кислоты, по два из которых могут соединяться с ^{99m}Tc (III), или Mn(II) (рис. 1Б). Известно, что в нейтральной среде фосфатные группы фитиновой кислоты частично диссоциируют, приобретая по одному или два отрицательных заряда, благодаря чему катионы (в биологических условиях – положительно заряженные ионы металлов, или протонированные аминокислоты) прочно хелатируются двумя или более остатками фосфорной кислоты, а также могут временно образовывать менее прочную ионную связь с одной из фосфатных группой. Поэтому фактически фитиновая кислота представляет собой полидентат-

ный лиганд, хелатирующий катионы путём образования нескольких координационных связей [5].

Фитиновая кислота и ее производные обладают высоким сродством к печеночной ткани, как раз в таком качестве используются в радионуклидной диагностике в качестве гепатотропного комплекса ^{99m}Tc-технефит (НПФ Диамед, Россия) для сцинтиграфии, ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ печени в широком спектре клинических ситуаций [6]. Химический синтез D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорной кислоты возможен, однако она надежно выделяется в химически чистом виде из растительного сырья [7] и наряду с диагностическим применением широко используется самым полезным образом в пищевых и косметологических технологиях [8–11].

Предварительные оценочные квантовохимические расчеты позволили нам предположить возможность образования соединения фитиновой кислоты с ионами марганца (II) с высокой скоростью обмена воды в ближней сольватационной оболочке и высокой спин-решеточной релаксивностью R₁. Попытки использовать для магнитно-резонансной томографии печени соединения такого вещества как фитиновая кислота не предпринимались, и в литературе описаний таких попыток не встречается.

Поэтому в настоящем исследовании мы поставили цель – получить и изучить гепатотропное магнитно-резонансное контрастное соединение на основе Mn-фитата, используя выраженную специфичность фитиновой кислоты к печени и одновременно наличие в этой молекуле (см. рис. 1) по периферии остатков ортофосфорной кислоты, прочно связывающих Mn(II), и в то же время не мешающих быстрому обмену воды в ближайшей сольватационной оболочке. Естественным условием для инъекционной формы было поддержание pH 6,2–7,8. В качестве стабилизатора – буферного вещества был использовано меглюмин – наиболее массовый представитель группы веществ, улучшающих стабильность и/или текучесть раствора [12].

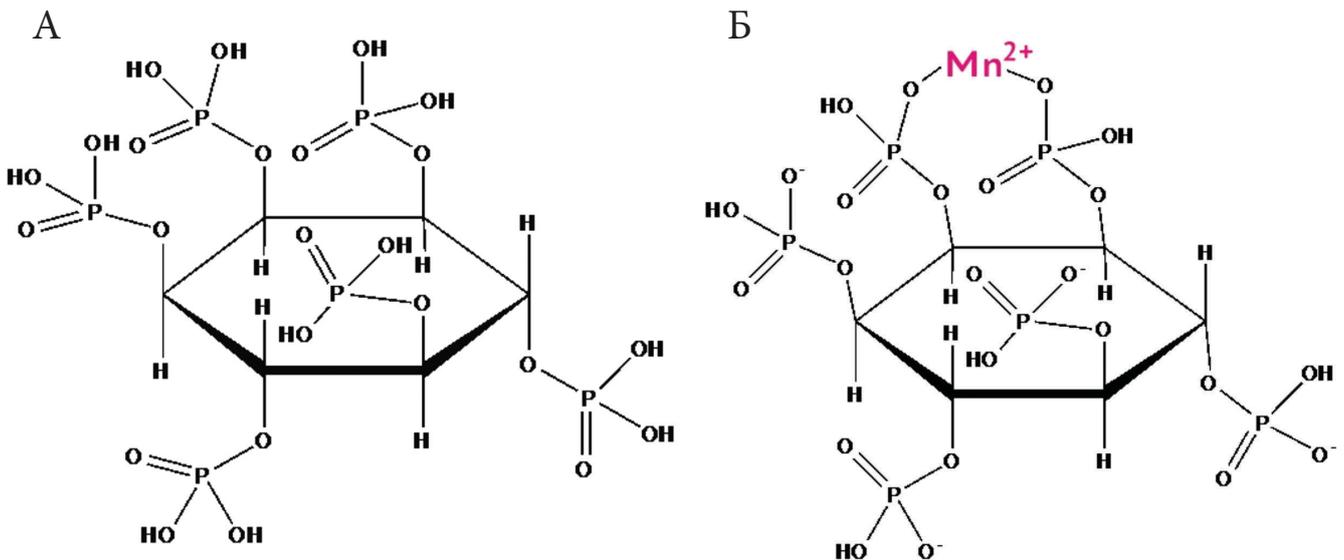


Рис. 1. Структурные формулы D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорной (фитиновой) кислоты, используемой для соединения с марганцем. Действующее начало гепатотропного парамагнитного контрастного средства парамагнитфитата – А, и конечный продукт – комплекса Mn-фитата, представляющий собой парамагнитное комплексное соединение с единственным атомом Mn(II) – Б, образующееся в условиях эквимольности этих компонент, как в нашем случае, или избытка комплексообразователя в реакционной смеси

Fig. 1. The structural formulas of D-myo-inositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexakis(dihydrophosphoric) (phytic) acid used to combine with manganese. The active principle of the hepatotropic paramagnetic contrast agent paramagnifitate – A, and the final product is the Mn – phytate complex, which is a paramagnetic complex compound with a single atom Mn(II) – B, formed under conditions of equimolarity of these components, as in our case, or an excess of the complexing agent in the reaction mixture

Материал и методы

Синтез комплекса гепатотропного магнитно-резонансного контрастного соединения – фитата марганца (II) (рабочее название Фитоманг®), осуществляли путем смешения 1 моля мио-инозитгексафосфорной кислоты (D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорной кислоты – фитиновой кислоты; структурная формула ее представлена на рис. 1А) (молекулярная масса 660,040 г/моль) и 1 моля оксида марганца (II) (молекулярная масса 70,937 г/моль), или, вместо оксида, 1 моля карбоната марганца. Фитиновая кислота была в реакционной смеси в небольшом, 1–2 % избытке (молекулярная масса 114,946 г/моль), в водной среде, при pH 6,4–7,8, с получением в итоге раствора Mn-фитата (структурная формула – см. рис. 1Б), с добавлением стабилизатора – меглюмина, с доведением путем добавления воды для инъекций до концентрации 0,5 М. Препарат стерилизовали фильтрацией через стерильный микрофильтр с размерами пор менее 0,25 мкм, разливали в стерильные стеклянные флаконы, укупоривали, автоклавировали и хранили в темном месте при температуре 4–25 °С.

В течение 3 мес еженедельно хроматографически определялось содержание свободного Mn (II) для оценки возможной диссоциации соединения Mn-фитата при хранении.

Релаксивность R_1 определялась по классическому методу Petersson H. et al, 1988 [13].

Токсичность препарата при однократном остром введении оценивали у лабораторных мышей по стандартной методике с расчетом показателя LD_{50} [14], а визуализационные возможности – у линейных интактных лабораторных крыс линии Wistar массой тела 350–400 г. Раствор фитоманга экспериментальным животным – лабораторным мышам и крысам – вводили внутривенно в сосудистое русло.

Для оценки контрастирующего парамагнитного эффекта Mn-фитата использовали крыс Wistar ($n = 11$) с массой тела более 350 г. Крысы содержались в одинаковых условиях согласно Хельсинкской декларации – международным нормам содержания лабораторных животных. При проведении МР-томографического исследования для обеспечения неподвижности животного и отсутствия стрессорных реакций на исследование перед введением Mn-фитата крысы наркотизировались – всем внутримышечно вводили золетил-100 в дозе 2 мг/100 г веса животного. При визуализационных исследованиях у крыс препарат вводили в дозировке из расчета 1 мл 0,5 М раствора на 10 кг веса тела. Использовали катетеры для периферических вен 29 G. Все МР-томографические исследования были проведены на магнитно-резонансных сканерах Toshiba Vantage Titan (Canon Medical) и Magnetom Open (Siemens Medical). Животное мягко фиксировали и укладывали в РЧ-катушку для исследования головы. В течение часа ежеминутно проводились повторные исследования с применением одного и того же T_1 -взвешенного (T_1 -ВИ) протокола с параметрами сканирования: время повторения TR = 4,4 мс, время эхо TE = 1,9 мс, поле сканирования = 25 × 25 см, толщина среза 3 мм. Затем при количественной обработке полученных значений определяли для областей сердца и крупных сосудов грудной клетки (сосудистый пул) и паренхимы печени величины интенсивности T_1 -ВИ в единицах имп/сек/пиксел и строили соответствующие кривые интенсивность – время.

В качестве препарата сравнения в тех же дозировках использовали Gd-ЕОВ-ДТРА. Также для каждого препарата на сроках 30 мин после введения рассчитывался

показатель отношения средней интенсивности сигнала T_1 -ВИ {(Паренхима печени) / Фон}. В качестве фона использовалась область нижней доли правого легкого.

Обработка изображений осуществлялась во всех случаях с помощью пакета прикладных программ Radiant Viewer (Medixant, Познань, Польша), а обработка данных и их графический и статистический анализ – средствами пакета Origin 6.1 (Origin Lab. Texas).

Результаты

Для 0,5 М водного раствора Mn-фитата с добавлением меглюмина значение, LD_{50} при остром введении лабораторным животным – мышам, составляет более 18,7 мл/кг массы тела, что позволяет отнести данное соединение по нормативам ГОСТ 12.001.07–76 к группе 4 – малоопасные вещества.

Константа термодинамической устойчивости составила 17,5, что практически означает отсутствие сколь-нибудь значимой и даже определяемой диссоциации в водных средах при нейтральной и близким к нейтральной pH. Измерения показателя спин-решеточной релаксивности R_1 в водном растворе при магнитной индукции 0,2 Тл показали, что в этом случае $R_1 = 6,82$ 1/мс. В течение трехмесячного срока наблюдения за полученным соединением с хроматографической оценкой состава раствора не отмечалось выхода свободного Mn(II), так что как в начале, так и в конце этого срока доля свободного Mn(II) не превышала 0,079 %.

После введения внутривенно здоровым крысам с сохранной функцией печени Mn-фитат распределяется в кровеносном русле, с последующим моноэкспоненциальным клиренсом и быстрым поглощением в течение первых 5 мин тканью печени (рис. 2, 3), с фракцией экстракции 87 ± 5 %, с последующим частичным, до 3–7 %, выведением в желчные пути крысы и затем в кишечник спустя 30 и более мин (рис. 3А).

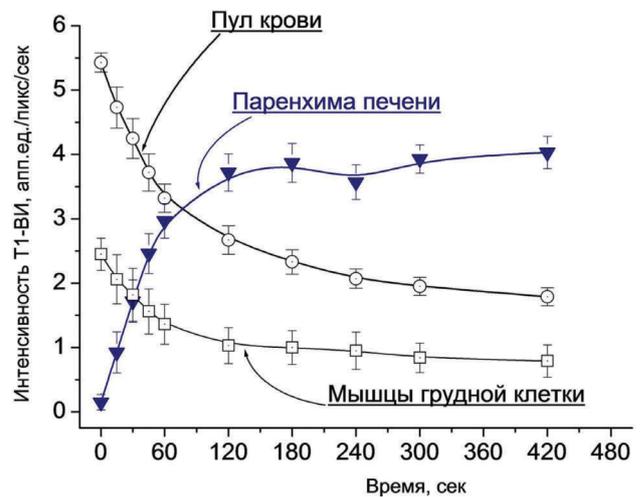


Рис. 2. Кривые динамики клиренса крови и печеночного накопления Mn-фитата у лабораторных крыс при внутривенном введении. Интенсивность T_1 -ВИ представлена как аппаратные единицы интенсивности изображения в секунду на пиксел. Также представлена кривая для области мышц плечевого пояса – грудной клетки крысы. Можно видеть, что она практически параллельна клиренсу крови, что указывает на отсутствие мышечного накопления Mn-фитата

Fig. 2. Curves of dynamics of blood clearance and hepatic accumulation of Mn-phytate in laboratory rats with intravenous administration. T_1 -WI intensity is represented as hardware units of image intensity per second per pixel. A curve is also presented for the area of the muscles of the shoulder girdle – the chest of a rat. It can be seen that it is almost parallel to blood clearance, which indicates the absence of muscle accumulation of Mn-phytate

На рис. 3 приведены МР-томограммы интактных животных через 20 мин после введения препарата в сравнении с классическим парамагнетиком для визуализации печени – Gd-ЕОВ–ДТРА (Примовист®). Справа (А) представлена корональная МР-томограмма тела лабораторного животного после введения крысе массой тела 370 г 0,5 М раствора Mn-фитата. Слева (Б) – корональная МР-томограмма тела животного после введения крысе массой 350 г Gd-ЕОВ–ДТРА, в соответствии с формуляром препарата Примовист®.

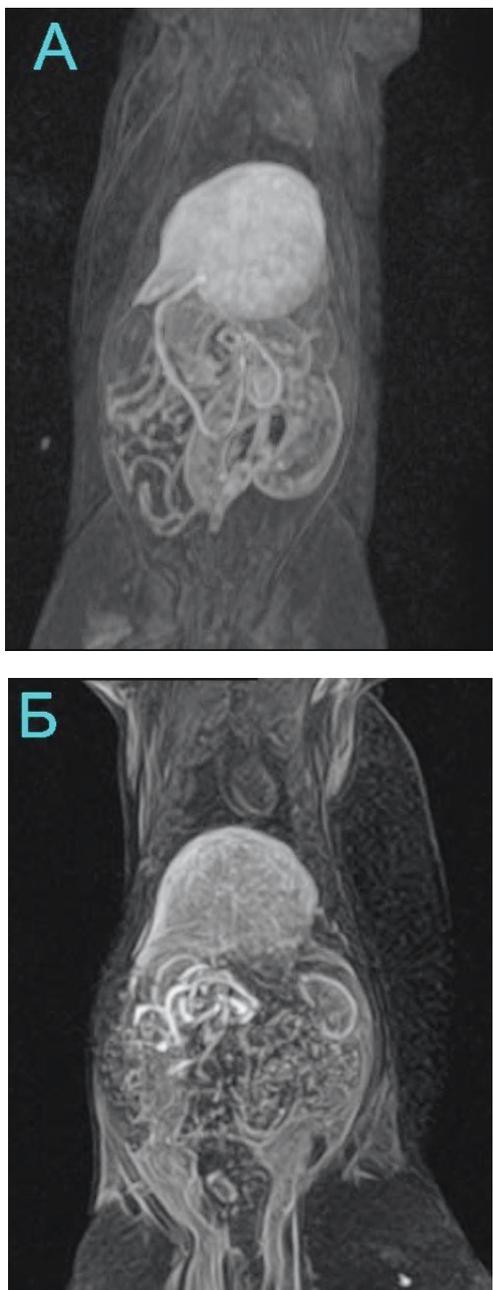


Рис. 3. Сравнительная картина парамагнитного контрастного усиления T_1 -ВИ органов грудной клетки и брюшной полости с подавлением сигнала от жировой ткани, при введении экспериментальному животному (крысы линии Wistar, массой тела 370 г), из расчета 1 мл 0,5 М раствора на 10 кг веса тела, Mn-фитата (А) и Gd-ЕОВ–ДТРА (Б)

Fig. 3. Comparative picture of paramagnetic contrast enhancement of T_1 -WI of the chest and abdominal organs, with suppression of the signal from adipose tissue, when administered to an experimental animal (Wistar rats, body weight 370 g), as 1 ml of 0.5 M solution per 10 kg of body weight, Mn-phytate (A) and Gd-EOB–DTPA (B)

Можно видеть (рис. 3А, Б), что при введении раствора Mn-фитата достигается относительно более высокая интенсивность визуализации печени, повышенная контрастность и одновременно – меньшее накопление препарата в области сердца. При исследовании с Mn-фитатом сердце как таковое практически не видно, тогда как при исследовании с Gd-ЕОВ–ДТРА вполне хорошо виден миокард – подковообразной формы. Однако при этом суммарное количество поглощенного паренхимой печени в том и другом случае достоверно не отличались, составляя $64 \pm 5\%$ от полной дозы для Gd-ЕОВ–ДТРА и $72 \pm 7\%$ для 0,5 М Mn-фитата. Индекс отношения средней интенсивности сигнала T_1 -ВИ {Паренхима печени} / Фон} при расчете на 30 мин после введения для Mn-фитата составил $9,3 \pm 2,3$, а для Gd-ЕОВ–ДТРА – $8,7 \pm 2,1\%$.

Обсуждение

Разработка новых и в первую очередь органоспецифичных парамагнитных контрастных препаратов является одним из важнейших направлений лучевой диагностики [1]. С использованием в качестве парамагнетика такого элемента, как Gd(III) удалось достичь несомненного успеха – создания гепатоспецифического парамагнитного контрастного препарата Gd – ЕОВ – ДТРА (примовист) который с высокой органной фракцией накапливается в паренхиме печени [1]. Также определенные надежды в качестве ангиографического контрастного препарата вызывает такой комплекс, как гадофосвесета тринатриевая соль (вазовист), который длительное время удерживается во внутрисосудистом пуле и обеспечивает эффективное проведение разнообразных ангиографических исследований. Однако получить другие органотропные препараты с использованием гадолиниевых комплексов, например обладающие повышенной тропностью к тканям злокачественных новообразований, пока не удастся, что обусловлено сложностями комплексообразования с гадолинием и обеспечением невозможности его выхода в свободном виде, поскольку свободный гадолиний является достаточно высокотоксичным и, в частности, предполагается причиной неспецифического фиброза [15].

Определенным решением здесь безусловно может быть использование комплексов марганца (II), который, хотя и уступает несколько гадолинию по парамагнитным свойствам и релаксивности R_1 в разных средах на 12–15% [16], однако при этом Mn(II) является естественным микроэлементом человеческого организма, присутствует в плазме крови, является активным центром многих ферментов, а по стандартному показателю LD_{50} существенно менее токсичен, нежели гадолиний [17]. Доказана возможность парамагнитного селективного контрастирования в эксперименте при экспериментальных саркомах опорно-двигательного аппарата с Mn-ГМПАО [18]. Верно и обратное – комплексообразователи, разработанные первоначально в качестве парамагнетиков с высоким сродством к Mn(II), метятся ^{99m}Tc -пертехнетатом с высоким сродством [4].

Попытка использования в качестве гепатотропного контраста-парамагнетика Mn(II)-фитата тем более интересна, что предполагает формирование гепатоспецифического комплекса с марганцем на основе не общепринятых полиацетатных соединений (как например тот же Gd-ЕОВ-ДТРА), а D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорной кислоты, сложного эфира циклической молекулы мио-инозита и шести остатков ортофосфорной кислоты, которые и обеспечивают координационное связывание Mn(II).

В нашем случае оказалось, что полученное соединение фитоманг синтезируется в ходе производственного процесса в один этап, при эквимольном соединении марганца и фитиновой кислоты, с 1–2 % избытком последней в реакционной среде, с последующими очисткой методом микрофильтрации и добавлением меглюмина как буферного вещества. Оно вполне устойчиво при хранении в темноте в условиях комнатной температуры, обладает высокой спин-спиновой релаксивностью R_1 , нетоксично – принадлежит к группе 4 (малоопасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76.

Степень поглощения печенью составляет 72 ± 7 % от введенной дозы у здоровых экспериментальных животных – крыс Вистар, что предполагает практически полную гепатоселективность этого соединения, а на долю селезенки пришлось лишь 9 ± 3 %. При этом качество визуализации печени примерно идентично таковому при использовании как препарата сравнения гепатоселективного контраста-парамагнетика Gd-EOB-DTPA (Примовиста®) – рис. 3.

Поскольку Mn-фитат захватывается исключительно печенью и селезенкой, с высокой фракцией экстракции (рис.2) и практически без обратной диффузии в кровь и без быстрого выведения в желчные пути и кишечник, это открывает возможность использования его для точного расчета среднего печеночного кровотока с использованием метода Б.Я. Наркевича (1994) [19], как отношения введенной активности препарата к площади под кривой (ППК) клиренса препарата из крови, при условии возможности получения и количественного анализа кривой в единицах мг/л или мг/мл. Кривая клиренса крови для Mn-фитата (рис. 2) имеет вид экспоненты $y = B_0 \times \exp(-\lambda t)$, и такой расчет несложен [20]: *Общий печеночный кровоток* = (Введенная доза ПМКС) / (B_0/λ). Также возможно и применение методик расчета параметров локального кровотока в различных отделах печени на основе фармакокинетических моделей по скорости локального поглощения Mn-фитата относительно скорости его клиренса из крови [6].

Высокая термодинамическая устойчивость Mn-фитата, а также включение в состав контрастной композиции такого типичного для инъекционных форм стабилизатора, как меглюмин, обеспечивали стабильность раствора парамагнитного контрастного соединения Mn-фитата как минимум в течение 3 мес. В настоящее время ведется уже полное исследование в соответствии с требованиями к вновь регистрируемым инъекционным диагностическим и лекарственным средствам, и первые данные указывают, что имеет место устойчивость соединения в течение намного больших сроков хранения.

Очевидно, что в условиях избытка оксида или карбоната марганца, которые используются в качестве ис-

точника Mn(II) при синтезе Mn(II) – фитата, возможно и формирование комплексов со связыванием и двух и трех ионов марганца с одной молекулой фитиновой кислоты, за счет шести остатков ортофосфорной кислоты (рис. 1). Предположительно-оценочный квантовохимический анализ таких комплексов позволяет предполагать, что их релаксивность R_1 должна быть резко выше, чем при получении контраста-парамагнетика при соединении эквимольных количеств реагента. Это может быть в дальнейшем источником получения органоспецифических соединений с более высокой релаксивностью R_1 и соответственно – лучшими контрастирующими свойствами.

Настоящее исследование имело своей целью лишь принципиальную оценку предположения о возможности парамагнитного контрастирования при МРТ печени с высокой органной селективностью с помощью синтезированного нами Mn(II)-фитата. Это предположение следует считать подтвержденным по представленным данным. Для полноценного клинического внедрения абсолютно необходимо также оценить визуализационную картину МРТ основных заболеваний печени при контрастировании Mn(II)-фитатом. Такое изучение сейчас ведется. Кроме того, исключительно важно выяснить, возможно ли использовать Mn(II)-фитат в качестве нанокolloидного препарата для метки клеток крови, а также для МРТ-визуализации сторожевых лимфатических узлов, как это выполняется с использованием ^{99m}Tc -технефита при ОФЭКТ/КТ [21–23]. В ближайшие месяцы и эти фрагменты изучения будут осуществлены.

Однако уже сегодня можно обоснованно утверждать, что использование замещения марганцем (II) технеция- ^{99m}Tc в составе комплексных соединений, первоначально разработанных для получения радиофармпрепаратов, позволяет в результате синтезировать органоспецифические парамагнитные соединения, которые, как минимум, позволят получить принципиально новую визуально-функциональную информацию именно органного характера, и в первую очередь – в гепатологии.

Заключение

Таким образом, впервые полученное гепатотропное парамагнитное комплексное соединение Mn(II)–фитат (фитоманг) оказалось в эксперименте *in vivo* пригодным для парамагнитного контрастирования при МР-томографической визуализации паренхимы печени, и может быть в ближайшей перспективе использовано для получения гепатоспецифического парамагнитного контрастного препарата для экспериментальных и клинических МРТ-исследований и диагностики заболеваний и поражений печени, причем по своему составу он оказался лишенным риска токсикологических осложнений, связанных с Gd(III).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шимановский Н.Л. Диагностика заболеваний и функции гепатобилиарной системы с помощью гадоксетовой кислоты (Примовист®) // Медицинский алфавит. 2013. Т.3-4. № 23. С. 47-52.
2. Chen Z., Yu D., Liu C., Yang X., Zhang N., Ma C., Song J., Lu Z. Gadolinium-Conjugated PLA-PEG Nanoparticles as Liver Targeted Molecular MRI Contrast Agent // J Drug Target. 2011. V.19. No.8. P. 657-65. doi:10.3109/1061186X.2010.531727.
3. Haimerl M., Verloh N., Fellner C., Zeman F., Teufel A., Fichtner-Feigl S., Schreyer A.G., Stroszczynski C., Wiggermann P. MRI-Based Estimation of Liver Function: Gd-EOB-DTPA-Enhanced T1 Relaxometry of 3T vs. the MELD Score // Sci Rep. 2014. No.4. P. 5621. doi:10.1038/srep05621.
4. Белянин М.Л., Подьяблонский А.С., Бородин О.Ю., Белосусов М.В., Карпов Е.Н., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л., Усов В.Ю. Синтез и доклиническая оценка визуализационных возможностей ^{99m}Tc -ДТПА-ГДОФ как нового отечественного гепатотропного препарата для сцинтиграфических и ОФЭКТ-исследований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67. №6. С.44-50. doi:10.33266/1024-6177-2022-67-6-44-50. EDN BQPVQN.
5. Пенчева И.Д., Обрешкова Д.П., Пейкова Л.П., Папанов С.И., Петкова Е.Г., Иванов К.В., Петров Г.И., Трайкова Н.И., Божкова М.К., Панкова С.А., Григоров Л.Д. Комплексобразование фитина с железными и кальциевыми иона-

- ми (спектрометрическое исследование) // Современная медицина: актуальные вопросы. 2013. №20. С.123-130. EDN QCXKUN.
6. Знаменский И.А., Левчук А.В., Милькин В.В., Румянцев О.И. Диагностическая информация при однократном введении ^{99m}Tc-Технефита // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008. Т.53. №2. С.31-34. EDN JSARPZ.
 7. Бутова С.Н., Гаскарова О.В. Отработка технологии получения фитиновой кислоты из растительного сырья // Проектная культура и качество жизни. 2015. №1. С.547-551. EDN YTZOMA.
 8. Arriero M. del M., Ramis J.M., Perelló J., Monjo M. Inositol Hexakisphosphate Inhibits Osteoclastogenesis on RAW 264.7 Cells and Human Primary Osteoclasts // PLoS One. 2012. V.7. No.8. P. e43187. doi:10.1371/journal.pone.0043187.
 9. Ших Е.В., Махова А.А., Дорогун О.Б., Елизарова Е.В. Роль фитатов в питании человека // Вопросы питания. 2023. Т.92. № 4. С. 20-28. doi:10.33029/0042-8833-2023-92-4-20-28. EDN DVQTFW.
 10. López-González A.A., Grases F., Roca P., Mari B., Vicente-Herrero M.T. Phytate (Myo-inositol Hexaphosphate) and Risk Factors for Osteoporosis // Journal of Medicinal Food. 2012. V. 11. No.4. P. 747-752. doi:10.1089/jmf.2008.0087.
 11. Johnson L.F., Tate M.E. Structure of Phytic Acids // Canadian Journal of Chemistry Animal. 1969. V.47. No.1. P.63-73
 12. Петров А.Ю., Заплутанов В.А., Бизенкова М.Н., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Фармакологическая активность мелленина натрия сукцината при моделировании повреждения печени различными инициирующими агентами // Фундаментальные исследования. 2011. Т.10. №2. С.345-350. EDN OFYSCV.
 13. Pettersson H., Slone R.M., Spanier S., Gillespie Th., Fitzsimmons J.R., Scott K.N. Musculoskeletal Tumors: T1 and T2 Relaxation Times Measurement Using Conventional 1,5T Scanner // Radiology. 1988. No.167. P.783-785.
 14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У.Хабриева М.: Медицина, 2005. 832 с. ISBN 5-225-04219-8. EDN QСНОВ.
 15. Панов В.О., Шимановский Н.Л. Имеет ли клиническое значение стабильность гадолиний-содержащих магнитно-резонансных контрастных средств? // Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. Т.97. №4. С. 243-256. EDN WKNXDN.
 16. Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Семичев Е.В., Бушланов П.С., Санников М.Ю., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л., Усов В.Ю. Исследование зависимости релаксивности R1 и R2 парамагнитных комплексных соединений марганца от химической структуры // Известия вузов. Физика. 2015. Т.58. №12-2. С. 31-35. EDN VRFTAR.
 17. Скальный А.В., Киричук А.А. Химические элементы в экологии, физиологии человека и медицине. М.: Российский университет дружбы народов, 2020. 209 с. ISBN 978-5-209-10387-5. EDN QGLPNN.
 18. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Данилец М.Г., Мильго И.В., Веснина Ж.В., Зоркальцев М.А., Лучич М.А., Шимановский Н.Л. Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование комплекса Mn(II) с гексаметилпропиленаминоксидом в качестве парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований // Лучевая диагностика и терапия. 2019. Т.2. №10. С. 42-49. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-42-49. EDN TTYNGH.
 19. Наркевич Б.Я. Технические основы циркулярного моделирования в радионуклидных исследованиях гемодинамики // Медицинская радиология. 1994. Т. 39. № 5. С. 58-64.
 20. Peters AM. The Kinetic Basis of Glomerular Filtration Rate Measurement and New Concepts of Indexation to Body Size // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004. V.31. No.1. P.137-49. doi: 10.1007/s00259-003-1341-8. Epub 2003 Oct 31. PMID: 14593500.
 21. Михайликов Т.Г., Мигунова Е.В., Ярцев П.А., Хамидова Л.Т., Петриков С.С., Алавердян А.И., Говоров А.В., Пушкарёв Д.Ю., Бударова О.П., Кузнецова Л.В., Малышев И.Ю. Распределение и удержание аутологических лейкоцитов после их введения в простату больных раком предстательной железы // Патогенез. 2022. Т.20. №2. С.19-28. doi: 10.25557/2310-0435.2022.02.19-28. – EDN MAWSFI.
 22. Ермаков А.В., Зикирходжаев А.Д., Лазутина Т.Н., Леонычев А.В., Волченко Н.Н., Беляков М.М., Каприн А.Д., Костин А.А. Методика непрямой лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата «Технефит ^{99m}Tc» для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи // Злокачественные опухоли. 2016. Т.3. №19. С.63-76. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-63-76. – EDN YTWQPX.
 23. Родионов В.В., Кометова В.В., Сенча А.Н., Корнев А.И., Бикеев Ю.В., Гайлиш Ю.П., Хияева В.А., Родионова М.В. Биопсия сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы // Акушерство и гинекология. 2018. №12. С.111-116. doi: 10.18565/aig.2018.12.III-116. EDN YSFXXC.

REFERENCES

1. Shimanovskiy N.L. Diagnostics of Diseases and Functions of the Hepatobiliary System Using Gadoteric Acid (Primovist®). *Meditinskiy Alfavit* = Medical Alphabet. 2013;3-4;23:47-52 (In Russ.).
2. Chen Z., Yu D., Liu C., Yang X., Zhang N., Ma C., Song J., Lu Z. Gadolinium-Conjugated PLA-PEG Nanoparticles as Liver Targeted Molecular MRI Contrast Agent. *J Drug Target.* 2011;19;8:657-65. doi:10.3109/1061186X.2010.531727.
3. Haimerl M., Verloh N., Fellner C., Zeman F., Teufel A., Fichtner-Feigl S., Schreyer A.G., Stroszczynski C., Wiggermann P. MRI-based Estimation of Liver Function: Gd-EOB-DTPA-Enhanced T1 Relaxometry of 3T vs. the MELD Score. *Sci Rep.* 2014 Jul 8;4:5621. doi:10.1038/srep05621.
4. Belyanin M.L., Pod'yablonskiy A.S., Borodin O.YU., Belousov M.V., Karpov Ye.N., Filimonov V.D., Shimanovskiy N.L., Usov V.YU. Synthesis and Preclinical Evaluation of Imaging Abilities of ^{99m}Tc-DTPA-GDOF as a New Original Russian Hepatotropic Agent for Scintigraphy and SPECT Studies. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;6:44-50 (In Russ.). doi:10.33266/1024-6177-2022-67-6-44-50. EDN BQPQVN.
5. Pencheva I.D., Obreshkova D.P., Peykova L.P., Papanov S.I., Petkova Ye.G., Ivanov K.V., Petrov G.Y., Traykova N.I., Bozhkova M.K., Pankova S.A., Grigorov L.D. Complexation of Phytin with Iron and Calcium Ions (Spectrometric Study). *Sovremennaya Meditsina: Aktual'nyye Voprosy* = Modern Medicine: Current Issues. 2013;20:123-130. (In Russ.). EDN QCXKUN.
6. Znamenskiy I.A., Levchuk A.V., Mil'kin V.V., Rummyantsev O.I. Diagnostic Information during Single Administration Of ^{99m}Tc-Technefit. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2008;53;2:31-34 (In Russ.). EDN JSARPZ.
7. Butova S.N., Gaskarova O.V. Development of Technology for Obtaining Phytic Acid from Vegetable Raw Materials. *Proyekt-naya Kul'tura i Kachestvo Zhizni* = Project Culture and Quality of Life. 2015;1:547-551 (In Russ.). EDN YTZOMA.
8. Arriero M. del M., Ramis J.M., Perelló J., Monjo M. Inositol Hexakisphosphate Inhibits Osteoclastogenesis on Raw 264.7 Cells and Human Primary Osteoclasts. *PLoS One.* 2012;7;8:e43187. doi:10.1371/journal.pone.0043187.
9. Shikh Ye.V., Makhova A.A., Dorogun O.B., Yelizarova Ye.V. The Role of Phytates in Human Nutrition. *Voprosy Pitaniya* = Problems of Nutrition. 2023;92;4:20-28 (In Russ.). doi:10.33029/0042-8833-2023-92-4-20-28. EDN DVQTFW.
10. López-González A.A., Grases F., Roca P., Mari B., Vicente-Herrero M.T. Phytate (Myo-Inositol Hexaphosphate) and

- Risk Factors for Osteoporosis. *Journal of Medicinal Food*. 2012;11;4:747–752. doi:10.1089/jmf.2008.0087.
11. Johnson L.F., Tate M.E. Structure of Phytic Acids. *Canadian Journal of Chemistry Animal*. 1969;47;1:63-73.
 12. Petrov A.Yu., Zaplutanov V.A., Bizenkova M.N., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Pharmacological Activity of Sodium Meglumine Succinate in Modelling of Liver Damage by Various Initiative Agents. *Fundamental'nyye Issledovaniya = Fundamental Research*. 2011;10-2:345-350. (In Russ.). EDN OFYSCV.
 13. Pettersson H., Slone R.M., Spanier S., Gillespie Th., Fitzsimmons J.R., Scott K.N. Musculoskeletal Tumors: T1 and T2 Relaxation Times Measurement Using Conventional 1,5T Scanner. *Radiology*. 1988;167:783–785.
 14. *Rukovodstvo po Eksperimental'nomu (Doklinicheskomu) Izucheniyu Novykh Farmakologicheskikh Veshchestv = Guidelines for the Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances*. Ed. R.U.Khabriev. Moscow, Meditsina Publ., 2005. 832 p. (In Russ.) ISBN 5-225-04219-8. EDN QCI-IQB.
 15. Panov V.O., Shimanovskiy N.L. Has the Stability of Gadolinium Based Magnetic Resonance Contrast Media the Clinical Significance? *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Bulletin of Roentgenology and Radiology*. 2016;97;4:243-256 (In Russ.). EDN WKNXDN.
 16. Borodin O.YU., Belyanin M.L., Semichev Ye.V., Bushlanov P.S., Sannikov M.YU., Filimonov V.D., Shimanovskiy N.L., Usov V.Yu. Dependency of Relaxivity R1 and R2 of the Complex Paramagnetic Manganese Compounds on the Chemical Structure. *Izvestiya Vuzov. Fizika = Bulletin of Universities. Physics*. 2015;58;12-2:31-35. EDN VRFTAR.
 17. Skal'nyy A.V., Kirichuk A.A. *Khimicheskiye Elementy v Ekologii, Fiziologii Cheloveka i Meditsine = Chemical Elements in Ecology, Human Physiology and Medicine*. Moscow, Peoples' Friendship University of Russia Publ., 2020. 209 p. (In Russ.). EDN QGLPNM
 18. Usov V.YU., Belyanin M.L., Filimonov V.D., Danilets M.G., Mil'to I.V., Vesnina ZH.V., Zorkal'tsev M.A., Luchich M.A., Shimanovskiy N.L. Theoretical Basis and Experimental Study of Complex of Manganese (II) with Hexamethyl-Propylen-amin-Oxime as Paramagnetic Contrast Agent for MR-Imaging of Malignant Tumors. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019;2;10:42-49 (In Russ.). DOI 10.22328/2079-5343-2019-10-2-42-49. EDN TTYNGH.
 19. Narkevich B.Ya. Theoretical Foundations of Circulation Modeling in Radionuclide Studies of Hemodinamies. *Medical Radiology*. 1994; 39(5):58=64 (In Rus.).
 20. Peters AM. The Kinetic Basis of Glomerular Filtration Rate Measurement and New Concepts of Indexation to Body Size. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31;1:137-49. doi: 10.1007/s00259-003-1341-8. Epub 2003 Oct 31. PMID: 14593500.
 21. Mikhaylikov T.G., Migunova Ye.V., Yartsev P.A., Khamidova L.T., Petrikov S.S., Alaverdyan A.I., Govorov A.V., Pushkar' D.YU., Budanova O.P., Kuznetsova L.V., Malyshev I.Yu. Distribution and Retention of Autologous Leucocytes after their Injection into the Prostatic Venous Plexus of Patients with Prostate Cancer. *Patogenez = Pathogenesis*. 2022;20;2:19-28 (In Russ.). DOI 10.25557/2310-0435.2022.02.19-28. EDN MAWSFI.
 22. Yermakov A.V., Zikiryakhodzhayev A.D., Lazutina T.N., Leont'yev A.V., Volchenko N.N., Belyakov M.M., Kaprin A.D., Kostin A.A. Sentinel Lymph Nodes Biopsy in Early Breast Cancer and Melanoma Patients Using "Technetium ^{99m}Tc" Radioactive Colloid Technetium ^{99m}Tc. *Zlokachestvennyye Opukholi = Malignant Tumors*. 2016;3;19:63-76 (In Russ.). DOI 10.18027/2224-5057-2016-3-63-76. EDN YTWQX.
 23. Rodionov V.V., Kometova V.V., Sencha A.N., Kornev A.I., Bibekeyev Yu.V., Gaylish Yu.P., Khiyayeva V.A., Rodionova M.V. Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Cancer. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;12:111-116 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.111-116>. EDN YSFXCX.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

З.Ф. Зверева¹, Н.П. Ванчакова², Е.В. Мирошник¹, Ф.С. Торубаров¹

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Зоя Фёдоровна Зверева, e-mail: zvereva01@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Обзор методов оценки церебрального энергообмена с целью выбора метода диагностики, обладающего достаточной информативностью и хорошей степенью доступности при обследовании работников атомной отрасли.

Результаты: Для оценки церебрального энергообмена применяют ПЭТ, ОФЭКТ, измерение локального мозгового кровотока с помощью изотопного клиренса. В этих методиках используется введение радиоактивных веществ в организм. Их применение ограничено высокой стоимостью оборудования и его стационарным характером. Также для оценки церебрального энергообмена используются полярографический метод (инвазивный), РЭГ и фМРТ. РЭГ позволяет получить недостаточно точные данные о церебральном энергообмене. фМРТ дает достаточно информативные данные, но тоже является стационарным методом, что ограничивает его применение в условиях комплексного обследования лиц, работающих на атомных предприятиях. Более доступным методом является нейроэнергокартирование, основанное на измерении уровня постоянного потенциала (УПП). В настоящее время этот метод широко используется в нейрофизиологических и нейропсихологических исследованиях. Таким же доступным и эффективным методом является ЭЭГ, на основании данных которого определяется показатель величины межполушарных различий (ВМПР) мощности биопотенциалов гомологичных отведений, основывающийся на мощностных характеристиках ЭЭГ, отражающих активность нервных клеток и метаболические процессы в них. Показатель выявляет степень неравномерности распределения мощностных характеристик между гемисферами, это характеризует взаимодействие активирующих и тормозящих отделов неспецифической системы мозга при формировании функциональной межполушарной асимметрии, что отражает уровень церебрального энергообмена. Достоинством метода является его тесная связь с другими ЭЭГ-показателями, что даёт возможность одновременно оценивать функциональную активность мозга и его энергетические процессы.

Заключение: ЭЭГ-показатель ВМПР мощности биопотенциалов гомологичных отведений обладает достаточной информативностью и доступностью для оценки церебрального энергообмена в условиях массового обследования, в частности работников атомной отрасли.

Ключевые слова: церебральный энергообмен, головной мозг, методы, оценка энергетических процессов

Для цитирования: Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П., Мирошник Е.В., Торубаров Ф.С. Методы оценки энергетических процессов головного мозга (обзор литературы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 65–70. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-65-70

Z.F. Zvereva¹, N.P. Vanchakova², E.V. Miroshnik¹, F.S. Torubarov¹

Methods for Evaluating the Energy Processes of the Brain (Literature Review)

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

² I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact person: Z.F. Zvereva, e-mail: zvereva01@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Review of methods for assessing cerebral energy exchange in order to select a method that has sufficient information content and a good degree of accessibility when examining nuclear industry workers.

Results: To assess cerebral energy exchange, PET, SPECT, and measurement of local cerebral blood flow using isotope clearance are used. These techniques use the introduction of radioactive substances into the body. Their use is limited by the high cost of the equipment and its stationary nature. Also, to assess cerebral energy exchange, the polarographic method (invasive), REG and fMRI is used. REG provides insufficiently accurate data on cerebral energy exchange. fMRI provides fairly informative data, but is also a stationary method, which limits its use in the conditions of a comprehensive examination of people working at nuclear enterprises. A more accessible method is neuroenergy mapping, based on measuring the level of constant potential (LCP). Currently, this method is widely used in neurophysiological and neuropsychological studies. An equally accessible and effective method is EEG, based on the data of which the value of interhemispheric differences (VIHD) in the power of biopotentials of homologous leads is determined, based on the power characteristics of the EEG, reflecting the activity of nerve cells and metabolic processes in them. The indicator reveals the degree of uneven distribution of power characteristics between the hemispheres; this characterizes the interaction of the activating and inhibitory parts of the nonspecific brain system during the formation of functional interhemispheric asymmetry, which reflects the level of cerebral energy exchange. The advantage of the method is its close connection with EEG indicators, which makes it possible to simultaneously assess the functional activity of the brain and its energy processes.

Conclusion: The EEG indicator of VIHD power of biopotentials of homologous leads is sufficiently informative and accessible for assessing cerebral energy exchange in conditions of mass examination, in particular of nuclear industry workers.

Keywords: *cerebral energy exchange, brain, methods, assessment of energy processes*

For citation: Zvereva ZF, Vanchakova NP, Miroshnik EV, Torubarov FS. Methods for Evaluating the Energy Processes of the Brain (Literature Review). *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(6):65–70. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-65-70

Введение

Эффективность работы мозговых структур человека во многом обусловлена энергетическими процессами головного мозга [1–6]. Процессы высшей нервной деятельности, связанные с непрерывным образованием функциональных ансамблей нейронов, с обновлением и образованием синаптических структур, протекают с очень значительными энергетическими затратами. Высокая интенсивность церебрального энергообмена – характерная особенность нервной ткани головного мозга (ГМ).

Энергетические характеристики ГМ являются важной составляющей его безошибочной, надежной работы [1]. Эти показатели особенно значимы для обеспечения надежной и эффективной деятельности в области ядерно опасных предприятий и производств (ЯОПП), где ее нарушения могут привести к риску возникновения аварийных ситуаций по вине персонала [7].

Изучение церебрального энергообмена у работников ЯОПП представляет важную задачу для оценки уровня их работоспособности и решения вопросов допуска к профессиональной деятельности, и поддержания профессионального долголетия [7–10]. Эта задача включает применение психофизиологического обследования (ПФО), которое проводится у работников ЯОПП в рамках обязательных ежегодных медицинских осмотров [8]. Одна из целей ПФО – выявление лиц с низким уровнем психофизиологической адаптации (ПФА), и показатель энергообмена является в этих случаях одним из ведущих [11, 12].

На состояние здоровья и ПФА персонала ЯОПП в значительной степени влияют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых доминирует артериальная гипертензия (АГ) [13–16]. Именно эти заболевания могут обусловить снижение ПФА и энергетических показателей ГМ. Изучение процессов церебрального энергообмена у работников ЯОПП, и выявление лиц с низкими уровнями ПФА и низкими показателями энергообмена представляется важной задачей, решение которой будет способствовать обоснованному, своевременному назначению реабилитационных и оздоровительных мероприятий (РОМ), и осуществлению контроля их эффективности.

К настоящему времени разработаны и активно используются методы оценки энергетических процессов ГМ. Многие из них требуют дорогостоящего оборудования, предусматривают введение радиоактивных веществ в организм человека и могут использоваться только в специальных клиниках [17–20]. Есть и более доступные методы.

В последние годы в нашей стране широко используется метод изучения церебрального энергообмена, основанный на регистрации одного из видов сверхмедленных физиологических процессов – уровня постоянного потенциала (УПП) [1]. Также с этой целью используется показатель, основанный на оценке мощностных характеристиках биоэлектрических потенциалов (БП) ЭЭГ [21]. Этот метод обладает достаточной информативностью, доступностью для использования в медицинских учреждениях, в том числе в системе медицинских учреждений ФМБА России, и дает возможность выявить лиц с низкими показателями ПФА и церебрального энергообмена, которые являются группой риска по состоянию здоровья и допуска к работе на предприятиях атомной отрасли.

Обзор методов оценки энергетических процессов ГМ

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ – высокочувствительный лучевой метод исследования, основанный на способности радиоактивных препаратов, вводимых в организм, накапливаться в тканях, обладающих высокой метаболической активностью [17–20] и тем самым отражаются процессы церебрального энергообмена. Используются различные радионуклиды кислорода и углерода. При радиоактивном распаде возникает аннигиляционное излучение, которое мгновенно распознают и фиксируют современные ПЭТ-системы [17–20].

ПЭТ позволяет осуществлять визуализацию активности биохимических процессов, обеспечивающих энергетические характеристики тканей, в том числе ГМ. Построение картины распределения радиофармпрепарата в мозге с помощью ПЭТ позволяет получить многоступенчатую картину, отражающую, в том числе, динамику энергетических процессов [17–20]. В клинической практике ПЭТ рассматривается как самый информативный метод лучевой диагностики, который дает много информации об опухолевых процессах, но в том числе, об энергетических характеристиках при других заболеваниях, например атрофических [17–20]. Нейровизуализация с использованием ПЭТ является важным инструментом дифференциальной диагностики множественных причин деменции, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона [20].

Применение ПЭТ в научных исследованиях позволило детализировать процессы церебрального энергообмена. Основой нейровизуализации церебрального энергообмена в ПЭТ является тесная функциональная связь между активностью нейронов, локальным мозговым кровотоком и процессами метаболизма [22, 23]. Полученные с помощью ПЭТ данные позволили установить, что усиление функциональной активности ГМ сопровождается усилением локального мозгового кровотока и энергетических характеристик ГМ при участии в этом процессе клеток нейроглии – астроцитов [22, 23]. Было сделано заключение, что клетки нейроглии – астроциты опосредуют нейрометаболические процессы в ГМ, что и обеспечивает общую энергетику ГМ [22, 23].

С помощью ПЭТ было также установлено, что дисфункциональные митохондриальные процессы способствуют развитию энергетических нарушений в ГМ и возникновению нервно-психических симптомов [24]. Психические процессы на современном этапе рассматриваются как продукт нейронных сетей, потребляющих значительное количество энергии. Этот механизм может приводить к образованию активных форм кислорода – побочных продуктов окислительного стресса, что может иметь как положительные, так и отрицательные последствия для организма человека [22, 23].

Недостатками метода ПЭТ является его дороговизна, что ограничивает его более широкое применение при проведении медицинских осмотров, а также необходимость привязки к ядерным институтам (радионуклиды для ПЭТ производятся в циклотронах), поэтому в настоящее время исследования с применением этого метода выполняются только в стационарных медицинских центрах. Необходимость введения в организм радиоак-

тивных веществ также затрудняет широкое применение метода.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

Этот метод исследования основан (как и ПЭТ) на способности радиофармпрепаратов, вводимых в организм, накапливаться в тканях, обладающих высокой метаболической активностью, тем самым отражая энергетические характеристики ГМ. В отличие от ПЭТ, при проведении ОФЭКТ в мозг вводятся вещества, не участвующие в обмене, меченные ^{99m}Tc , ^{201}Tl [25, 26]. Эти радиоизотопы встраиваются в фармацевтические препараты, являющиеся белками, либо другими органическими молекулами, которые способны абсорбироваться органами-мишенями. В зависимости от интенсивности гамма-излучения от тех или иных органов судят об интенсивности обмена веществ в органах-мишенях и косвенно о параметрах энергетической активности. ОФЭКТ не дает точной анатомической картины изучаемого органа [25, 26], однако его применение имеет самостоятельную диагностическую ценность, так как функциональные нарушения, возникающие при патологии ГМ, способствуют развитию структурных изменений.

В литературе представлены исследования по успешному применению ОФЭКТ для диагностики злокачественных новообразований различной локализации [26, 27]. В научных исследованиях с помощью ОФЭКТ были получены данные, подтверждающие функциональную нейропластичность ГМ – способность на протяжении всей жизни адаптироваться посредством обучения в ответ на изменения окружающей среды, и восстанавливаться после травмы и повреждений, которые тесно связаны с энергетическими процессами ГМ [28].

ОФЭКТ менее дорогостоящий метод по сравнению с ПЭТ, и для его проведения не требуется привязка к ядерным институтам, но проводится только в стационарных условиях. Кроме того, имеется необходимость введения в организм радиоактивных веществ, что затрудняет широкое использование метода.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ – это метод, позволяющий определить энергетически более и менее активные зоны ГМ. Метод основан на получении послойных (томографических) изображений разных структур головного мозга за счет использования эффекта ядерного магнитного резонанса (ЯМР). ЯМР – физическое явление, основанное на свойствах некоторых атомных ядер при помещении их в постоянное магнитное поле поглощать энергию в радиочастотном диапазоне и излучать ее после прекращения воздействия радиочастотного импульса. Электромагнитный отклик атомных ядер (МР-сигнал) преобразуется в цифровой код, поступающий на компьютер, который и строит изображение в виде срезов в различных плоскостях (корональной, сагиттальной) [29, 30]. С помощью МРТ создаются подробные и детализированные изображения внутренних структур организма, лучше всего метод подходит для визуализации мягких тканей – мозга, мышц, внутренних органов. Модифицированный метод МРТ – функциональная магнитно-резонансная томография – фМРТ позволяет получить оценки энергетических процессов ГМ.

Метод фМРТ фиксирует гемодинамические изменения, происходящие при активной работе нейронов, что дает возможность оценить функциональную активность ГМ, её изменения, и косвенно – энергетические процессы – при различных заболеваниях и состояниях [30–32].

При проведении фМРТ пациент выполняет специальные задания. Установлено, что во время выполнения заданий в разных зонах коры больших полушарий усиливается кровоток, в дренирующих венах снижается уровень дезоксигемоглобина и повышается уровень оксигемоглобина. В результате изменяется уровень насыщения кислородом эритроцитов и меняется интенсивность МР-сигнала, это фиксируется на серии изображений. Количественная оценка изменений интенсивности МР-сигнала, отражающего изменения кровотока в разных зонах коры, позволяет определить степень активации нейронов и косвенно судить об энергообмене [30–32]. Однако этот метод, как и МРТ, осуществляется только в стационарных условиях [33–35].

Измерение локального мозгового кровотока методом изотопного клиренса

Метод основан на измерении скорости вымывания из ткани мозга изотопов ксенона, или криптона (изотопный клиренс) или же атомов водорода (водородный клиренс). Скорость вымывания радиоактивной метки прямо связана с интенсивностью кровотока. Чем интенсивнее кровоток в данном участке мозга, тем быстрее в нем будет увеличиваться содержание радиоактивной метки и быстрее происходить ее вымывание. Увеличение кровотока коррелирует с ростом уровня метаболической активности мозга, а это один из показателей энергообмена. Регистрация метки производится с помощью многоканальной гамма-камеры [1, 36]. Скорость вымывания изотопа в различных точках полушарий преобразуется в значения локального кровотока, что представляется в виде карты метаболической активности мозга, характеризующей энергообмен [1, 36].

В научных исследованиях описанный метод динамической сцинтиграфии находит применение при изучении феномена ауторегуляции мозгового кровотока, который тесно связан с показателями энергетики разных зон мозга [37]. В клинике результаты оценки мозгового кровотока этим методом используются в качестве диагностических и прогностических критериев при различных патологических состояниях – тяжелых черепно-мозговых травмах, нарушениях мозгового кровообращения [38].

Электрофизиологические методы определения энергетического обмена

К этим методам относятся полярографический метод и реоэнцефалография. Оба метода раньше других методов стали использоваться для косвенного определения интенсивности церебрального энергетического обмена.

Полярографический метод определения интенсивности энергетического обмена

Суть метода в том, что растворенные в жидкой среде вещества могут взаимодействовать с находящимся в этой же среде заряженным электродом. В ходе взаимодействия – электрохимической реакции – вещество и электрод обмениваются электронами. Интенсивность взаимодействия зависит от количества электронов на электроде (т.е. величины заряда), и от концентрации взаимодействующего с электродом вещества. Возникает принципиальная возможность определить по электрическому заряду на электроде, а также по интенсивности обмена электронов между электродом и веществом концентрацию взаимодействующего с электродом вещества. Исследование с использованием полярографического метода проводят посредством записи зависимости силы тока – текущего между двумя противоположно заряженными электродами, находящимися в растворе определя-

емого вещества – от величины поданного на электроды электрического напряжения. Для этого применяют специальную полярографическую установку. С помощью полярографического метода определяют напряженность кислорода в мозговой ткани. Полярографический метод инвазивный, его применение ограничено рамками нейрохирургических операций (имплантации долгосрочных интрацеребральных электродов) [1, 39].

Реоэнцефалография (РЭГ)

В основе РЭГ лежит запись меняющейся величины электрического сопротивления при пропускании через ткани головы токов высокой частоты. Изменения электрического сопротивления зависят от кровенаполнения мозговых сосудов и скорости кровотока, что позволяет оценивать состояние кровоснабжения мозга, и, следовательно, оценивать энергетические процессы. Информация о мозговом кровотоке в случае регистрации РЭГ мало связана с конкретными мозговыми структурами, поэтому по информативности РЭГ уступает другим методам, например, методу измерения локального мозгового кровотока. Однако, для интегральной оценки динамики кровоснабжения и, соответственно, оценки общих характеристик энергетических процессов ГМ применение РЭГ оказывается полезным [1].

Запись РЭГ производится специальным прибором реоэнцефалографом, либо электроэнцефалографом с реографической приставкой, представляющим собой генератор высокочастотного тока (120 кГц). Реоэнцефалограмма представляет собой кривую, синхронную с пульсом. Анализ параметров РЭГ обладает важными диагностическими характеристиками, так как дает сведения об имеющейся у больного сосудистой патологии, а также позволяет оценить различия энергетических показателей в разных зонах коры, относящихся к каротидному, либо вертебрально-базиллярному сосудистым бассейнам. Диагностические возможности метода могут быть расширены применением функциональных проб, которые позволяют отличить функциональные изменения от органических, и уточнить локализацию поражения [1, 40, 41]). Недостатком метода является получение очень обобщенной мозговой характеристики, в том числе энергетических процессов.

Определение уровня постоянного потенциала (УПП), или нейроэнергокартирование (НЭК)

УПП – это относительно новый электрофизиологический метод оценки энергетических процессов головного мозга [1]. Под УПП понимают устойчивую разность потенциалов милливольтного диапазона, регистрируемую между мозгом (точнее – экстрацеребральными структурами головы) и референсными областями (например, рукой) с помощью усилителей постоянного тока. Такие потенциалы ряд авторов описывают как «сверхмедленную электрическую активность, или «омега-потенциалы» [42].

УПП отражает состояние кислотно-щелочного равновесия на границе гематоэнцефалического барьера [1, 43]. В норме кислотность крови, оттекающей от мозга, определяется накоплением кислых продуктов обмена (молочной кислоты при гликолизе, угольной кислоты при кислородном окислении в цикле Кребса). Ацидотический сдвиг крови является одним из важных факторов увеличения концентрации водородных ионов и, как следствие, усиления локального мозгового кровотока. Тесная связь процессов метаболизма с концентрацией водородных ионов в оттекающей от мозга крови и потенциалом ГЭБ позволяет использовать УПП как по-

казатель церебрального энергообмена. В норме повышение локального мозгового кровотока и потребления глюкозы сопровождается ростом УПП. В нормативном диапазоне показателей высокие значения УПП отражают повышение энергообмена, низкие – его снижение [1]. При патологии описанные соотношения могут меняться. Повышение УПП может быть связано с нарастанием гликолиза вследствие снижения локального мозгового кровотока (например, при нарушениях мозгового кровообращения [1]). Либо церебральный ацидоз может быть вызван усилением катаболизма вследствие атрофических заболеваний мозга (болезни Альцгеймера, Паркинсона). Поэтому относительно простая трактовка УПП в норме требует дополнительного внимания при заболеваниях ГМ.

В настоящее время область применения описанного метода широка. Это получение новых данных о работе ГМ и его энергетических характеристиках при разных функциональных состояниях человека – от спокойного бодрствования до состояния после тяжелого стресса [1, 43–45].

Показатель величины межполушарных различий (ВМПР) мощности биопотенциалов (БП) гомологичных отведений

ВМПР БП характеризует церебральный энергообмен на основе мощностных характеристик ЭЭГ. Эти характеристики имеют двоякую природу. С одной стороны, в них отражается качество восходящих влияний (активирующих и тормозящих) из неспецифической системы (НС) ГМ на кору, с другой – они характеризуют метаболические процессы, а также энергообмен, происходящие в ткани мозга [11, 12, 21, 46–48].

Показатель оценивает величину межполушарных различий мощности БП гомологичных отведений без учета знака показателя, выявляя степень неравномерности распределения мощностных характеристик между гемисферами, что характеризует взаимодействие активирующих и тормозящих отделов НС ГМ при формировании функциональной межполушарной асимметрии ГМ [21].

Используемые мощностные характеристики, полученные с помощью спектрального анализа ЭЭГ, отражают количественную оценку частоты и амплитуды БП ГМ. Показатель формируется путем усреднения совокупной величины различий мощности БП между гомологичными отведениями во всех частотных диапазонах – δ , θ , α , β_1 , β_2 . Тем самым, частотные различия нивелируются, и показатель ВМПР мощности БП гомологичных отведений отражает суммарную разницу мощности между двумя зонами отведения.

Сравнение ВМПР мощности БП гомологичных отведений и УПП, проведенное у здоровых и лиц с наличием патологии (сосудистого и не сосудистого характера), подтвердило обоснованность применения данного показателя для оценки энергетических процессов ГМ [49].

В исследованиях, проведенных у работников ЯОПП с помощью показателя ВМПР мощности БП гомологичных отведений, было установлено, что при низком уровне ПФА церебральный энергообмен усиливается. Усиление энергообмена наблюдается при снижении ФС ЦНС, при этом в ЭЭГ регистрируется большое число аномальных показателей. В наибольшей степени энергообмен усиливается в структурно-функциональном образовании, участвующем в осуществлении функций, в разных участках коры ГМ, а также в структурно-функциональном образовании, функции которого формируются при доминирующей роли корково-подкорковых

взаимоотношений. В структурно-функциональном образовании, осуществляющем функции, за которые отвечают подкорковые структуры (диэнцефальные отделы ствола), церебральный энергообмен не изменяется. Метод даст возможность оценить функциональную активность головного мозга и его энергетические процессы. Важно отметить доступность метода и наличие необходимой аппаратуры в амбулаторных и стационарных условиях.

Заключение

В обзоре были представлены различные методы исследования ГМ, позволяющие с разной степенью точности исследовать церебральный энергообмен. Однако часть из этих методов может использоваться только в стационарных условиях или иметь привязку к утверждениям, синтетирующим радиофармпрепараты. Широкое применение таких методов ограничено, так как они осуществляются в крупных клинических центрах.

Есть электрофизиологические методы (более ранние) для косвенного определения интенсивности энергетического обмена – полярографический и РЭГ. Полярографический метод имеет тесную привязку к нейрохирургическим вмешательствам. РЭГ, отражающий динамику кровоснабжения ГМ интегрально, оказывается полезным для самой общей, приблизительной оценки энергетических процессов ГМ.

Метод УПП имеет много перспектив для изучения энергетики ГМ. В настоящее время он широко используется в амбулаторной практике и в нейрофизиологи-

ческих и психологических исследованиях. Этому способствуют доступность метода (не является дорогостоящим) и хорошо разработанный дизайн исследования. Из недостатков можно отметить, что этот метод не дает возможность выделить структурно-функциональные образования ГМ, участвующие в энергетических процессах.

Показатель ВМПР мощности БП гомологичных отделений основывается на мощностных характеристиках ЭЭГ, отражающих активность нервных клеток и метаболические процессы в них. Показатель выявляет степень неравномерности распределения мощностных характеристик между гемисферами. Это характеризует взаимодействие активирующих и тормозящих отделов НС ГМ при формировании функциональной межполушарной асимметрии, и косвенно – уровень церебрального энергообмена. Достоинством метода является его тесная связь с ЭЭГ-показателями, что дает возможность одновременно оценивать как функциональную активность ГМ, так и его энергетические процессы, и выделить структурно-функциональные образования. Именно этот метод дает возможность быстро и качественно исследовать процессы церебрального энергообмена в амбулаторных условиях, что дает преимущества этому методу при проведении обследований работников ЯОПП. Он дает возможность выявить лиц с низким уровнем ПФА и начальными стадиями заболеваний, снижающими церебральный энергообмен, например АГ, и оказывающими негативное влияние на профессиональную деятельность.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антитор, 2003. 288 с.
2. Siebert G., Gessner B., Klasser M. Energy Supply of the Central Nervous System // *Bibl Nutr Dieta*. 1986. No.38. P.1-26. DOI: 10.1159/000412595.
3. Camandola S., Mattson M.P. Brain Metabolism in Health, Aging, and Neurodegeneration // *EMBO J*. 2017 Jun. V.36. No.11. P.1474-92. DOI: 10.15252/emj.201695810
4. Magistretti P.J., Allaman I.A. Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging // *Neuron*. 2015. V.86. No.4. P.883-901. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.035.
5. Bélanger M., Allaman I., Magistretti P.J. Brain Energy Metabolism: Focus on Astrocyte-Neuron Metabolic Cooperation // *Cell Metab*. 2011. V.14. No.6. P.724-38. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.08.016. PMID: 22152301.
6. Zanzonico P. Positron Emission Tomography: A Review of Basic Principles, Scanner Design and Performance, and Current Systems // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2004. V.34. No.2. P. 87-111. DOI:10.1053/j.semmuclmed.2003.12.002.
7. Щепланов В.Ю. Надежность деятельности и профессиональное здоровье работающих в неблагоприятных условиях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1996. 52 с.
8. Организация и проведение психофизиологических обследований работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии, при прохождении работниками медицинских осмотров в медицинских организациях ФМБА России: Метод. рекоменд. ФМБА России Р 2.2.9.84-2015. М., 2015.
9. Березин Ф.Б. Психологическая и психофизическая адаптация человека. Л.: Наука, 1988. 260 с.
10. 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.1 №23. С. 12-18.
11. Зверева З.Ф., Торубаров Ф.С., Ванчакова Н.П., Лукьянова С.Н., Мирошник Е.В., Денисова Е.А. Сравнительная характеристика частотных диапазонов ЭЭГ и церебрального энергообмена при низком уровне психофизиологической адаптации у работников ядерно опасных предприятий и производств // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2023. Т.5. №68. С. 50-59. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-50-59
12. Зверева З.Ф., Торубаров Ф.С., Ванчакова Н.П., Денисова Е.А. Церебральный энергообмен у работников ядерно опасных предприятий и производств с низким уровнем психофизиологической адаптации // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2022. Т.2. №24. С.50-55. DOI: 10.47183/mes.2022.012.
13. Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения // *Молодой ученый*. 2018. Т.50. №236. С.86-90. URL: <https://moluch.ru/archive/236/54737/> (дата обращения: 27.05.2024).
14. Артериальная гипертензия у взрослых: Клин. рекоменд. 2020–2022. Утверждены Минздравом РФ 20.01.2023.
15. Лазарева Е.Ю. Клинико-психологические особенности адаптационного потенциала личности у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дис... канд. психол. наук. СПб., 2016.
16. Еремина Н.М., Месникова И.Л., Романенко З.В. Комплексная оценка адаптации и качества жизни амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией // *Медицинский журнал*. 2016. Т.1. №55. С. 106-109.
17. Рудас М.С., Насникова И.Ю., Матякин Г.Г. Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике. М., 2007. 53 с.
18. Иващенко И.М., Шнякин П.Г., Катаева А.А., Павлова И.С., Григорян К.В., Ширванян М.А. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в диагностике злокачественных опухолей головного мозга (обзор литературы) // *В мире научных открытий*. 2018. Т.10. №84. С.72-85.
19. Demetriades A.K., Almeida A.C., Bhangu R.S., Barrington S.F. Application of Positron Emission Tomography in Neuro-Oncology: a Clinical Approach // *Surgeon*. 2014. V.12. No.3. P.148-57. DOI: 10.1016/j.splash.2013.12.001.
20. Ricci M., Cimini A., Chiaravalloti A., Filippi L., Schillaci O. Positron Emission Tomography (PET) and Neuroimaging in the Personalized Approach to Neurodegenerative Causes of Dementia // *Int J. Mol Sci*. 2020. V.21. No.20. P.7481. Doi:10.3390/ijms 21207481.
21. Зверева З.Ф. Характер межполушарного распределения мощности биопотенциалов головного мозга в норме и при его латерализованном поражении: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
22. Figley C.R., Stroman P.W. The Role(s) of Astrocytes and Astrocyte Activity in Neurometabolism, Neurovascular Coupling, and the Production of Functional Neuroimaging Signals // *Eur J Neurosci*. 2011. V.33. No.4. P.577-88. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07584.x. PMID: 21314846 Review.
23. Büttiker P., Weissenberger S., Esch T., Anders M., Raboch J., Ptacek R., Kream Stefano G.B. Dysfunctional Mitochondrial Processes Contribute to Energy Perturbations in the Brain and Neuropsychiatric Symptoms // *Front Pharmacol*. 2023. No.13. P.1095923. DOI:10.3389/fphar.2022.1095923.
24. Morella I.M., Brambilla R., Moret L. New Roles of Brain Metabolism in the Development of Cognitive Impairment and Neuropsychiatric Disorders // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2022. No.142. P.104892. DOI i: 10.1016 / J.neubioev.2022.104892.
25. Сергуладзе Т.Н., Асланиди И.П. Клиническая значимость однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга // *Клиническая физиология кровообращения*. 2012. № 2. С.22 -29.
26. Бабянц А.А., Хананашвили Я.А. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2018. №3. С. 46-54.

27. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Рябова А.И., Чернов В.И., Чойзионов Е.Л. Изучение диагностической эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с новым радиофармацевтическим лекарственным препаратом ^{99m}Tc] Tc-1-ТНО-D-глюкоза в визуализации опухолей головного мозга // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т.5. №21. С. 24–33. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-24-33.

28. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T., Widhalm G., Fueger B., Chang J., Zhu Z., Marosi C., Haug A., Hacker M., Li S. The Prognostic Value of [123I]-Vascular Endothelial Growth Factor ([123I]-VEGF) in Glioma // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018. V.45. No.13. P. 2396–2403. DOI: 10.1007/s00259-018-4088-y.

29. Бажин А.В., Блинов Н.Н., Васильев Ю.А., Васильева Ю.Н., Душкова Д.В., Карпов С.С., Лазаренко А.О., Лежнев Д.А., Нечаев В.А., Сергеев А.Д., Ульянова В.А. Стандарты выполнения магнитно-резонансной томографии. М., 2019. 68 с.

30. Glover G. H. Review of Functional Magnetic Resonance Imaging // Neurosurgery Clinic in New York City. 2011. V. 22. No.2. P.133-9. VII. DOI: 10.1016/J.nec.2010.11.001.

31. Кремнева Е.И., Силицын Д.О., Добрынина Л.А., Суслина А.Д., Кротенкова М.В. Функциональная МРТ покоя в неврологии и психиатрии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2022. Т.2. №122. С.5-14.

32. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2011. Т.1 №5. С.30-38. DOI: 10.17816/psaic316.

33. Буккиева Т.А., Чегина Д.С., Ефимцев А.Ю., Левчук А.Г., Исхаков Д.К., Соколов А.В., Фокин В.А., Труфанов Г.Е. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение // REJR 2019. Т.2. №9. С.150-170. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170.

34. Коптева Ю.П., Агафьина А.С., Труфанов Г.Е., Щербак С.Г. Магнитно-резонансная томография коннектома в оценке результатов нейрореабилитации у пациентов с рассеянным склерозом (обзор литературы) // Российский журнал персонализированной медицины. 2023. Т.1. №3. С. 43-53. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-43-53.

35. Прошина Е.А., Дейнска Т.С., Мартынова О.В. Нейрогенетика функциональной коннективности мозга: современные подходы к изучению (обзор) // Современные технологии в медицине. 2024. Т.16. №1. С.66-77. <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.1.07>.

36. Nilson B.V., Rickner G., Wolgast M. On the Theory of the Intravenous Isotope Method for Measuring Cerebral Blood Flow // Scand J Clin Lab Invest. 1977. May. V.37. No.3. P.195-200. PMID: 356172/ DOI: 10.3109/00365517709091482.

37. Семенютин В.Б., Алиев В.А. Современные методы оценки ауторегуляции мозгового кровотока // Регионарное кровообращение. 2011. Т.4. №40. С. 13-27.

38. Bowman J.J., Muizelaar J.P. Assessment of Regional Cerebral Blood Flow in Acute Traumatic Brain Injury Using Stable Computed Tomography with

Xenon Amplification // Acta Neurochir Suppl (Wien). 1993. No.59. P.34-40. DOI: 10.1007/978-3-7091-9302-06.

39. Bartlett K., Saka M., Jones M. Polarographic Electrode Measures of Cerebral Tissue Oxygenation: Implications for Functional Brain Imaging Sensors (Basel). 2008. V.8. No.12. P.7649-7670. DOI: 10.3390/s8127649.

40. Шидловская Т.В., Шидловская Т.А., Герасименко С.И. Качественные и количественные показатели реоэнцефалографии у больных начальной сенсоневральной тугоухостью на фоне различных сосудистых факторов (эпизодического повышения АД, ВСД по гипертоническому типу, гипертонической болезни I степени) // Оториноларингология. Восточная Европа. 2012. Т.3. №8. С. 13-23.

41. Верхозина Т.К., Кинаш И.Н., Ипполитова Е.Г., Кошкарёва З.В., Склярёнок О.В. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника // Забайкальский медицинский вестник. 2019. №4. С. 1-7.

42. Аладжалова Н.А. Психофизиологические аспекты сверхмедленной ритмической активности головного мозга. М.: Наука, 1979. 212 с.

43. Депутат И.С., Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Большевидева И.Л., Старцева Л.Ф. Анализ распределения уровня постоянного потенциала головного мозга в оценке функционального состояния организма (обзор) // Экология человека. 2015. №10. С.27-36.

44. Кирсанов В.М. Динамика энергетического потенциала мозга в условиях использования активных форм обучения // Ученые записки. 2011. Т.7. №77. С.85-92.

45. Поборский А.Н., Сафронов А.А. Особенности энергетического обмена головного мозга у студентов с различным типом межполушарной асимметрии // Академический журнал Западной Сибири. 2013. Т.3. №9. С. 61-63.

46. Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П. Величина асимметрии мощности ритмов ЭЭГ как показатель функционального состояния мозга // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. 2003. №4. С. 41-44.

47. Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П. Оценка функционального состояния мозга по показателю величины асимметрии мощности биопотенциалов ЭЭГ // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. №1. С. 23 – 26.

48. Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П., Золотарёва Н.Н. Клинические и нейрофизиологические показатели у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. №2. С. 15-18.

49. Мирошник Е.В., Зверева З.Ф., Бобров А.Ф., Баскаков И.С., Ванчакова Н.П., Еланская О.В. Сопоставление показателей биоэлектрической активности головного мозга и энергетических процессов в ткани мозга (величины межполушарных различий мощности биопотенциалов гомологичных отделений и уровня постоянного потенциала головного мозга) // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. №2. С. 49-59.

REFERENCES

1. Fokin V.F., Ponomareva N.V. *Energeticheskaya Fiziologiya Mozga* = Energetic Physiology of the Brain. Moscow, Antidor Publ., 2003. 288 p. (In Russ.).

2. Siebert G., Gessner B., Klasser M. Energy Supply of the Central Nervous System. *Bibl Nutr Dieta*.1986;38:1-26. Doi: 10.1159/000412595.

3. Camandola S., Mattson M.P. Brain Metabolism in Health, Aging, and Neurodegeneration. *EMBO J*. 2017;36;11:1474-92. DOI: 10.15252/emboj.201695810

4. Magistretti P.J., Allaman I.A Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging. *Neuron*. 2015;86:4:883-901. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.035.

5. Bélanger M., Allaman I., Magistretti P.J. Brain Energy Metabolism: Focus on Astrocyte-Neuron Metabolic Cooperation. *Cell Metab*. 2011;14;6:724-38. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.08.016. PMID: 22152301.

6. Zanzonico P. Positron Emission Tomography: A Review of Basic Principles, Scanner Design and Performance, and Current Systems. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2004;34;2:87-111. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2003.12.002.

7. Shcheblanov V.Yu. *Nadezhnost' Deyatel'nosti i Professional'noye Zdorov'ye Rabotayushchikh v Neblagopriyatnykh Usloviyakh* = Reliability of Activity and Professional Health of Workers in Adverse Conditions. Extended Abstract of Doctor's Thesis (Med.). Moscow Publ., 1996, 52 p. (In Russ.).

8. Organization and Implementation of Psychophysiological Examinations of Employees of Organizations Operating Particularly Radiation-Hazardous and Nuclear-Hazardous Production Facilities and Facilities in the Field of Atomic Energy Use, when Employees Undergo Medical Examinations in Medical Organizations of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. *Methodological Recommendations of the Russian Federal Medical and Biological Agency 2.2.9.84-2015*. Moscow Publ., 2015 (In Russ.).

9. Berezin F.B. *Psikhologicheskaya i Psikhofizicheskaya Adaptatsiya Cheloveka* = Psychological and Psychophysical Adaptation of a Person. Leningrad, Nauka Publ., 1988. 260 p. (In Russ.).

10. Torubarov F.S., Bushmanov A.Yu., Zvereva Z.F., Kretov A.S., Luk'yanova S.N., Denisova Ye.A. Concept of Medical Psychophysiological Examination of Personnel of Nuclear Facilities. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Medicine of Extreme Situations. 2021;23;1:12-18 (In Russ.).

11. Zvereva Z.F., Torubarov F.S., Vanchakova N.P., Luk'yanova S.N., Miroshnik Ye.V., Denisova Ye.A. Comparative Characteristics of EEG Frequency

Bands and Cerebral Energy Exchange at a Low Level of Psychophysiological Adaptation in Employees of Nuclear Hazardous Enterprises and Productions. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;5:50-59 (In Russ.). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-50-59.

12. Zvereva Z.F., Torubarov F.S., Vanchakova N.P., Denisova Ye.A. Cerebral Energy Exchange in Employees of Hazardous Nuclear Facilities and Productions with the low Degree of Psychophysiological Adaptation. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Medicine of Extreme Situations. 2022;24:50-55 (In Russ.). DOI: 10.47183/mes.2022.012.

13. Klimov A.V., Denisov Ye.N., Ivanova O.V. Arterial Hypertension and its Prevalence among the Population. *Molodoy Uchenyy* = Young Scientist. 2018;50;236:86-90 (In Russ.). URL: <https://moluch.ru/archive/236/54737/> (date of access: 05/27/2024).

14. Arterial Hypertension in Adults. Clinical Recommendations. 2020–2022. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation Publ. 01/20/2023 (In Russ.).

15. Lazareva Ye.Yu. *Kliniko-Psikhologicheskkiye Osobennosti Adaptatsionnogo Potentsiala Lichnosti U Bol'nykh Serdechno-Sosudistymi Zabolevaniyami* = Clinical and Psychological Features of the Adaptive Potential of the Individual in Patients with Cardiovascular Diseases. Extended Abstract of Candidate's Thesis (Psychological Sciences). St. Petersburg Publ., 2016 (In Russ.).

16. Yeremina N.M., Mesnikova I.L., Romanenko Z.V. Comprehensive Assessment of Adaptation and Quality of Life of Outpatients with Arterial Hypertension. *Meditsinskiy Zhurnal* = Medical Journal. 2016;55;1:106-109 (In Russ.).

17. Rudas M.S., Nasnikova I.Yu., Matyakin G.G. *Positronno-Emissionnaya Tomografiya v Klinicheskoy Praktike* = Positron Emission Tomography in Clinical Practice. Moscow Publ., 2007. 53 p. (In Russ.).

18. Ivashchenko I.M., Shnyakin P.G., Katayeva A.A., Pavlova I.S., Grigoryan K.V., Shirvanyan M.A. Possibilities of Positron Emission Tomography in the Diagnosis of Malignant Brain Tumors (Literature Review). *V Mire Nauchnykh Otkrytiy* = In the World of Scientific Discoveries. 2018;84;10:72-85 (In Russ.).

19. Demetriades A.K., Almeida A.C., Bhangu R.S., Barrington S.F. Application of Positron Emission Tomography in Neuro-Oncology: a Clinical Approach. *Surgeon*. 2014;12;3:148-57. DOI: 10.1016/j.splash.2013.12.001.

20. Ricci M., Cimini A., Chiaravallotti A., Filippi L., Schillaci O. Positron Emission Tomography (PET) and Neuroimaging in the Personalized Approach to Neurodegenerative Causes of Dementia. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:20:7481. DOI:10.3390/ijms 21207481.
21. Zvereva Z.F. *Kharakter Mezhpolusharnogo Raspredeleniya Moshchnosti Biopotentsialov Golovnoy Mozga v Norme i pri yego Lateralizovannom Porazhenii* = The Nature of the Interhemispheric Distribution of the Power of Brain Biopotentials in Normal Conditions and in Cases of Lateralized Lesions. Extended Abstract of Doctor's Thesis (Med.). Moscow Publ., 2004 (In Russ.).
22. Figley C.R., Stroman P.W. The Role(s) of Astrocytes and Astrocyte Activity in Neurometabolism, Neurovascular Coupling, and the Production of Functional Neuroimaging Signals. *Eur J Neurosci.* 2011;33:4:577-88. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07584.x. PMID: 21314846 Review.
23. Büttiker P., Weissenberger S., Esch T., Anders M., Raboch J., Ptacek R., Kream R.M., Stefano G.B. Dysfunctional Mitochondrial Processes Contribute to Energy Perturbations in the Brain and Neuropsychiatric Symptoms. *Front Pharmacol.* 2023;13:1095923. DOI:10.3389/fphar.2022.1095923.
24. Morella I.M., Brambilla R., Moret L. New Roles of Brain Metabolism in the Development of Cognitive Impairment and Neuropsychiatric Disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022;142:104892. DOI: 10.1016/J.neubiorev.2022.104892.
25. Serguladze T.N., Aslanidi I.P. Clinical Significance of Single-Photon Emission Computed Tomography of the Brain. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya* = Clinical Physiology of Blood Circulation. 2012;2:22-29 (In Russ.).
26. Babiants A.Y.A., Khananashvili Y.A.A. Cerebral Circulation: Physiological Aspects and Modern Research Methods. *Zhurnal Fundamental'noy Meditsiny i Biologii* = Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2018;3:46-54 (In Russ.).
27. Zel'chan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Rybina A.N., Ryabova A.I., Chernov V.I., Choyzonov Ye.L. Study of the Diagnostic Effectiveness of Single-Photon Emission Computed Tomography with a New Radiopharmaceutical Drug ^{99m}Tc -1-THIO-D-Glucose in Visualizing Brain Tumors. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2022;21:5:24-33 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-24-33.
28. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T., Widhalm G., Fueger B., Chang J., Zhu Z., Marosi C., Haug A., Hacker M., Li S. The Prognostic Value of [123I]-Vascular Endothelial Growth Factor ([123I]-VEGF) in Glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:13:2396-2403. DOI: 10.1007/s00259-018-4088-y.
29. Bazhin A.V., Blinov N.N., Vasil'yev YU.A., Vasil'yeva YU.N., Dushkova D.V., Karpov S.S., Lazarenko A.O., Lezhnev D.A., Nechayev V.A., Sergeev A.D., Ul'yanova V.A. *Standarty Vypolneniya Magnitno-Rezonansnoy Tomografii* = Standards for Performing Magnetic Resonance Imaging. Moscow Publ., 2019. 68 p. (In Russ.).
30. Glover G. H. Review of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery Clinic in New York City.* 2011;22:2:133-9. VII. DOI: 10.1016/J.nec.2010.11.001.
31. Kremneva Ye.I., Sinitsyn D.O., Dobrynina L.A., Suslina A.D., Krotenkova M.V. Functional Resting MRI in Neurology and Psychiatry. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S.Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122:2:5-14 (In Russ.).
32. Kremneva Ye.I., Kononov R.N., Krotenkova M.V. Functional Magnetic Resonance Imaging. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii* = Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2011;5:1:30-38 (In Russ.). DOI: 10.17816 / psaic 316.
33. Bukkieva T.A., Čegina D.S., Efimcev A.Ū., Levčuk A.G., Ishakov D.K., Sokolov A.V., Fokin V.A., Trufanov G.E. Resting State Functional MRI. General Issues and Clinical Application. *REJR* 2019;9:2:150-170 (In Russ.). DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170.
34. Kopteva YU.P., Agaf'ina A.S., Trufanov G.Ye., Shcherbak S.G. Magnetic Resonance Imaging of the Connectome in Assessing the Results of Neurorehabilitation in Patients with Multiple Sclerosis (Literature Review). *Rossiyskiy Zhurnal Personalizirovannoy Meditsiny* = Russian Journal of Personalized Medicine. 2023;3:1:43-53 (In Russ.). DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-43-53.
35. Proshina Ye.A., Deynekina T.S., Martynova O.V. Neurogenetics of Brain Connectivity: Current Approaches to the Study (Review). *Sovremennye Tehnologii v Meditsine* = Modern Technologies in Medicine. 2024;1:16:66-77. <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.1.07>.
36. Nilson B.V., Rickner G., Wolgast M. On the Theory of the Intravenous Isotope Method for Measuring Cerebral Blood Flow. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977 May;37(3):195-200. PMID: 356172/ DOI: 10.3109/00365517709091482.
37. Semenyutin V.B., Aliyev V.A. Modern Methods of Assessing Autoregulation of Cerebral Blood Flow. *Regionarnoye Krovoobrashcheniye* = Regional Blood Circulation. 2011;4:40:13-27 (In Russ.).
38. Bowman J.J., Muizelaar J.P. Assessment of Regional Cerebral Blood Flow in Acute Traumatic Brain Injury Using Stable Computed Tomography with Xenon Amplification Acta. *Neurochir Suppl (Wien).* 1993;59:34-40. DOI: 10.1007/978-3-7091-9302-06.
39. Bartlett K., Saka M., Jones M. Polarographic Electrode Measures of Cerebral Tissue Oxygenation: Implications for Functional Brain Imaging Sensors (Basel). 2008;8:12:7649-7670. DOI: 10.3390/s8127649.
40. Shidlovskaya T.V., Shidlovskaya T.A., Gerasimenko S.I. Qualitative and Quantitative Indicators of Rheoencephalography in Patients with Initial Sensorineural Hearing Loss Against the Background of Various Vascular Factors (Episodic Increases in Blood Pressure, Hypertensive VSD, Stage I Hypertension). *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Yevropa* = Otorhinolaryngology. Eastern Europe. 2012;3:8:13-23 (In Russ.).
41. Verkhovina T.K., Kinash I.N., Ippolitova Ye.G., Koshkareva Z.V., Sklyarenko O.V. Features of Cerebral Hemodynamics in Patients with Osteochondrosis of the Cervical Spine. *Zabaykal'skiy Meditsinskiy Vestnik* = Transbaikalian Medical Bulletin. 2019;4:1-7 (In Russ.).
42. Aladzhalova N.A. *Psikhofiziologicheskiye Aspekty Sverkhmedlennoy Ritmicheskoy Aktivnosti Golovnoy Mozga* = Psychophysiological Aspects of Infralow Rhythmic Activity of the Brain. Moscow, Nauka Publ., 1979. 212 p. (In Russ.).
43. Deputat I.S., Nekhoroshkova A.N., Gribanov A.V., Bol'shevidtseva I.L., Startseva L.F. Analysis of the Distribution of the Level of Constant Brain Potential in Assessing the Functional State of the Body (Review). *Ekologiya Cheloveka* = Human Ecology. 2015;77:10:27-36 (In Russ.).
44. Kirsanov V.M. Dynamics of the Energy Potential of the Brain Under the Conditions of Using Active Forms of Learning. *Uchenyye Zapiski* = Scientific Notes. 2011;77:7:85-92 (In Russ.).
45. Poborskiy A.N., Safronov A.A. Features of Brain Energy Metabolism in Students with Different Types of Interhemispheric Asymmetry. *Akademičeskij Zhurnal Zapadnoy Sibiri* = Academic Journal of Western Siberia. 2013;9:3:61-63 (In Russ.).
46. Zvereva Z.F., Vanchakova N.P. The Magnitude of the Power Asymmetry of EEG Rhythms as an Indicator of the Functional State of the Brain. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Meditsina* = Pathological Physiology and Experimental Medicine. 2003;4:41-44 (In Russ.).
47. Zvereva Z.F., Vanchakova N.P. Assessment of the Functional State of the Brain Based on the Magnitude of Asymmetry in the Power of EEG Biopotentials. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2003;1:23-26 (In Russ.).
48. Zvereva Z.F., Vanchakova N.P., Zolotarova N.N. Clinical and Neurophysiological Parameters in Patients with Dyscirculatory Encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2010;2:15-18 (In Russ.).
49. Miroshnik Ye.V., Zvereva Z.F., Bobrov A.F., Baskakov I.S., Vanchakova N.P., Yelanskaya O.V. Comparison of Indicators of Bioelectrical Activity of the Brain and Energy Processes in Brain Tissue (The Magnitude of Interhemispheric Differences in the Power of Biopotentials of Homologous Leads and the Level of Constant Brain Potential). *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Medicine of Extreme Situations. 2017;2:49-59 (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: 20.07.2024. **Принята к публикации:** 25.09.2024.

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: 20.07.2024. **Accepted for publication:** 25.09.2024.

Ю.Д. Удалов^{1,2}, А.А. Воробьев¹, А.В. Незвецкий¹, В.А. Киселев¹

КОМБИНИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ РАКА РОТОГЛОТКИ

¹ Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии ФМБА России, Димитровград

² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Алексей Алексеевич Воробьев, e-mail: vorobevaa@fnkcrio.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Демонстрация возможности комбинированного подхода в лечении пациента с местнораспространенным плоскоклеточным раком носоглотки, осложненным массивным эрозивным кровотечением с применением эндоваскулярной эмболизации, протонной терапии и таргетной терапии.

Материал и методы: В ФНКЦРиО ФМБА России разработана методика комбинированного подхода к лечению пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки, в ходе которой последовательно применяются эндоваскулярная эмболизация и протонная лучевая терапия в сочетании с таргетной терапией.

Результаты: Проведенный комплекс последовательных лечебных процедур и введений лекарственных препаратов позволил ликвидировать угрожающее жизни кровотечение, нормализовать общее состояние пациента, провести курс протонной лучевой терапии пациенту с плоскоклеточным местнораспространенным раком носоглотки, осложненным массивным кровотечением, достичь стойкого локального контроля над процессом.

Заключение: Использование описанной тактики при лечении опухолей носоглотки и полости рта позволяет в короткий период перейти от urgentной эндоваскулярной окклюзии кровоточащих сосудов к этапам специального противоопухолевого лечения, обеспечивая комбинированный подход к лечению опухолей головы и шеи.

Ключевые слова: рак носоглотки, плоскоклеточный рак, протонная терапия, эндоваскулярное лечение, эмболизация, таргетная терапия

Для цитирования: Удалов Ю.Д., Воробьев А.А., Незвецкий А.В., Киселев В.А. Комбинированный метод лечения рака ротоглотки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 71–76. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-71-76

Yu.D. Udalov^{1,2}, A.A. Vorobyov¹, A.V. Nezvetsky¹, V.A. Kiselev¹

Combined Method for Treating Oropharyngeal Cancer

¹ Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia

² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexey Alekseevich Vorobiev, e-mail: vorobevaa@fnkcrio.ru

ABSTRACT

Purpose: To demonstrate the possibility of a combined approach in the treatment of a patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasopharynx, complicated by massive erosive bleeding using endovascular embolization, proton therapy and targeted therapy.

Material and methods: The Federal Scientific Research Center for Reconstruction and Research has developed a method of a combined approach to the treatment of patients with malignant neoplasms of the nasopharynx, during which endovascular embolization and proton beam therapy in combination with targeted therapy are consistently used.

Results: A set of sequential treatment procedures and drug administration allowed us to eliminate life-threatening bleeding, normalize the patient's general condition, conduct a course of proton radiation therapy for a patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasopharynx, complicated by massive bleeding, and achieve stable local control over the process.

Conclusion: The use of the described tactics in the treatment of tumors of the nasopharynx and oral cavity allows in a short period to move from urgent endovascular occlusion of bleeding vessels to the stages of special antitumor treatment, providing a combined approach to the treatment of head and neck tumors.

Keywords: nasopharyngeal cancer, squamous cell carcinoma, proton therapy, endovascular treatment, embolization, targeted therapy

For citation: Udalov YuD, Vorobiev AA, Nezvetsky AV, Kiselev VA. Combined Method for Treating Oropharyngeal Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):71–76. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-71-76

Введение

В Российской Федерации 2023 г. в было выявлено 674 587 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2022 г. составил 8 %. Плоскоклеточный рак органов головы и шеи является одной из актуальных медико-социальных проблем современной онкологии [1]. Данные Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) говорят о том, что в

2022 г. в мире было зарегистрировано более 120 тыс. новых случаев рака головы и шеи и более 73 тыс. чел. умерли.

Основной морфологической формой опухолей носоглотки является плоскоклеточная карцинома.

Учитывая высокую степень злокачественности опухолей головы и шеи, тенденцию к быстрому росту и распространению на физиологически и анатомически важ-

ные структуры, проблема радикального лечения этих опухолей остается сложно решаемой.

Вирус папилломы человека и табакокурение согласно статистике являются наиболее распространенными факторами влияния на возникновение плоскоклеточных опухолей головы и шеи [2]. Определение тактики лечения у пациентов с раком носоглотки в настоящее время является сложным вопросом, на который не найдены все ответы. Выбор основывается на установленной при диагностических исследованиях стадии процесса и клинических проявлениях данного заболевания. На сегодняшний день ведущим методом лечения местнораспространенных опухолей носоглотки является химиолучевая терапия. Особую, крайне тяжелую группу составляют пациенты с кровотечением из эрозированных опухолевой тканью сосудов.

Проведение специализированного лечения этих больных является сложной клинической задачей, требующей привлечения мультидисциплинарной команды специалистов различных областей онкологии, серьезно технического и организационного обеспечения [3].

Следует понимать, что близкое расположение критических анатомических структур и, как следствие, риски развития нежелательных явлений и токсичность нередко ограничивают применение лучевых методов лечения. По этой причине в настоящее время актуальным направлением является поиск лечебных опций, которые помогут достичь приемлемого соотношения эффективности и переносимости комбинированной терапии.

Серьезный прогресс в лечении связан с внедрением в практику метода протонной терапии [4, 5]. В работах по сравнительной оценке полученных планов облучения и дозного распределения при использовании протонной и фотонной терапии у пациентов с опухолями головы и шеи отмечено существенное снижение лучевой нагрузки на соседние органы и органы риска в случае применения протонов [6–12].

Современная дистанционная фотонная терапия позволяет достичь приемлемых результатов локального контроля болезни, однако близкое прилегание ствола головного мозга, зрительных нервов может резко ограничить дозу, подведенную на опухолевый очаг, тем самым снижая клиническую эффективность лечения.

Преимуществом протонной терапии является лучшее покрытие мишени предписанной дозой и одновременное снижение лучевой нагрузки на здоровые ткани [13–17]. Это преимущество позволяет применять протонную терапию не только в случаях первичных опухолей носоглотки, но и у пациентов с рецидивом после ранее проведенного лучевого лечения.

В исследовании Lin R. et al был представлен опыт лечения пациентов с рецидивом опухоли носоглотки после ранее проведенного курса фотонной лучевой терапии [18]. Облучение протонами проводилось в дозах 60–70 Гр. Показатели 2-летнего локального контроля и безрецидивной выживаемости определены на уровне 50 %. Из значимых нежелательных явлений были отмечены язва слизистой носоглотки и остеонекроз. Осложнений со стороны органов ЦНС в данной работе не отмечено.

Применение эндоваскулярной методики селективной (суперселективной) эмболизации (химиоэмболизации) мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя в растворе цисплатина позволяет провести полноценный курс химиолучевой терапии у тяжелой когорты больных с неоперабельным плоскоклеточным раком органов головы и шеи, в частности, при состоявшемся эрозивном кровотечении или высоком

риске его развития, т.е. с исходно неблагоприятным прогнозом [19].

Материал и методы

Современное техническое оснащение рентгенэндоваскулярных операционных, наличие микрокатетеров, доступность контрастных препаратов делает возможным селективное и суперселективное внутриаартериальное введение химиопрепаратов. Индивидуальные особенности ангиоархитектоники или извитость сосудов, мелкий диаметр афферентных сосудов, умеренная или низкая степень васкуляризации опухоли и наличие стенозирующего поражения в системах общей сонной и наружной сонной артерий являются существенными факторами, влияющими на «технический успех» эндоваскулярного вмешательства. В то же время, высокий риск возникновения кровотечения из опухоли или уже состоявшееся кровотечение являются противопоказанием к проведению химиолучевой терапии у многих пациентов с местно распространенным процессом.

Об эффективности метода эндоваскулярной эмболизации при лечении пациентов с опухолевым кровотечением широко известно [20]. Однако мало работ, посвященных детальному изучению этого вопроса у больных с локализацией опухолевого процесса в носо- и ротоглотке в литературе. Этот факт определил цель и задачи данной работы.

Результаты

Клинический случай

Пациент Г., 40 лет, в январе 2024 г. обратился с жалобами на полное отсутствие носового дыхания, обильное слизисто-геморрагическое отделяемое из носа, глотки, головные боли диффузного характера, выраженную общую слабость, недомогание.

Считает себя больным с лета 2023 г., когда появились вышеуказанные жалобы. Обращался к врачу отоларингологу по месту жительства. При осмотре в поликлинике заподозрено злокачественное новообразование носоглотки и пациент направлен к онкологу. При осмотре: преддверие носа слева obturated плотной бледно-розовой тканью. В правой половине носа – отек, инфильтрация слизистой оболочки, обильное густое слизистое отделяемое, носовое дыхание отсутствует полностью. Отмечается незначительное увеличение верхних яремных лимфатических узлов справа. Узлы безболезненные, спаяны с окружающими тканями.

По данным многосрезовой компьютерной томографии с контрастным усилением (далее МСКТ с КУ) выполненной в июне 2023 г.: в носоглотке справа с частичным распространением в нижний носовой ход, деструкцией ската, прилежащих отделов височной кости и нижней стенки основной пазухи определяется образование размерами до 47×33 мм с признаками контрастного усиления, прилежит к височной ямке, инвазирует крылонебную мышцу справа, распространяется в просвет основной пазухи (рис. 1). Основная пазуха, ячейки решетчатого лабиринта субтотально заполнены неомогенным жидкостным содержимым на фоне неравномерного утолщения слизистой.

В июле 2023 г. в условиях отделения отоларингологии онкологического диспансера выполнена инцизионная видеоассистированная биопсия опухоли носоглотки. Результат гистологического исследования: плоскоклеточная карцинома G3, PD-L1 (SP263) экспрессия антигена в опухолевых клетках и в пара- и интрамуральных иммунных клетках: TPS (опухолевые клетки) 80 %, IC



Рис. 1. МРТ-изображение при первичном обследовании пациента
Fig. 1. MRI during the initial examination of the patient

(иммунные клетки) 10 %, CPS 90 %. Определение ДНК вируса Эпштейна–Барр методом ПЦР в крови, количественное исследование от 16.08.23: $8,2 \times 10^3$ копий/мл.

По данным МСКТ носоглотки и органов шеи, выполненном в августе 2023 г., отмечено увеличение размеров образования носоглотки по сравнению с данными от июня 2023 г., увеличение шейных лимфоузлов справа, что дополнительно было подтверждено при ультразвуковом исследовании (УЗИ) лимфоузлов шеи. В заключении отмечено метастатическое поражение подчелюстного лимфоузла справа и надключичных слева. В августе 2023 г. выполнена имплантация венозного порта, после чего проведены 4 цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме PF (фторурацил + цисплатин).

Результаты контрольной МСКТ носоглотки и органов шеи, выполненном в ноябре 2023 г., выявило образование в носоглотке с признаками увеличения размеров основного очага до $56 \times 47 \times 57$ мм и увеличения шейного лимфоузла справа. В ноябре 2023 г. выполнен переход на вторую линию химиотерапии по схеме паклитаксел + цисплатин. Однако после проведения первого цикла второй линии химиотерапии ввиду развития анемии тяжелой степени (Hb – 60 г/л) пациент был экстренно госпитализирован для купирования осложнений и проведения гемотрансфузий.

В январе 2024 г. поступил в отделение радиотерапии ФНКЦРиО ФМБА России для проведения курса протонной терапии на область опухоли носоглотки, зону субклинической инвазии, зон регионарного лимфооттока. При поступлении состояние пациента характеризовалось как тяжелое – статус по шкале ECOG 3, сохранялись жалобы на слабость, отсутствие носового дыхания, эпизоды массивного кровотечения из носа, анемию тяжелой степени (гемоглобин 58 г/л). Проведено переливание эритроцитарной взвеси по жизненным показаниям.

В связи с высоким риском кровотечения перед запланированным курсом специализированного лечения (протонная лучевая терапия), 22.01.2024 выполнена эмболизация ветвей наружной сонной артерии слева и справа. Методика эндоваскулярной процедуры была следующей: в ангиографической операционной в асеп-

тических условиях с использованием ангиографа Philips Allura пунктирована правая бедренная артерия. Установлен интродьюсер 5Fr. Диагностический катетер Judkins 5Fr установлен в правую общую сонную артерию, и далее по гидрофильному проводнику с J-образным кончиком RoadRunner заведен в правую наружную сонную артерию (НСА). Визуализирована патологическая сеть сосудов от верхнечелюстной и лицевой артерий. По проводнику заведен поочередно в правую верхнечелюстную артерию и в правую лицевую артерию микрокатетер 2.8Fr. Выполнена селективная эмболизация целевого сосуда микросферами Embosphere 300–500 мкм. При контрольной ангиографии через 5 мин дистальный отдел верхнечелюстной артерии не контрастируется (рис. 2).

Далее катетер Judkins 5Fr установлен в левую общую сонную артерию. И далее по проводнику – в левую НСА. Визуализирована патологическая сеть сосудов от верхнечелюстной артерии. Выполнена селективная эмболизация целевого сосуда Embosphere 300–500 мкм. При контрольной ангиографии через 5 мин дистальный отдел верхнечелюстной артерии не контрастируется.

При дальнейшем наблюдении у пациента на фоне клинического и лабораторного улучшения отмечен повторный эпизод выделения крови из области образования носоглотки. 30.01.2024 выполнена повторная эмболизация правой восходящей глоточной артерии и левой лицевой артерии по описанной выше методике, после которой признаки кровотечения более не определялись (рис. 3).

Проведена антибактериальная инфузионная терапия на фоне нутритивной поддержки. Общее состояние пациента значительно улучшилось (ECOG 2). Гемоглобин: 105 г/л; гематокрит: 33 %; лейкоциты: $5,71 \times 10^9$ /л; эритроциты: $3,87 \times 10^{12}$ /л.

В начале 02.02.2024 проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -ФДГ. При исследовании метаболизма глюкозы определяются очаги патологической гиперфиксации РФЛП соответственно массивному патологическому процессу



Рис 2. Контрольная ангиограмма после выполнения первого этапа эмболизации артериальной сети опухоли носоглотки
Fig 2. Control angiogram after the first stage of embolization of the arterial network of a nasopharyngeal tumor

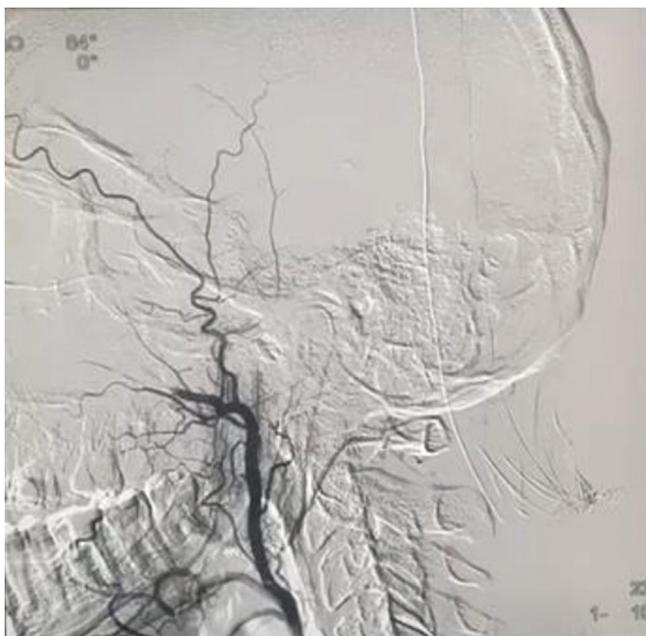


Рис 3. Контрольная ангиограмма после проведения второго этапа эмболизации артериальной сети опухолевого узла носоглотки
 Fig. 3. Control angiogram after the second stage of embolization of the arterial network of the nasopharyngeal tumor node

общим размером 90×84×91 мм в носо/ротоглотке, с распространением на полость носа, разрушением твердого неба, носовой перегородки, медиальных стенок верхнечелюстных пазух, решетчатой кости, тела основной кости, нижней стенки основной пазухи, с распространением мягкотканного процесса в пазуху, деструкцией нижней стенки турецкого седла, частично малых крыльев основной кости. Процесс полностью перекрывает просвет носоглотки. Мягкотканый процесс распространяется интракраниально влево через левую стенку основной пазухи. Структура процесса неоднородна, с участками некрозов. Указанное образование интенсивно накапливает РФЛП, SUV_{max} до 16,67, в измененных лимфоузлах Па уровня с обеих сторон, диаметром до 12 мм, выявлено накопление РФЛП до SUV_{max} 3,35. Верхнечелюстные пазухи, ячейки решетчатого лабиринта, лобная пазуха и ячейки сосцевидных отростков заполнены жидкостным содержимым.

После проведения предлучевой подготовки с изготовлением термопластической маски проведен курс протонной лучевой терапии на аппарате PROTEUS PLUS 235 с использованием методики PencilBeam в режиме ежедневного фракционирования с ежедневным контролем укладки по ортогональным рентгенограммам. Оконтурирование проводилось в системе Monaso. Расчеты дозы и оптимизация планирования проводились с помощью программы PINNACLE 3.

На область опухоли носоглотки, метастазы в лимфоузлы шеи – II уровня билатерально, доза за фракцию – 2 изоГр, суммарная доза – 70 изоГр, количество фракций – 35 (рис. 4), покрытие мишени – $D_{98\%} = 98\%$. На область зоны высокого риска субклинической инвазии опухоли (вся носоглотка, передняя 1/3 ската, основание черепа с обязательным включением for. ovale и rotundum, крыловидная ямка, окологлоточное пространство, вся клиновидная пазуха, задняя 1/4 часть носовой полости/верхнечелюстной пазухи (+крылонебная ямка), нижняя часть мягкого неба, заглочные лимфоузлы, позадишиловидное пространство, кавернозный синус).

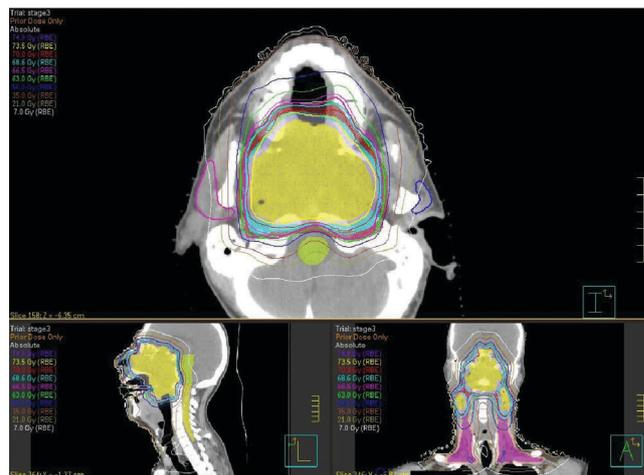


Рис 4. Визуализация первичного суммарного плана трех этапов для проведения протонной терапии (до 70 изоГр)
 Fig. 4. Visualization of the initial summary plan of three stages for proton therapy (up to 70 GyE)

Доза за фракцию – 2 изоГр. Суммарная доза – 60 изоГр EQD2 – 60 изоГр. Количество фракций – 30. Покрытие мишени – $D_{98\%} = 98\%$. На область лимфоузлов шеи Ib-V уровня билатерально – доза за фракцию – 2 изоГр, суммарная доза – 54 изоГр, количество фракций – 27, покрытие мишени – $D_{98\%} = 98\%$.

Лечение проведено на фоне препарата цетуксимаб в режиме 400 мг/м² внутривенно за неделю до начала лучевой терапии, далее 250 мг/м² внутривенно еженедельно (рис. 5, 6).

Проведено адаптивное перепланирование на 14 фракции по причине уменьшения размеров опухоли и метастазов в очагах шейных лимфоузлов, изменения ее формы и структуры, появления проходимости верхних дыхательных путей (рис. 7).

За время лечения отмечено развитие акнеподобной сыпи на фоне терапии EGFR-ингибиторами, острый радиационный дерматит кожи шеи 2-ой степени, мукозита 2-ой степени, анемии 2-ой степени.

В качестве контроля в апреле 2024 г. пациенту была проведена МСКТ с КУ. Отмечена положительная динамика по сравнению с данными от ноября 2023 г. в виде уменьшения размеров образования в носоглотке справа с частичным распространением в нижний носовой ход, деструкцией ската, прилежащих отделов височной кости и нижней стенки основной пазухи до 46×42×32 мм. Отмечено уменьшение лимфоузла справа 15×8 мм. Слева лимфоузлы не увеличены.

Согласно критериям RECIST 1.1 оценки эффективности лечения опухолей, данная ситуация может быть характеризована как частичный ответ. Важным при контрольном визите было отметить улучшение общего функционального состояния по шкале ECOG с 3 до 1, увеличение массы тела с 44 кг до 65 кг, отсутствие носовых кровотечений. Пациент удовлетворительно себя чувствовал, что позволило вернуться к труду – работе тренером детской футбольной команды.

Обсуждение

Несмотря на доступность визуального осмотра, показатели запущенности при диагностике новообразований головы и шеи крайне высокие. У более чем 65 % больных заболевание выявляется уже в поздней III–IV стадии. Показатели летальности на первом году после установления диагноза достигают 40 % и более.

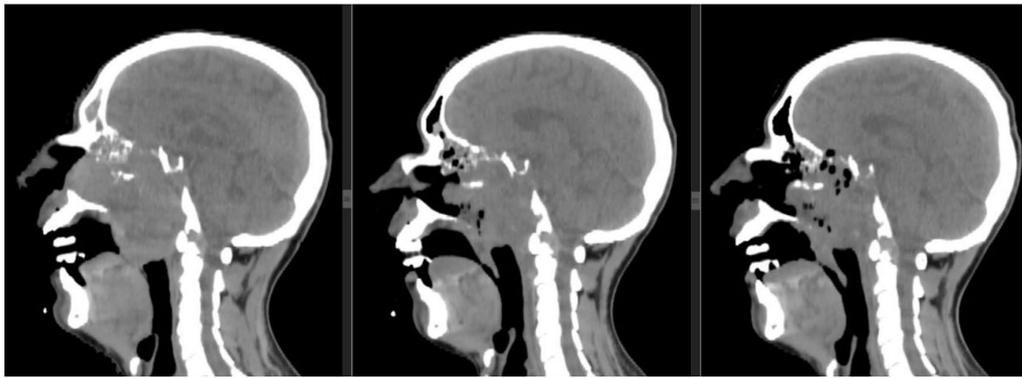


Рис. 5. Представлена динамика изменения размеров основного опухолевого очага по данным КТ от 06.02.2024, 04.03.2024, 12.04.2024

Fig. 5. The dynamics of changes in the size of the main tumor focus according to CT data from 02/06/2024, 03/04/2024, 04/12/2024 are presented

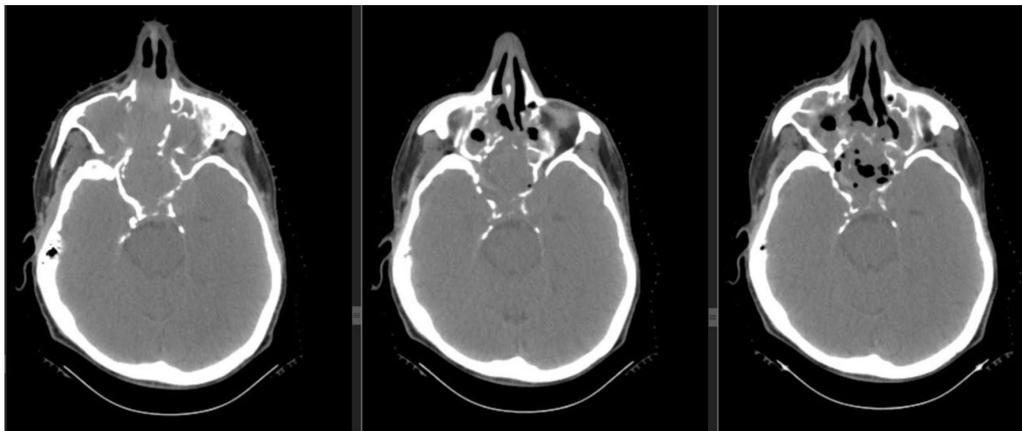


Рис. 6. Представлена динамика изменения размеров основного опухолевого очага по данным КТ от 06.02.2024, 04.03.2024, 12.04.2024

Fig. 6. Presents the dynamics of changes in the size of the main tumor focus according to CT data from 02/06/2024, 03/04/2024, 04/12/2024

Лечение местнораспространенных форм злокачественных новообразований (ЗНО) носо- и ротоглотки III–IV стадии остается одной из актуальных и нерешенных проблем клинической онкологии. Хирургический метод лечения, столь эффективный при ограниченных

процессах, в случаях распространенного поражения имеет существенные недостатки, так как радикальность лечения напрямую связана с невозможностью расширения объема оперативного вмешательства. Объемные и трудоемкие операции влекут за собой грубые функциональные нарушения и косметические дефекты, требующие применения реконструктивных и пластических операций. Вероятность продолженного роста и дальнейшего метастазирования сопоставима с консервативными методами лечения.

Консервативное лечение и, в первую очередь, лучевая терапия часто является основным или единственно возможным лечебным методом, по существу не имеющим противопоказаний. Однако результаты ее самостоятельного применения нельзя признать удовлетворительными: пятилетняя выживаемость колеблется от 9 до 15%. С целью улучшения результатов лучевого лечения применяют агрессивные режимы фракционирования дозы и различные сочетания лучевой и химиотерапии. Доминирующей является одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ), однако ее реализация ограничивается токсичностью, преимущественно местной, проявления которой прямо пропорциональны интенсивности лечения.

Внедрение в клиническую практику протонной ЛТ, основная задача которой заключается в прецизионном подведении к опухоли оптимальной дозы при минимально возможной лучевой нагрузке на прилежащие



Рис. 7. Визуализация суммарного плана протонной лучевой терапии после корректировочного адаптивного планирования

Fig. 7. Visualization of the summary plan of proton radiation therapy after corrective adaptive planning

здоровые ткани и органы риска, вселило надежды на улучшение результатов лечения больных с опухолями головы и шеи. Использование таргетной терапии в одновременном режиме, при устойчивости к стандартным платиносодержащим режимам, позволяет надеяться на более высокие результаты лечения при приемлемой токсичности, позволяющей не прерывать курс терапии.

Использование регионарной химиоинфузии и/или химиоэмболизации сосудов, питающих опухоль, одновременно или последовательно с ЛТ у больных с обширным поражением носоглотки в настоящее время ограничено. В то же время ангиографические методики,

позволяющие селективно и неоднократно устанавливать микрокатетеры, позволяют избавлять пациентов от столь грозного осложнения, как кровотечение из эрозированных опухолевой тканью сосудов.

Заключение

Применение протонной терапии с технологией «тонкого карандашного пучка» в сочетании с экспертным уровнем планирования на современных станциях позволяет минимизировать лучевую нагрузку на чувствительные соседние органы и ткани, снижая риск тяжелых побочных реакций и обеспечить высокий уровень локального контроля за болезнью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2024. 276 с. [*Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (Zabolevayemost' i Smertnost')*] = Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Morbidity and Mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow Publ., 2024. 276 p. (In Russ.). ISBN 978-5-85502-298-8
2. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M., et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:4224–30.
3. Сокуренок В.П. Обоснование выбора лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком ротоглотки и полости рта III-IV стадий: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2010 [*Sokurenko V.P. Obosnovaniye Vybora Luchevoy i Khimioluchevoy Terapii Bol'nykh Mestno-Rasprostranennym Raka Rotoglotki i Polosti Rta III-IV Stadiy*] = Rationale for the Choice of Radiation and Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Cancer of the Oropharynx and Oral Cavity Stages III-IV. Extended Abstract of Doctor's Thesis (Med.). St. Petersburg Publ., 2010 (In Russ.).
4. Santoni R., Liebsch N., Finkelstein D.M., et al. Temporal Lobe (TL) Damage Following Surgery and High-Dose Photon and Proton Irradiation in 96 Patients Affected by Chordomas and Chondrosarcomas of the Base of the Skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:59–68.
5. Ares C., Hug E.B., Lomax A.J., et al. Effectiveness and Safety of Spot Scanning Proton Radiation Therapy for Chordomas and Chondrosarcomas of the Skull Base: First Long-Term Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1111–1118.
6. Van de Water T.A., Lomax A.J., Bijl H.P., et al. Potential Benefits of Scanned Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Advanced Photon Therapy with Regard to Sparing of the Salivary Glands in Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1216–1224.
7. Steneker M., Lomax A., Schneider U. Intensity Modulated Photon and Proton Therapy for the Treatment of Head and Neck Tumors. *Radiother Oncol.* 2006;80:263–267.
8. Miralbell R., Crowell C., Suit H.D. Potential Improvement of Three Dimension Treatment Planning and Proton Therapy in the Outcome of Maxillary Sinus Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22:305–310.
9. Miralbell R., Lomax A., Cella L., et al. Potential Reduction of the Incidence of Radiation-Induced Second Cancers by Using Proton Beams in the Treatment of Pediatric Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:824–829.
10. Van de Water T.A., Lomax A.J., Bijl H.P., et al. Using a Reduced Spot Size for Intensity-Modulated Proton Therapy Potentially Improves Salivary Gland-Sparing in Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:e313–e319.
11. Yoon M., Ahn S.H., Kim J., et al. Radiation-Induced Cancers from Modern Radiotherapy Techniques: Intensity-Modulated Radiotherapy Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1477–1485.
12. Weber D.C., Chan A.W., Lessell S., et al. Visual Outcome of Accelerated Fractionated Radiation for Advanced Sinonasal Malignancies Employing Photons/Protons. *Radiother Oncol.* 2006;81:243–249.
13. Van der Laan H.P., van de Water T.A., van Herpt H.E., et al. The Potential of Intensity-Modulated Proton Radiotherapy to Reduce Swallowing Dysfunction in the Treatment of Head and Neck Cancer: a Planning Comparative Study. *Acta Oncol.* 2013;52:561–569.
14. Van de Water T.A., Lomax A.J., Bijl H.P., et al. Potential Benefits of Scanned Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Advanced Photon Therapy with Regard to Sparing of the Salivary Glands in Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1216–1224.
15. Liu S.W., Li J.-M., Chang J.-Y., et al. A Treatment Planning Comparison Between Proton Beam Therapy And Intensity-Modulated X-Ray Therapy For Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *J Xray Sci Technol.* 2010;18:443–450.
16. Taheri-Kadkhoda Z., Bjork-Eriksson T., Nill S., et al. Intensity Modulated Radiotherapy of Nasopharyngeal Carcinoma: a Comparative Treatment Planning Study of Photons and Protons. *Radiat Oncol.* 2008;3:4.
17. Widesott L., Pierelli A., Fiorino C., et al. Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Helical Tomotherapy in Nasopharynx Cancer: Planning Comparison and NTCP Evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:589–596.
18. Lin R., Slater J.D., Yonemoto L.T., et al. Nasopharyngeal Carcinoma: Repeat Treatment with Conformal Proton Therapydose-Volume Histogram Analysis. *Radiology.* 1999;213:489–494.
19. Константинова Ю.С. Эффективность химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018 [*Konstantinova Yu.S. Effektivnost' Khimioembolizatsii Vetvey Naruzhnoy Sonnoy Arterii u Patsiyentov s Mestno-Rasprostranennym Ploskokletochnym Rakom Golovy i Shei*] = The Effectiveness of Chemoembolization of the Branches of the External Carotid Artery in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head And Neck. Extended Abstract of Candidate's Thesis (Med.). Moscow Publ., 2018 (In Russ.).
20. Гранов А.М. и др. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). СПб.: ООО «Изд-во ВВМ», 2013. 560 с. [Granov A.M., et al. *Interventsionnaya Radiologiya v Onkologii (Puti Razvitiya i Tekhnologii)*] = Interventional Radiology in Oncology (Paths of Development and Technology). St. Petersburg Publ., 2013. 560 p. (In Russ.). ISBN: 9785939292344

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

Д.А. Гиневский, П.В. Ижевский, Т.Н. Лашенова

СТОХАСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ В ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЯХ

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

Контактное лицо: Д.А. Гиневский, e-mail: dgin@oits.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование кинетики пространственно-временного распределения цисплатина как агента, способного повысить эффективность химиолучевой терапии солидных опухолей.

Материал и методы: Материалом послужили данные литературы о результатах экспериментов различных групп авторов изучавших содержание платины в тканях на материалах биопсий. Применен метод имитационного математического моделирования (*in silico*), основанный на биологических закономерностях опухолевого роста, морфофункциональных изменений в структуре опухолевых клеток и тканей. Созданная на основе системы стохастических дифференциальных уравнений модель учитывает последовательность процессов от внутривенного введения цисплатина и его пространственного распределения в различных тканях, до момента выведения его аддуктов из клетки.

Результаты и обсуждение: Показана неоднородность распределения концентрации атомов платины в опухоли. Возможно, это связано с различной степенью васкуляризации тканей, скоростью метаболизма процессов, происходящих во внешнем слое опухоли и в гипоксичном ее ядре. Эти процессы приводят к значительным погрешностям при оценке получаемых в экспериментах данных биопсии и анализе содержания платины в биоптате.

Выводы: Расчетные оценки распределения атомов платины в опухоли согласуются с данными литературы о концентрации цисплатина в биопсийных пробах при карциноме. Результаты расчетов по описываемой модели справедливы с учетом морфологического типа, размера опухоли и схемы введения препарата. Для других условий (типов рака, схем лечения и т.д.) необходимо проведение новых расчетов. Для повышения эффективности комбинированной химиолучевой терапии цисплатин следует вводить не менее чем за 72 ч до начала лучевой терапии.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, цисплатин, опухоли, математическое моделирование

Для цитирования: Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Лашенова Т.Н. Стохастическая модель процесса распространения препаратов платины в опухолевых тканях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 77–81. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-77-81

D.A. Ginevsky, P.V. Izhevskij, T.N. Laschenova

Stochastic Model of the Process of the Spread of Platinum Drugs in Tumor Tissues

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

Контактное лицо: D.A. Ginevsky, e-mail: dgin@oits.ru

ABSTRACT

Purpose: The study of the kinetics of the spatio-temporal distribution of cisplatin, as an agent capable of increasing the effectiveness of chemo-radiation therapy of solid tumors.

Material and methods: The material was the data of literature on the results of experiments of various groups of authors who studied the content of platinum in tissues on biopsy materials. The method of simulation mathematical modeling (*in silico*) is used, based on the biological patterns of tumor growth, morphofunctional changes in the structure of tumor cells and tissues. Model is based on reaction-diffusion equation system, coefficients of which are random functions of space and time. The model takes into account the sequence of processes from intravenous administration of cisplatin and its spatial distribution in various tissues, until the excretion of its adducts from the cell.

Results: The heterogeneity of the distribution of the concentration of platinum atoms in the tumor is shown. Perhaps this is due to the varying degree of vascularization of tissues, the rate of metabolism of the tumor occurring in the outer layer and in its hypoxic core. These processes lead to significant errors when evaluating the biopsy data obtained in the experiments and the analysis of platinum content in the biopsy.

Conclusions: The calculation assessments of the distribution of platinum atoms in the tumor are consistent with the literature on the concentration of cisplatin in biopsy samples for carcinoma. The results of the calculations on the described model are fair, taking into account the morphological type, the size of the tumor and the plan of the administration of the drug. For other conditions (cancer types, treatment regimens, etc.), new calculations are necessary. To increase the efficiency of combined chemo-radiation therapy, cisplatin should be introduced at least 72 hours before the start of radiation therapy.

Keywords: chemo-radiation therapy, cisplatin, tumors, mathematical modeling

For citation: Ginevsky DA, Izhevskij PV, Laschenova TN. Stochastic Model of the Process of the Spread of Platinum Drugs in Tumor Tissues. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):77–81. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-77-81

В Российской Федерации наблюдается высокая частота впервые в жизни выявленных случаев злокачественных новообразований. В 2022 г. впервые в жизни выявлено 624 835 случаев злокачественных новообразований (в том числе 283 179 и 341 656 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2021 г. составил 7,6 %. Данные мировой статистики фиксируют неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) практически во всех регионах мира. Отмечается ежегодный темп прироста ЗНО около 2 %. По прогнозу Международного агентства по изучению рака (МАИР), к 2040 г. заболеваемость ЗНО увеличится с 19,3 млн заболевших в 2020 г. до 30,2 млн [1]. Значительную часть составляют новообразования, требующие применения комбинированных методов лечения. Основными методами лечения рака являются хирургия, химиотерапия и лучевая терапия. Новые методы, такие как гипертермия, гормональная терапия, фотодинамическая терапия, иммуно- и генотерапия, дают лишь незначительный вклад, поскольку находятся на стадии исследований.

Перспективным подходом к лечению онкозаболеваний является разрабатываемый в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России метод фотон-захватной терапии. Для клинического применения метода необходимы: установки, обеспечивающие облучение опухолевой мишени фотонным излучением в требуемом диапазоне энергий; модифицирующие эффект облучения препараты и средства их доставки; компьютерные программы для планирования сеанса облучения.

В настоящее время повышение эффективности опухолецидного воздействия излучения достижимо не только с помощью различных технологий доставки дозы, улучшением фокусировки пучка и применением бустов [2, 3], но и путем введения модифицирующих лучевое воздействие препаратов [4]. Например, при плоскоклеточном раке головы и шеи химиолучевая терапия является стандартным лечебным подходом [5]. Эффективность химиотерапии в сочетании с лучевой терапией, особенно в случаях нерезектабельных опухолей, можно существенно увеличить, если использовать цисплатин и другие препараты платины в качестве агента модифицирующего эффекты доставленной дозы излучения.

Фармакодинамическое действие цисплатина двухступенчатое. На первом этапе он тормозит синтез ДНК, РНК и белков в цитоплазме. На втором этапе атомы платины способны проникать в ядро клетки, где взаимодействуют с ДНК – образуют устойчивые метаболические продукты – хелаты с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями. Сформированные связи внутри ДНК блокируют синтез ДНК, приводя клетку к гибели [6].

Если в дополнение к описанному цитотоксическому действию на опухоль воздействовать ионизирующим излучением, то в местах локализации атома платины возникают не репарируемые двойные разрывы ДНК. Образование разрывов цепей ДНК связано с селективным поглощением фотонов атомами платины. Вероятность захвата фотонов атомами платины в 20–200 раз превышает вероятность их захвата другими атомами (H, C, N, O, P) цепи ДНК. В результате фотоэффекта атом платины переходит в высокоэнергетическое состояние, что сопровождается эмиссией нескольких Оже-электронов с внешних орбиталей атома платины. Известно, что Оже-электроны способны вызвать локальный, не выходящий за пределы клетки, радиолиз и, в конечном итоге, к разрыву двойной ДНК и, как результат, к гибели опухолевой клетки [7].

Вероятность осуществления описанных процессов радиосенсибилизирующего эффекта цисплатина зависит от концентрации препарата в ткани опухоли на момент облучения. При этом обеспечить усиление повреждающего действия лучевой терапии на опухолевые клетки без существенного воздействия на нормальные можно только зная пространственно-временное распределение платины в тканях.

Для количественной оценки эффекта, находящегося в зависимости от дозы и продолжительности введения (времени инфузии) модифицирующего препарата, а также от времени начала и продолжительности облучения, необходимо знать кинетику его поступления в опухолевые клетки и в клетки окружающих тканей.

Цель работы – исследование кинетики распределения препарата платины – цисплатина как агента, способного повысить эффективность химиолучевой терапии солидных опухолей.

Материал и методы

Материалом послужили данные литературы о результатах экспериментов различных групп авторов изучавших распределение препаратов платины в клетках опухолей и в окружающих опухоль тканях. В общем виде стадии процесса, происходящего с цисплатином после его поступления в кровь при внутривенном введении, следующие:

1. Взаимодействие препарата с транспортирующими белками крови (альбумин).
2. Проникновение препарата в межклеточное пространство.
3. Распространение препарата по межклеточному пространству.
4. Взаимодействие на молекулярном уровне со средней межклеточного пространства.
5. Эндцитоз (см. рис. 1).
6. Взаимодействие с мембраной клеток и проникновение агента в цитоплазму.
7. Взаимодействие с молекулами в цитоплазме.
8. Взаимодействие с ДНК.
9. Репарация поврежденной агентом ДНК.
10. Вывод нереакционно-способной платины через мембрану из цитоплазмы.
11. Экзоцитоз (см. рис. 1).
12. Выведение агента из межклеточного пространства в лимфу и кровь.

Названные процессы схематично показаны на рис. 1 и 2.

Применен метод имитационного математического моделирования (*in silico*). При имитационном математическом моделировании первичным является гипотеза, основанная на биологических закономерностях опухолевого роста, морфофункциональных изменений в структуре опухолевых клеток и тканей. Созданная модель учитывает вышеописанную последовательность процессов – начиная с внутривенного введения цисплатина, пространственного распределения в различных тканях (как внутри опухоли, так и в нормальных, ее окружающих), до момента выведения его аддуктов из клетки.

Модель создана на основе системы стохастических дифференциальных уравнений (СДУ), где коэффициенты модели являются случайными функциями пространства и времени. Мгновенные значения случайных функций, задаются через плотность вероятности, которая определяется на основе анализа процессов, протекающих как в тканях, так и внутри клеток. Подробное описание разработанного математического аппарата представлено в [8].

Модель позволяет оценить изменяемое во времени пространственное распределение препарата как в раз-

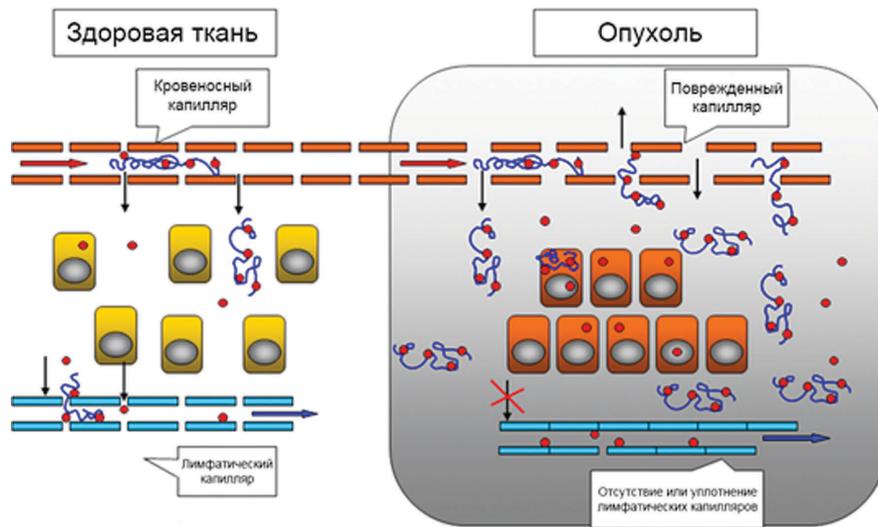


Рис. 1. Стадии процесса № 1–4, 12. Взаимодействие препарата с транспортирующими его далее белками крови (красные точки – «агент» и синие линии – белок) в кровеносных сосудах и в межклеточном пространстве здоровых (слева) и опухолевых тканей (справа)
 Fig. 1. Processes No. 1–4, 12. Interaction of the drug with blood proteins transporting it further (red dots – «agent» and blue lines – protein) in blood vessels and in the intercellular space of healthy (left) and tumor tissues (right)

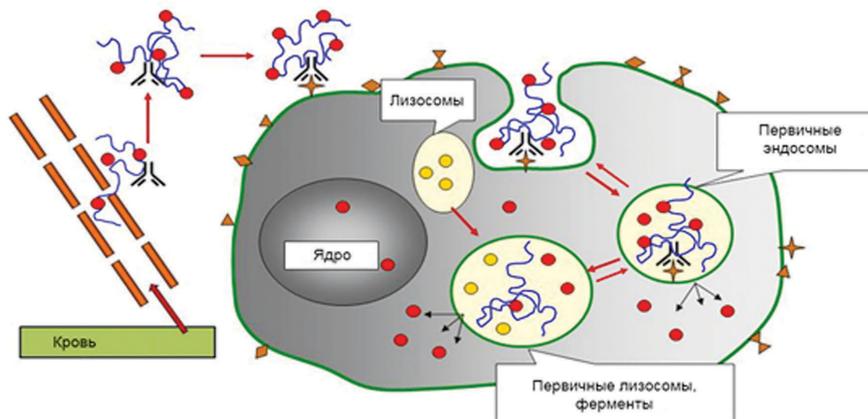


Рис. 2. Стадии процесса № 5–11. Взаимодействие с мембраной клеток, пиноцитоз и проникновение агента (красные точки) через клеточную мембрану в цитоплазму
 Fig. 2. Processes No. 5–11. Interaction with the cell membrane, pinocytosis and penetration of the agent (red dots) through the cell membrane into the cytoplasm

личных слоях опухоли, так и в примыкающих к опухоли здоровых тканях. Динамика накопления и выведения платины рассчитывалась начиная с объема опухоли в 1 куб. см, но может быть масштабирована на большие изучаемые объемы, при этом может задаваться конкретная форма и расположение опухоли.

Результаты и обсуждение

Результаты моделирования показали неоднородность распределения концентрации препарата в опухоли. Возможно, это связано с различной скоростью процессов метаболизма, происходящих во внешнем слое опухоли и в гипоксичном ее ядре. Известно, что в свою очередь эти процессы зависят от степени васкуляризации тканей. Совокупность этих процессов приводит к значительным погрешностям при оценке получаемых в экспериментах данных биопсии и анализе содержания платины в биоптате [9, 10].

Впервые получены результаты расчетов концентрации платины в различных структурах опухоли (рис. 3). Поскольку модель позволяет получить оценку концентрации препарата в различных тканях, на рис. 3 представлены графики распределения плати-

ны в окружающих опухоль нормальных тканях (НТ), в пограничном слое опухоли (ПС) и во внутреннем гипоксическом слое опухоли (ВО). Также выделен временной интервал, указывающий на оптимальное время для лучевой терапии после введения цисплатина. Представляется очевидным, что этот временной интервал должен совпадать с периодом достижения максимальной концентрации платины в клетках. Как следует из графиков 1–3 на рис. 3, наибольшая концентрация платины (в мкг/г, ось ординат) в клетках опухоли достигается спустя 3–5 сут после начала внутривенного введения препарата. Оптимальное время облучения после введения цисплатина совпадает со временем достижения максимума концентрации платины в опухолевых клетках, составляя для цисплатина 3–5 сут. после начала введения препарата.

Как видно из графиков на рис. 3 (1–2), основная концентрация платины имеет место в эндосомах цитоплазмы клеток. Доля платины, попадающая непосредственно в ядро, очень мала, до ДНК доходят вообще считанные атомы (рис. 3 (3)). Для эффектов химиотерапии этого достаточно, поскольку ранее было определено, что для блокады процессов синтеза доста-

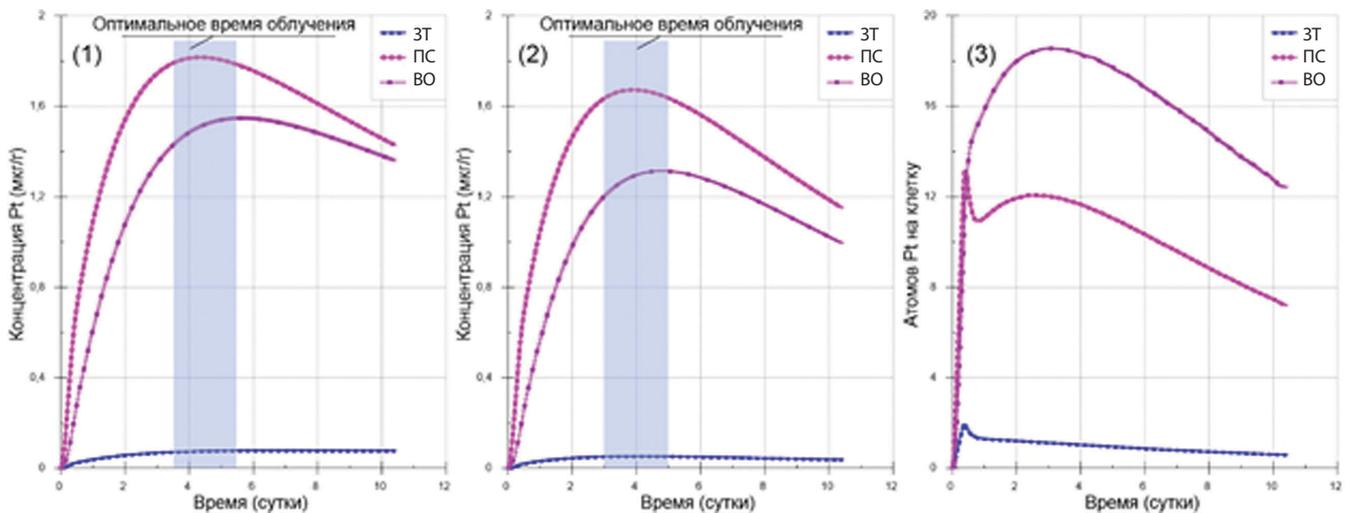


Рис. 3. (1) Средняя концентрация платины в клетках. (2) Средняя концентрация платины в эндосомах. (3) Количество атомов платины связанных с ДНК в пересчете на одну клетку
 Fig. 3. (1) The average concentration of platinum in cells. (2) The average concentration of platinum in endosomes. (3) The number of platinum atoms bound to DNA per cell

точно порядка 9 атомов платины, связанного с ДНК [11, 12].

Основное химиотерапевтическое действие – блокада процессов синтеза нуклеиновых кислот – происходит в первые трое суток с начала введения препарата. Далее процессы репарации начинают преобладать над действием цисплатина. В то же время, расчеты показывают, что максимум концентрации платины в эндосомах клеток достигается на 4-е сутки после начала введения препарата. В случае воздействия излучения в этот момент времени с высокой вероятностью произойдет разрыв мембраны эндосом, что приведет к значительному увеличению концентрации платины в цитоплазме. Освобожденные из эндосом атомы платины в значительном количестве будут связываться с нуклеиновыми кислотами. Фактически это приведет к тому, что помимо прямого воздействия излучения на клетки будет запущен вторичный процесс биологического отклика на химиотерапию, нового взаимодействия платины с РНК и ДНК.

Предлагаемый на основании проведенных расчетов подход к проведению химиолучевой терапии может дать

более значимые результаты, обеспечить избирательное воздействие на опухоль при облучении в дозах, достаточных для девитализации при максимальном щажении окружающих нормальных тканей.

Расчетные оценки распределения платины в опухоли согласуются с данными литературы [13] о концентрации цисплатина в биопсийных пробах при карциноме головы и шеи. Результаты расчетов по описываемой модели справедливы с учетом морфологического типа, размера опухоли и схемы введения препарата. Для других условий (типов рака, схем лечения и т.д.) необходимо проведение новых расчетов.

Заключение

Для повышения эффективности комбинированной химиолучевой терапии препараты платины следует вводить не менее чем за 72 ч до начала лучевой терапии. Результаты расчетов требуют проверки в ходе комплексной научно-клинического исследования, направленного на повышение доказательной базы и эффективности протоколов неoadьювантной терапии солидных опухолей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
2. Bucci M.K., Bevan A., Roach M. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D and Beyond // SA Cancer Clin. 2005. Vol.55. No.2. P.117–134.
3. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Анисеева О.Ю., Ижевский П.В., Шейно И.Н. Дозиметрическая оценка различных методик сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64. №1. С.45–52. doi: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494
4. Дарьялова С.Л. и др. Использование противоопухолевых препаратов в качестве модификаторов реакции злокачественных опухолей на лучевую терапию // Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей. М., 1998. 76 с.
5. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи // Злокачественные опухоли. 2016. №452. С. 55-63. doi: 10.18027/2224-5057-2016-452-55-63
6. <https://www.rlsnet.ru/drugs/cisplatin-ronc-58005> (дата обращения к сайту 25.05.2024).
7. Гроховский С.Л., Зубарев В.Е. Специфическое расщепление 2-спиральной ДНК, индуцированное ионизацией атома платины рентгеновским облучением // Доклады Академии наук СССР. 1990. Т.313. № 6. С.1500-1504.
8. Гиневский А.Ф., Гиневский Д.А., Ижевский П.В. Моделирование пространственно-временного распределения лекарственного агента в биологической ткани. Математическое моделирование. 2021. Т.33. №11. С. 3–17. doi: <https://doi.org/10.20948/mm-2021-11-01>
9. Biston M.-C., Joubert A., Adam JF, Elleaume H., Bohic H., Charvet A.-M., Estève F., Foray N., Balosso J. Cure of Fisher Rats Bearing Radioresistant F98 Glioma Treated with cis-Platinum and Irradiated with Monochromatic Synchrotron X-Rays // Cancer Research. 2004. April 1. No.64. P.2317-2323.
10. Zamboni WC, Gervais AC, Egorin MJ, Schellens JH, Hamburger DR, Delauter BJ, Grim A, Zuhowski EG, Joseph

- E, Pluim D, Potter DM, Eiseman JL. Inter- and Intratumoral Disposition of Platinum in Solid Tumors after Administration of Cisplatin // *Clin Cancer Res.* 2002. Sep. Vol.8. No.9. P.2992-9. PMID: 12231546.
11. Цюши Ч. Конформационные изменения молекулы ДНК при взаимодействии с координационными соединениями платины и серебра: Дис. ... канд. физ.-мат. наук: 02.00.06. СПб., 2015. 120 с.
12. Akaboshi M., Kawai K., Maki H., Akuta K., Ujeno Y., Miyahara T. The Number of Platinum Atoms Binding to DNA, RNA and Protein Molecules of HeLa Cells Treated with Cisplatin at Its Mean Lethal Concentration // *Jpn. J. Cancer Res.* 1992. May. No.83. P. 522-526.
13. Holding J.D., Lindup W.E., Bowdler D.A., Siodlak M.Z., Stell P.M. Disposition and Tumour Concentrations of Platinum in Hypoalbuminaemic Patients after Treatment with Cisplatin for Cancer of the Head and Neck // *Br.J.Clin. Pharmac.* 1991. Vol.32. P.173-179.

REFERENCES

1. *Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2022 Godu (Zabolevayemost' i Smertnost')*=Malignant Neoplasms in Russia in 2022 (Incidence and Mortality). Ed. A.D.Kaprin. Moscow, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2023. 275 p. (In Russ.).
2. Bucci MK, Bevan A, Roach M. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D and Beyond. *CA Cancer Clin.* 2005;55;2:117-34.
3. Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Anikeyeva O.YU., Izhevskiy P.V., Sheyno I.N. Dosimetric Evaluation for Various Methods of Combined Radiotherapy of Cervical Cancer. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'*= Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;1:45-52 (In Russ.). doi: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494
4. Dar'yalova S.L., et al. The Use of Antitumor Drugs as Modifiers of the Reaction of Malignant Tumors to Radiation Therapy. *Sovremennyye Tendentsii Razvitiya Lekarstvennoy Terapii Opukholey* = Modern Trends in the Development of Drug Therapy for Tumors. Moscow Publ., 1998. 76 p. (In Russ.).
5. Bolotina L.V., Vladimirova L.YU., Den'gina N.V., Novik A.V., Romanov I.S. Practical Recommendations for the Treatment of Malignant Tumors of the Head and Neck. *Malignant Tumors.* 2016;452;55-63. (In Russ.). doi: 10.18027/2224-5057-2016-452-55-63
6. URL <https://www.rlsnet.ru/drugs/cisplatin-ronc-58005> (accessed date: 25.05.2024).
7. Grokhovskiy S. L., Zubarev V. Ye. Specific Cleavage of 2-Helix Dna Induced by Ionization of Platinum Atom by X-Ray Irradiation. Reports of the Academy of Sciences of the USSR Publ., 1990;313;6:1500-4 (In Russ.).
8. Ginevskiy A.F., Ginevskiy D.A., Izhevskiy P.V. Numerical Modeling of Space-time Distribution of a Drug Agent in Biological Tissue. *Mathematical Modeling.* 2021;33;11:3-17. <https://doi.org/10.20948/mm-2021-11-01>
9. Biston M.C., Joubert A., Adam J.F., Elleaume H., Bohic H., Charvet A.M., Estève F., Foray N., Balosso J. Cure of Fisher Rats Bearing Radioresistant F98 Glioma Treated with cis-Platinum and Irradiated with Monochromatic Synchrotron X-Rays. *Cancer Research.* 2004;Apr 1;64:2317-23.
10. Zamboni W.C., Gervais A.C., Egorin M.J., Schellens J.H., Hamburger D.R., Delauter B.J., Grim A., Zuhowski E.G., Joseph E., Pluim D., Potter D.M., Eiseman J.L. Inter- and Intratumoral Disposition of Platinum in Solid Tumors after Administration of Cisplatin. *Clin Cancer Res.* 2002;Sep;8;9:2992-9. PMID: 12231546.
11. Tsyushi Ch. *Konformatsionnyye Izmeneniya Molekuly Dnk pri Vzaimodeystvii s Koordinatsionnymi Soyedineniyami Platiny i Serebra* = Conformational Changes in the DNA Molecule During Interaction with Coordination Compounds of Platinum and Silver. Candidate's Thesis (Physical and Mathematical Sciences). St. Petersburg Publ., 2015. 120 p. (In Russ.).
12. Akaboshi M., Kawai K., Maki H., Akuta K., Ujeno Y., Miyahara T. The Number of Platinum Atoms Binding to DNA, RNA and Protein Molecules of HeLa Cells Treated with Cisplatin at Its Mean Lethal Concentration. *Jpn. J. Cancer Res.* 1992;May;83:522-6.
13. Holding JD, Lindup WE, Bowdler DA, Siodlak MZ, Stell PM. Disposition and Tumour Concentrations of Platinum in Hypoalbuminaemic Patients after Treatment with Cisplatin for Cancer of the Head and Neck. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1991;32:173-9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

М.А. Ильин¹, М.В. Подольская²

РОТАЦИОННАЯ ОБЪЕМНО-МОДУЛИРУЕМАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА

¹ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва² Российский университет дружбы народов, Москва

Контактное лицо: М.В. Подольская, e-mail: nmv22@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Болезнь Кастлемана – это относительно редкая гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, заболеваемость локализованной формой составляет 15, а мультицентрической формой – около 5 чел. на 1 млн населения. В настоящее время хирургический метод является наиболее радикальным в лечении локализованных форм болезни Кастлемана, а в тех случаях, когда клиническая ситуация признается нерезектабельной, стратегия лечения однозначно не определена. Исследования влияния лучевой терапии на показатели выживаемости больных болезнью Кастлемана остаются по сей день единичными, вплоть до описания отдельных клинических случаев. Это связано низким уровнем заболеваемости этой патологией, что не позволяет проводить масштабные рандомизированные клинические исследования. Однако эмпирическое накопление опыта позволяет судить о том, что проведение дистанционной лучевой терапии в суммарных дозах 40 Гр помогает достичь длительного локального контроля. Применение современных методик лучевой терапии в виде ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии позволяет избежать серьезных постлучевых повреждений прилежащих к опухоли здоровых органов и тканей и может помочь в достижении стойкого локального контроля при лечении нерезектабельных форм. Вероятно, использование протоколов дистанционной лучевой терапии, применяемых в лечении лимфом, может оказаться сравнимым по своей эффективности и для болезни Кастлемана, что требует последующего исследования.

Цель: Анализ редкого клинического наблюдения успешного применения ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии в лечении нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана.

Материал и методы: Выполнен поиск и анализ литературных данных на русском и английском языках за период с 2000 по 2023 г. в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar, посвященных вопросам диагностики и лечению болезни Кастлемана. Клиническое наблюдение применения ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии в лечении нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана с поражением надключичных лимфоузлов слева (гиалиново-васкулярный тип, уницентрический вариант).

Результаты: Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что ротационная объемно-модулируемая лучевая терапия нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана может оказывать стойкий и безопасный консолидирующий эффект в виде длительного локального контроля.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, лучевая терапия, клиническое наблюдение

Для цитирования: Ильин М.А., Подольская М.В. Ротационная объемно-модулируемая лучевая терапия нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 82–86. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-82-86

М.А. Iliin¹, M.V. Podolskaya²

Rotational Volume-Modulated Radiation Therapy of Unresectable Localised Form of Castleman's Disease

¹ FSBI Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, Moscow, Russia² RUDN University, Moscow, Russia

Contact person: Mariya V. Podolskaya, e-mail: nmv22@inbox.ru

ABSTRACT

Relevance: Castleman's disease is a relatively rare heterogeneous group of lymphoproliferative diseases, the incidence of the localized form is 15, and the multicentric form is about 5 people per 1 million population. Currently, surgical treatment is the most radical in the treatment of localized forms of Castleman's disease, and in cases where the clinical situation is considered unresectable, the treatment strategy is not strictly defined. Studies of the effect of radiation therapy on the survival rates of patients with Castleman's disease remain isolated to this day, up to the description of individual clinical cases. This is due to the low incidence of this pathology, which does not allow for high-power randomized clinical trials. However, empirical accumulation of experience suggests that conducting remote radiation therapy in total doses of 40 Gy helps to achieve long-term local control. The use of modern methods of radiation therapy in the form of volume-modulated radiation therapy makes it possible to avoid serious post-radiation damage to healthy organs and tissues adjacent to the tumor, and can help in achieving stable local control in the treatment of unrecoverable forms. It is possible to use DLT protocols used in the treatment of lymphomas, which may be comparable in their effectiveness for Castleman's disease, which requires subsequent research.

Purpose: An analysis of a rare clinical observation of the successful use of rotational volume-modulated radiation therapy in the treatment of an unresectable localized form of Castleman's disease.

Material and methods: The search and analysis of literature data in Russian and English for the period from 2000 to 2023 in the databases Medline/PubMed, RSCI/Elibrary, CyberLeninka, Google Scholar, devoted to the diagnosis and treatment of Castleman's disease. Clinical

observation of the use of rotational volume-modulated radiation therapy in the treatment of an unresectable localized form of Castleman's disease with lesions of the supraclavicular lymph nodes (hyaline-vascular type, unicentric variant).

Results: Rotational volume-modulated radiation therapy of an unresectable localized form of Castleman's disease can have a stable and safe consolidating effect in the form of long-term local control.

Keywords: *Castleman's disease, radiation therapy, clinical case*

For citation: Iliin MA, Podolskaya MV. Rotational Volume-Modulated Radiation Therapy of Unresectable Localised Form of Castleman's Disease. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(6):82–86. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-82-86

Введение

Болезнь Кастлемана (БК) – это относительно редкая гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, которые сопровождаются высоким риском развития диффузной В-крупноклеточной лимфомы, саркомы Капоши или РОЕМС синдрома (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, наличие в крови М-протеина, кожные изменения). В 1954 г. патолог В. Castleman впервые сообщил о двух случаях локализованной медиастинальной лимфаденопатии, которые характеризовались увеличением лимфоидных фолликулов с инволюцией герминативного центра, пролиферацией капилляров с гиперплазией эндотелия в фолликулярном и межфолликулярном пространствах лимфатических узлов. Такая гистологическая картина ассоциировалась с развитием гипохромной анемии, гипергаммаглобулинемии и выраженным плазмцитозом костного мозга [1]. Впоследствии это состояние было выделено в самостоятельное заболевание и названо «болезнью Кастлемана» (БК).

Заболеваемость локализованной формой болезни Кастлемана (UCD) составляет около 15 чел. на 1 млн населения, а мультицентрической формой (MCD) – около 5 человек на 1 млн населения [2]. UCD характеризуется поражением и гиперплазией изолированного лимфатического узла или одной анатомической группы лимфатических узлов, частота вовлечения лимфатических узлов средостения составляет 29 %, шеи – 23 %, брюшной полости – 21 %, забрюшинного пространства – 21 %), чаще всего не сопровождается другими клиническими проявлениями, за исключением случаев непосредственной компрессии окружающих органов, не ассоциируется с вирусом герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), течение индолентное, прогноз благоприятный.

MCD подразделяется на три клинических подтипа: ВГЧ-8 позитивную, ВГЧ-8 отрицательную (идиопатическая MCD или iMCD) и РОЕМС-MCD. ВГЧ-8 – позитивный подтип БК – чаще возникает у больных ВИЧ или у пациентов с ослабленным иммунитетом. Идиопатическую форму MCD в свою очередь подразделяют на два подтипа: iMCD-TAFRO, характеризующийся такими клиническими проявлениями, как тромбоцитопения (Т), анасарка (А), лихорадка (F), ретикулиновый миелофиброз (R), органомегалия (O), чаще не сопровождающийся повышением титра гамма-глобулинов в крови, и iMCD-NOS (неспецифический), который характеризуется гипергаммаглобулинемией и тромбоцитозом [3–6]. Гистологически выделяют 3 подтипа БК: гиалиново-вазкулярный (гипервазкулярный, встречающийся в 90 % случаев БК и наиболее характерен для UCD), плазмклеточный и смешанный (наиболее характерны для MCD). Поскольку БК обладает неспецифической и гетерогенной гистологической картиной, которая может быть расценена как другой доброкачественный или злокачественный процесс, для точной постановки диагноза требуется иммунофенотипирование биоптата (требуется эксцизионная биопсия пораженного лимфатического узла) [7, 8].

В связи с тем, что БК относится к орфанным заболеваниям, в настоящее время не существует строгих клинических рекомендаций в ее лечении, основанных на клинических исследованиях высокой мощности в этой области. Подходы к лечению БК исторически формировались на литературных данных клинических наблюдений или ретроспективном анализе лечения небольших выборок больных, но, несмотря на сказанное выше, сегодня сформировалось определенное представление о тактике ее лечения.

Оптимальным методом лечения UCD является хирургический, при котором достигаются высокие показатели 10-летней общей выживаемости – до 90 %. Для нерезектабельной UCD возможна терапия ритуксимабом и/или лучевая терапия [3, 9].

Для ВГЧ-8 позитивной MCD лечение в виде комбинации химиотерапии с ритуксимабом приводит к достаточно стойкому клиническому эффекту и длительной ремиссии заболевания [10]. В результатах многоцентрового двойного слепого клинического исследования van Rhee et al ($n=79$ пациентов iMCD) была оценена эффективность и безопасность султиксиниба по сравнению с плацебо [9]. Медиана времени до прогрессирования в группе плацебо составила 14,5 мес. и не была достигнута в группе терапии султиксинибом. Такое лечение iMCD рассматривается как первая линия терапии в группе ВИЧ и ВГЧ-8 отрицательных пациентов.

Для пациентов с положительным статусом ВГЧ-8 химиотерапия (ритуксимаб и/или доксорубин) является методом лечения первой линии. При сопутствующей ВИЧ-инфекции лечение дополняется антиретровирусной терапией.

Системная противоопухолевая терапия при БК продемонстрировала свою эффективность, однако роль лучевой терапии в настоящее время до конца не ясна ввиду отсутствия достаточной доказательной базы, в особенности, в лечении MCD. Хотя теоретически можно предположить, что и для мультицентрической формы БК консолидирующая дистанционная лучевая терапия, основанная на протоколах лучевой терапии В-клеточных лимфом, может увеличить продолжительность ремиссии или стабилизации болезни.

Цель – анализ редкого клинического наблюдения успешного применения ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии в лечении нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана.

Материал и методы

Выполнен поиск и анализ литературных данных на русском и английском языках за период с 2000 по 2023 гг. в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar, посвященных вопросам диагностики и лечению болезни Кастлемана. Рассмотрены данные проведенного нами клинического наблюдения применения ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии в лечении нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана с поражением надключичных лимфоузлов (гиалиново-вазкулярный тип, уницентрический вариант с поражением надключичных лимфоузлов слева).

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., женщина 45 лет, обратилась в Российский научный центр рентгенорадиологии в июне 2021 г.

Диагноз: Болезнь Кастлемана, гиалиново-васкулярный тип, уницентрический вариант с поражением надключичных лимфоузлов слева.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 2006 г., когда после спортивной травмы отметила появление припухлости в проекции надключичной ямки слева. В 2020 г. отметила увеличение этой припухлости, ее уплотнение, появление новых очагов в нижней трети шеи слева.

31.07.2020 в анализе крови обнаружена ДНК вируса Эпштейн–Барра.

04.08.2020 выполнена магнитно-резонансная томография мягких тканей левой надключичной области: в мягких тканях левой надключичной области, между трапецевидной, лестничными мышцами и мышцей, поднимающей лопатку, отесняя их, без признаков инвазии, определяется многоузловой конгломерат общими размерами до 94 × 51 × 41,2 мм, с наибольшим узлом размерами до 63,5 × 43,5 × 41,2 мм, аналогичный лимфоузлам по МР-сигналу во всех последовательностях и характеру контрастирования. Кроме того, определяются регионарные лимфоузлы в надключичной области аксиальными размерами до 16,8 × 9,8 мм. Заключение: МРТ-картина может соответствовать лимфопролиферативному заболеванию левой надключичной области.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) от 01.09.2020 в надключичной области слева отмечаются множественные увеличенные лимфатические узлы, сливающиеся в конгломерат размером 52 × 38 мм с SUV_{max} = 4,83. Заключение: ПЭТ/КТ картина: лимфаденопатии надключичной группы лимфоузлов слева с гиперметаболизмом РФП, соответствующее проявлениям лимфопролиферативного заболевания.

14.09.2020 выполнена субтотальная биопсия надключичного лимфатического узла слева и при последующем гистологическом исследовании выявлена морфологическая картина лимфопролиферативного поражения. Выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Микроскопическое описание: Материал представлен фрагментами ткани лимфатического узла, определяются лимфоидные фолликулы с мелким гиалинизированным герминативным центром и широкой зоной мантии, представленной мелкими лимфоцитами. В части герминативных центров отмечается сосудистая инвазия. Среди мелких клеток просматриваются крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов, клетки имеют амфифильную цитоплазму с нечеткими границами с мелкозернистым хроматином и заметными эозинофильными ядрышками. Строма с выраженными признаками склероза и гиалиноза. При ИГХ-исследовании клетки зоны мантии представлены CD20/PAX5/CO79a/BCL2-позитивными В-лимфоцитами, в центре фолликулов определяются BCL6-позитивные В-лимфоциты мелких, реактивных, герминативных центров, в герминативных центрах при реакции с антиCD23 определяется компактная сеть ФДК, фокально деформированная и фрагментированная, межфолликулярные зоны представлены мелкими CD3/BCL2-позитивными Т-лимфоцитами, крупные активированные клетки с морфологией центробластов/иммунобластов экспрессируют CD30. Единичные сегментоядерные гранулоциты экспрессируют CD15. Эндотелий сосудов – ERG. Уровень экспрессии Ki-67 – низкий до 10 %, высокий в резидуальных гер-

минативных центрах. Заключение: Болезнь Кастлемана гиалиново-васкулярного типа.

28.11.2020 выполнена ПЦР-диагностика инфекций: ДНК вируса герпеса типа 8 не обнаружено.

Какого-либо лечения не проводилось до декабря 2020 г., когда пациентка отметила рост образования в области биопсии надключичного лимфатического узла слева. 21.12.2020 выполнена контрольная ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ: в надключичной области слева конгломерат лимфатических узлов размерами 33 × 29 мм с SUV_{max} = 3,2 (ранее 4,83). Пациентка наблюдалась. 24.04.2021 при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ: отмечено уменьшение размеров конгломерата и лимфоузлов надключичной области слева: конгломерат размерами 28 × 23 мм, SUV_{max} = 2,36 (ранее 33 × 29 мм, SUV_{max} = 3,24).

В клинике НМХЦ им. Н.И. Пирогова в отделении гематологии с 27.01.2021г. по 04.06.2021 выполнено 6 введений ритуксимаба.

18.06.2021 при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ: в динамике отмечается уменьшение метаболической активности конгломерата лимфоузлов надключичной области слева, контрольный: конгломерат размерами 28 × 23 мм, SUV_{max} = 1,98 (ранее SUV_{max} = 2,36).

В РНЦРР МЗ РФ с 13.07.2021 по 09.08.2021 после предварительной визуализации в коническом пучке КТ перед каждым сеансом (СВСТ) проведен курс консолидирующей 3D-конформной дистанционной радиотерапии (ДЛТ) в условиях индивидуальной фиксации (термопластическая плечеголовая маска) на линейном ускорителе Varian True Beam на область левых шейно-надключичных лимфатических узлов с РОД 2 Гр до СОД 40 Гр. Режим фракционирования 5 раз в неделю. Лечение перенесла удовлетворительно. По окончании лечения отмечены постлучевые реакции 1-ой степени со стороны слизистой глотки и кожи в проекции облучения, которые в последующем купировались самостоятельно в течение первых 10 сут. после завершения курса лучевой терапии.

Динамическая оценка размеров конгломерата лимфатических узлов и уровня накопления радифармпрепарата представлена на рис. 1, 2.

При планировании программы лучевой терапии были использованы ограничения доз на критические органы, представленные в табл. 1. Был разработан план облучения с использованием технологии ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии (VMAT) на медицинском линейном ускорителе Varian True Beam с помощью планирующей системы Varian Eclipse External Beam Planning 10.0.42 (рис. 3).

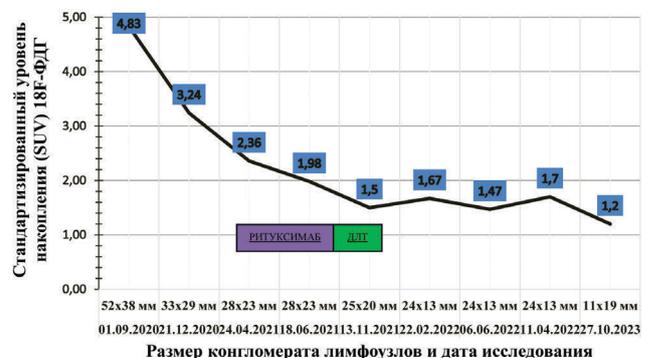


Рис. 1. Динамика изменения SUV_{max} и размеров надключичного конгломерата по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ

Fig. 1. Dynamics of changes in the SUV_{max} and the size of the supraclavicular conglomerate according to PET/CT data from ¹⁸F-FDG

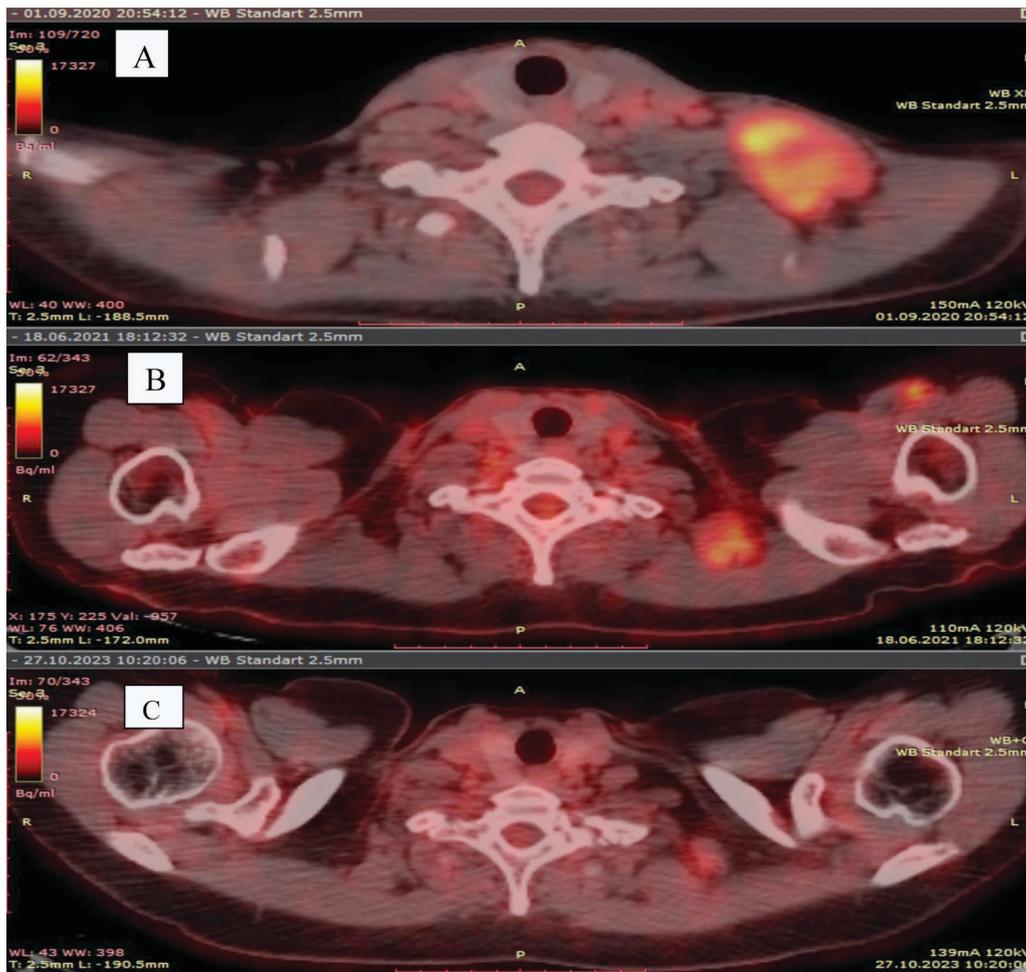


Рис. 2. Оценка размеров надключичного лимфатического узла слева по данным ПЭТ/КТ
 А – 01.09.2020, В – 18.06.2021, С – 27.10.2023

Fig. 2. Assessment of the size of the supraclavicular lymph node on the left according to PET/CT data
 A – 01.09.2020, B – 18.06.2021, C – 27.10.2023

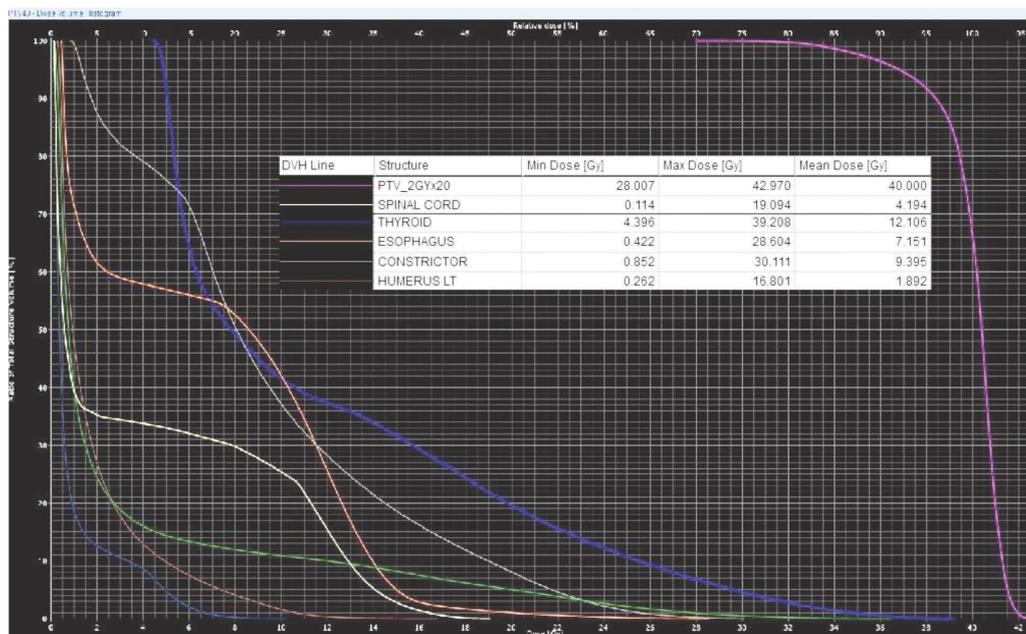


Рис. 3. Гистограмма доза–объем

Fig. 3. Dose–volume histogram

Таблица 1

Ограничения доз на критические структуры, которые использовались при планировании курса лучевой терапии

Dose restrictions on critical structures that were used in the planning of the radiotherapy

Критическая структура	Ограничения доз
Пищевод	$D_{\text{сред}} \leq 34$ Гр
Спинальный мозг	$D_{\text{макс}} \leq 50$ Гр
Щитовидная железа	$D_{\text{сред}} \leq 45$ Гр
Констриктор глотки	$D_{\text{сред}} \leq 50$ Гр
Головка плечевой кости	$D_{\text{макс}} \leq 45$ Гр

Примечание: D – суммарная доза

Обсуждение

В настоящее время хирургическая тактика является наиболее радикальной в лечении локализованных форм БК, а в тех случаях, когда UCD признается нерезектабельной, стратегия лечения строго не определена. Исследования влияния лучевой терапии на показатели выживаемости больных БК остаются по сей день еди-

ничными, вплоть до описания отдельных клинических случаев. Конечно, это связано низким уровнем заболеваемости БК, что не позволяет проводить рандомизированные клинические исследования высокой мощности. Однако накопление клинического опыта позволяет говорить о том, что проведение ДЛТ в суммарных дозах 40 Гр помогает достичь длительного локального контроля [13]. Применение современных методик лучевой терапии в виде IMRT/VMAT позволяет избежать серьезных постлучевых повреждений прилежащих к опухоли здоровых органов и тканей, и может помочь в достижении стойкого локального контроля [14]. Возможно, протоколы ДЛТ, применяемые в лечении лимфом, могут оказаться сравнимыми по своей эффективности и для БК, что требует последующего исследования.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что ротационная объемно-модулируемая лучевая терапия нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана может оказывать стойкий и безопасный консолидирующий эффект в виде длительного локального контроля.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Dispenzieri A., Armitage J.O., Loe M.J., et al. The Clinical Spectrum of Castleman’s Disease. *Am. J. Hematol.* 2012; Nov;87;11:997–1002. DOI: 10.1002/ajh.23291.
2. Simpson D. Epidemiology of Castleman Disease. *Hematol. Clin. N. Am.* 2018;32:1–10. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.001.
3. Talat N., Schulte K.M. Castleman’s Disease: Systematic Analysis of 416 Patients from the Literature. *Oncologist.* 2011;16:1316–1324. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0075.
4. Iwaki N., Fajgenbaum D.C., Nabel C.S., et al. Clinicopathologic Analysis of TAFRO Syndrome Demonstrates a Distinct Subtype of HHV-8-Negative Multicentric Castleman Disease. *Am. J. Hematol.* 2016;91:220–226. DOI: 10.1002/ajh.24242.
5. Nishimura Y., Hanayama Y., Fujii N., et al. Comparison of the Clinical Characteristics of TAFRO Syndrome and Idiopathic Multicentric Castleman Disease in General Internal Medicine: a 6-year Retrospective Study. *Intern. Med. J.* 2020;50:184–191. DOI:10.1111/imj.14404.
6. Talat N., Belgaumkar A.P., Schulte K.M. Surgery in Castleman’s Disease: a Systematic Review of 404 Published Cases. *Ann. Surg.* 2012;255:677–684. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc.
7. Wu D., Lim M.S., Jaffe E.S. Pathology of Castleman Disease. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2018;32:37–52. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.004.
8. Fajgenbaum D.C., Uldrick T.S., Bagg A., et al. International, Evidence-Based Consensus Diagnostic Criteria for HHV-8-Negative/Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood.* 2017;129:1646–1657. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.004.
9. Van Rhee F., Oksenhendler E., Srkalovic G., et al. International Evidence-Based Consensus Diagnostic and Treatment Guidelines for Unicentric Castleman Disease. *Blood. Adv.* 2020;4:6039–6050. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003334.
10. Van Rhee F., Voorhees P., Dispenzieri A., et al. International, Evidence-Based Consensus Treatment Guidelines for Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood.* 2018;132:2115–2124. doi:10.1182/blood-2018-07-862334.
11. Van Rhee F., Casper C., Voorhees P.M., et al. Long-Term Safety of Siltuximab in Patients with Idiopathic Multicentric Castleman Disease: a Prespecified, Open-Label, Extension Analysis of Two Trials. *Lancet. Haematol.* 2020;7:e209–e217. DOI:10.1016/s2352-3026(19)30257-1.
12. Van Rhee F., Rosenthal A., Kanhai K., et al. Siltuximab is Associated with Improved Progression-Free Survival in Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood. Adv.* 2022;6:4773–4781. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007112.
13. Chronowski G.M., Ha C.S., Wilder R.B., et al. Treatment of Unicentric and Multicentric Castleman Disease and the Role of Radiotherapy. *Cancer.* 2001;92:670–676. DOI:10.1002/1097-0142(20010801)92:3<670:aid-cnrc1369>3.0.co;2-q
14. Matthiesen C., Ramgopol R., Seavey J., Ahmad S., Herman T. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for the Treatment of Unicentric Castleman Disease: a Case Report and Review of the Use of Radiotherapy in the Literature. *Radiology and Oncology.* 2012;46:3:265–70. DOI:10.2478/v10019-012-0008-0

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

Г.Г. Шимчук, А.В. Скобляков, А.А. Голубев, А.В. Канцырев, Гр.Г. Шимчук

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ДОЗОВЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ПРОТОНОВ МЕТОДОМ НАВЕДЕННОЙ ПОЗИТРОННОЙ АКТИВНОСТИ В ТКАНЯХ ЧЕЛОВЕКА

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

Контактное лицо: Геннадий Григорьевич Шимчук, e-mail: Gennady.Shimchuk@itep.ru

РЕФЕРАТ

Выполнена расчетная оценка возможности верификации дозовых распределений протонов методом ПЭТ-визуализации наведенной позитронной активности в тканях человека, которая образовалась в результате протонной лучевой терапии. Для сравнения дозового распределения модулированного по энергии частиц пучка протонов диаметром 10 мм с начальной энергией частиц 100 МэВ, обеспечивающего равномерное облучение мишени в 13 мм зоне (на уровне 90 % дозы облучения) в конце пробега частиц, с картой наведенной активности от радионуклидов ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O были выполнены численные расчеты методом Монте-Карло с использованием программы моделирования Geant 4. В процессе моделирования был использован объем с размерами $50 \times 50 \times 100$ мм, имитирующий мягкие ткани тела человека плотностью 1 г/см^3 , состоящий из атомов водорода (62 %), углерода (12 %), кислорода (24 %) и азота (1,1 %). Выполнен расчет сечений образования радионуклидов ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O в реакциях $^{12}\text{C}(\text{p}, \text{pn})^{11}\text{C}$, $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$, $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$, $^{16}\text{O}(\text{p}, \text{pn})^{15}\text{O}$, с использованием которых выполнялись расчеты распределений позитронной активности в облучаемом объеме. Принимая во внимание малые периоды полураспада рассматриваемых радионуклидов (в первую очередь кислорода-15), были выполнены расчеты изоактивностей и глубинных распределений нарабатываемых радиоактивностей для различных временных интервалов времени после облучения.

Выполненное расчетное моделирование распределений активностей радионуклидов ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O при прохождении модулированного пучка протонов с учетом распада нарабатываемых радионуклидов после облучения показывают, что с помощью регистрации в течение 15 мин наведенной активности радионуклидов через 2 мин после облучения представляется возможным получение данных о соответствии запланированного и выполненного облучения новообразований при протонной терапии. Однако небольшие уровни нарабатываемой активности (при уровне 2 Гр для мелкофракционированных облучений) требуют аппаратуры с высокой эффективностью регистрации аннигиляционного излучения и высоким пространственным разрешением на уровне 1,5–2,0 мм.

Ключевые слова: протонная лучевая терапия, радионуклиды, наведенная активность, ПЭТ-визуализация, дозовые поля, верификация

Для цитирования: Шимчук Г.Г., Скобляков А.В., Голубев А.А., Канцырев А.В., Шимчук Гр.Г. Оценка возможности верификации дозовых распределений протонов методом наведенной позитронной активности в тканях человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 87–93. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-87-93

G.G. Shimchuk, A.V. Skobliakov, A.A. Golubev, A.V. Kantsyrev, Gr.G. Shimchuk

Assessment of the Possibility of Verification of Proton Dose Distributions by the Method of Induced Positron Activity in Human Tissue

National Research Center “Kurchatov Institute”

Contact person: G.G. Shimchuk, e-mail: Gennady.Shimchuk@itep.ru

ABSTRACT

A computational assessment was made of the possibility of verifying dose distributions during proton radiation therapy using PET imaging of positron activity in human tissues, which was formed as a result of proton irradiation. To compare the dose distribution of a particle energy-modulated proton beam with a diameter of 10 mm with an initial particle energy of 100 MeV, ensuring uniform irradiation of the target in a 13 mm zone (at the level of 90 % of the radiation dose) at the end of the particle path, with a map of induced activity from the radionuclides ^{11}C , ^{13}N and ^{15}O , numerical calculations were performed in a Monte–Carlo code using the Geant4 simulation program. In the modeling process, a volume with dimensions of $50 \times 50 \times 100$ mm was used, simulating soft tissues of the human body with a density of 1 g/cm^3 , consisting of hydrogen atoms (62 %), carbon (12 %), oxygen (24 %) and nitrogen (1.1 %). The cross sections for the formation of radionuclides ^{11}C , ^{13}N and ^{15}O in the reactions $^{12}\text{C}(\text{p}, \text{pn})^{11}\text{C}$, $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$, $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$, $^{16}\text{O}(\text{p}, \text{pn})^{15}\text{O}$ have been calculated, which were used to calculate the distributions of positron activity in the irradiated volume. Taking into account the short half-lives of the radionuclides under consideration (primarily oxygen-15), calculations of isoactivities and depth distributions of accumulated radioactivities were performed for various time intervals after irradiation.

The performed computational modeling of the distributions of activities of radionuclides ^{11}C , ^{13}N and ^{15}O during the passage of a modulated proton beam, taking into account the decay of produced radionuclides after irradiation, shows that by recording for 15 minutes the induced activity of PET radionuclides 2 minutes after irradiation, it is possible to obtain data on the compliance of the planned and irradiation of tumors performed during proton therapy. However, small levels of generated activity (at a level of 2 Gy for finely fractionated irradiations) require a device with high efficiency in recording annihilation radiation and high spatial resolution at the level of 1.5–2.0 mm.

Key words: proton irradiation, radionuclides, induced activity, PET, dose fields, verification

For citation: Shimchuk GG, Skobliakov AV, Golubev AA, Kantsyrev AV, Shimchuk GrG. Assessment of the Possibility of Verification of Proton Dose Distributions by the Method of Induced Positron Activity in Human Tissue. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(6):87–93. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-87-93

Введение

Протонная лучевая терапия, как один из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний, позволяет формировать конформные дозовые поля, обеспечивающие минимальное поражение здоровых тканей и органов, находящихся в непосредственной близости от очага облучения. В отличие от других видов излучений, глубинное распределение дозы для протонов имеет зону медленного подъема с увеличением глубины проникновения, за которым следует максимум удельного энерговыделения – пик Брегга (рис. 1). Амплитуда этого пика в три-четыре раза превышает дозу на поверхности среды. За пиком Брегга доза очень быстро падает практически до нуля. При этом, особенностью пика Брегга является его небольшая ширина на полувысоте и высокий градиент уменьшения выделения энергии на заднем его склоне.

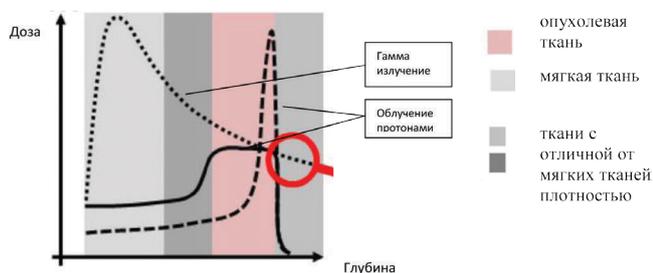


Рис. 1. Распределение дозы облучения в зависимости от глубины проникновения

Fig. 1. Radiation dose distribution depending on the depth of penetration

При прохождении через вещество протоны помимо ионизационных потерь энергии испытывают взаимодействия с ядрами вещества. Эти взаимодействия могут быть двух типов: многократное упругое рассеяние, что приводит к боковому рассеянию протонов, и ядерное неупругое взаимодействие, что приводит к выбыванию части протонов из первичного пучка. Как правило, вклад в ширину пучка в пике Брегга только за счет многократного кулоновского рассеяния составляет примерно 2 % ширины пика Брегга в воде [1]. За счет неупругого взаимодействия порядка 1 % протонов теряется на 1 см пробега в воде. Однако, что более важно, следствием таких неупругих ядерных взаимодействий является создание короткоживущих радионуклидов, таких ^{15}O , ^{13}N и ^{11}C . Наличие таких радионуклидов может быть непосредственно использовано для определения пробега частиц и верификации реально получаемых дозовых полей при протонном облучении.

Формирование дозовых полей при протонном облучении в лучевой терапии в настоящее время осуществляется двумя способами. К первому способу, который был разработан на начальной стадии протонной лучевой терапии и который все еще широко используется, относится метод так называемого пассивного рассеяния [2, 3]. При использовании этого метода для расширения полученного из ускорителя узкого пучка протонов используется рассеивающая фольга. Этот расширенный пучок протонов затем формируется с помощью коллимационного устройства для обеспечения соответствия размера и формы пучка геометрии мишени, а с помощью

тормозителя устанавливается необходимая длина пробега протонов для конкретной глубины залегания мишени облучения. Для формирования конформной дозы по направлению пучка протонов используется модуляционное устройство, обеспечивающее равномерное облучение мишени по глубине с образованием так называемого плато пиков Брегга (рис. 1).

Второй способ известен как активное сканирование [4–7]. Здесь узкий моноэнергетический протонный пучок перемещают магнитным полем в поперечном направлении в сочетании с пошаговыми изменениями энергии для сканирования по глубине. С помощью этого способа удается достигать большей конформности дозного распределения протонного пучка по глубине и форме мишени, но этот метод технически гораздо сложнее, требует большего времени облучения и является более чувствительным к движению органов в процессе облучения.

При планировании лечения выполняются расчеты энергии протонов, необходимой для облучения мишени, залегающей на определенной глубине. В этих расчетах неизбежны неточности, связанные: с неоднородной плотностью тканей по пути прохождения частиц, с неточностями данных компьютерной томографии, которые необходимы для этих расчетов, с неточным позиционированием пациента во время облучения, с анатомическими изменениями у пациента при многократном фракционировании лучевого лечения, с изменениями размера опухоли в процессе длительного курса лечения и, наконец, с ежедневными изменениями наполнения внутренних полостей, таких как кишечник, мочевой пузырь, прямая кишка. Все это может приводить к нежелательному облучению прилегающих здоровых тканей или органов, или недостаточному облучению части самой опухоли (рис. 2, обозначено красным кругом).

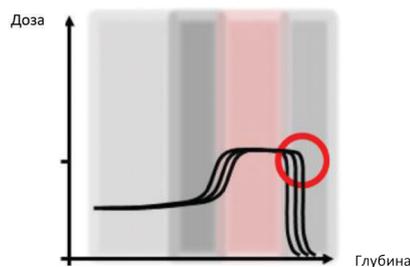


Рис. 2. Возможные неточности реализации плана облучения протонами

Fig. 2. Possible inaccuracies in the implementation of the proton irradiation plan

Таким образом, имеется много факторов, влияющих на точность определения энергии протонного пучка, что требует необходимости точной верификации реальных дозовых распределений *in vivo*.

Одним из методов, обеспечивающих высокий контроль соответствия запланированной и проведенной протонной терапией является метод ПЭТ-визуализации. Как отмечалось выше, при прохождении пучка протонов в тканях организма человека за счет ядерного взаимодействия образуются короткоживущие радионуклиды ^{15}O , ^{13}N и ^{11}C , которые являются позитронными эмиттерами. При аннигиляции позитронов, испускаемых этими ради-

онуклидами, с электронами тканей человека рождаются два аннигиляционных гамма-кванта с энергией 511 кэВ, разлетающихся в противоположных направлениях, которые можно регистрировать с помощью ПЭТ-сканера. Хотя корреляция между измеренной наведенной активностью и полученной дозой не является прямой (разное процентное содержание указанных ядер в тканях человека, разные величины их сечений образования и периодов полураспада), реконструированное распределение активности позитронных эмиттеров может давать представление о соответствии дозовых распределений от запланированного и выполненного облучения.

Материал и методы

Основной задачей настоящей работы является расчетная оценка возможности верификации дозовых распределений при протонной лучевой терапии методом ПЭТ-визуализации позитронной активности в тканях человека, которая образовалась в результате взаимодействия протонного пучка с ядрами кислорода, азота и углерода.

Для сравнения дозового распределения пучка протонов диаметром 10 мм с энергией частиц 100 МэВ в мягких тканях человека с картой наведенной активности от радионуклидов ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O были выполнены численные расчеты методом Монте-Карло с использованием программы моделирования Geant 4 [8]. Программа Geant 4 представляет собой общепризнанную и многократно апробированную среду моделирования прохождения элементарных частиц через вещество. В процессе моделирования был использован объем с размерами $50 \times 50 \times 100$ мм, имитирующий мягкие ткани тела человека плотностью 1 г/см^3 , состоящий из H (62 % атомов), C (12 % атомов), O (24 % атомов), N (1,1 % атомов).

При выполнении расчетов распределений активности позитронных эмиттеров при прохождении пучка протонов в тканях человека был выполнен расчет сечений образования радионуклидов ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O в следующих реакциях: $^{12}\text{C}(p, pn)^{11}\text{C}$, $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$, $^{16}\text{O}(p, \alpha pn)^{11}\text{C}$, $^{14}\text{N}(p, pn)^{13}\text{N}$, $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$, $^{16}\text{O}(p, pn)^{15}\text{O}$. Как показывают некоторые работы по моделированию ядерных реакций в среде Geant 4 [9, 10], сечения отдельных адронных процессов отличаются от экспериментально измеренных. Поэтому сечения для рассматриваемых реакций были рассчитаны с использованием программы TALYS [11], которая позволяет осуществлять моделирование ядерных реакций до энергий 200 МэВ с использованием надежных ядерных моделей. Программа может использоваться как для анализа экспериментальных данных, так и с целью получения ядерных данных для различных приложений. Полученные в этих расчетах сечения взаимодействия для указанных реакций представлены на рис. 3.

Данные результаты расчетов сечений образования радионуклидов ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O при облучении протонами показали, что наибольший интерес для верификации полей облучения протонного пучка могут представлять реакции на кислороде $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$ и на азоте $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$, $^{14}\text{N}(p, pn)^{13}\text{N}$, имеющие высокие значения сечений и низкий порог энергии образования радионуклидов при облучении протонами. Наиболее перспективной среди этих реакций представляется реакция $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$, имеющая не только высокое сечение образование в районе пика Брегга (больше 200 мбарн) но и высокое содержание кислорода (24 %) в тканях человека. Реакция $^{14}\text{N}(p, pn)^{13}\text{N}$ также имеет высокое сечение образование в районе пика Брегга (около 200 мбарн), однако процентное содержания азота в тканях человека очень небольшое

(чуть больше 1 %). В двух этих реакциях образуется азот-13, период полураспада которого небольшой, всего 10 мин. Углерод-11, образующийся в реакции $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$, хотя и имеет в 2 раза больший период полураспада (~ 20 мин), его доля в наведенной активности в районе низких энергий протонов оказывается очень небольшой из-за низкого процентного содержания азота в тканях человека. Остальные реакции имеют слишком высокие пороги энергий образования позитрон-излучающих радионуклидов, что не позволяет получить с их помощью информативные данные в зоне низких энергий протонов (в области пика Брегга) при формировании полей облучения с использованием как пассивных, так и активных технических средств.

Для получения интегральных значений сечений взаимодействия указанных выше реакций получения ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O , был описан и добавлен в среду моделирования Geant 4 новый физический процесс AddCrossSection, который работает одновременно с физическим пакетом QGSP_BIC [12] и G4RadioactiveDecayPhysics [13]. Процесс AddCrossSection, был создан на базе класса G4VDiscreteProcess, в структуру которого были перегружены коды GetMeanFreePath и PostStepDoIt [14]. В структуре класса AddCrossSection путем интерполяции с помощью библиотеки libInterpolate [15] была создана база данных по сечениям взаимодействия реакций, которые представлены на рис. 3.

Код GetMeanFreePath отвечает за определение сечения взаимодействия как функции типа частиц, энергии и материала объема и рассчитывает длину свободного пробега протонов. В GetMeanFreePath происходит также расчет длины свободного пробега протона для каждой из рассматриваемых реакций с помощью выражения:

$$l = (n\sigma)^{-1} \quad (1)$$

где l – средняя длины свободного пробега протона, n – концентрация частиц, которая рассчитывается с учетом процентного состава рассматриваемого в модели объема, σ – сечение взаимодействия.

Код PostStepDoIt отвечает за генерацию рассматриваемых радионуклидов после взаимодействия каждого протона. Данный код фиксирует не только сам факт произошедшей ядерной реакции, но и координаты мест образования соответствующих радионуклидов. Проучаствовавший в такой ядерной реакции протон далее уже не рассматривается в ходе дальнейшего моделирования.

Для построения карты изодоз протонного пучка и удельного количества образовавшихся радионуклидов ^{11}C , ^{13}N , и ^{15}O был также написан скрипт mapiso.py на языке программирования python3.

Результаты расчетов

Проведено расчетное моделирование дозового поля и распределение образовавшихся радионуклидов ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O в мягких тканях человека при облучении модулированным по энергии протонным пучком с поперечным диаметром 10 мм и начальной энергией частиц 100 МэВ, обеспечивающего равномерное облучение мишени в 13 мм зоне (на уровне 90 % дозы облучения) в конце пробега частиц. Энергии частиц и доли этих частиц в исходном пучке протонов для такого облучения имели следующие значения: 100 МэВ – 0,49, 98 МэВ – 0,17, 96 МэВ – 0,13, 94 МэВ – 0,11, 92 МэВ – 0,10. Статистика каждого такого модельного расчета составляла 10^9 протонов, что обеспечивало поглощенную дозу в 4 Гр на плато в конце пробега пучка протонов.

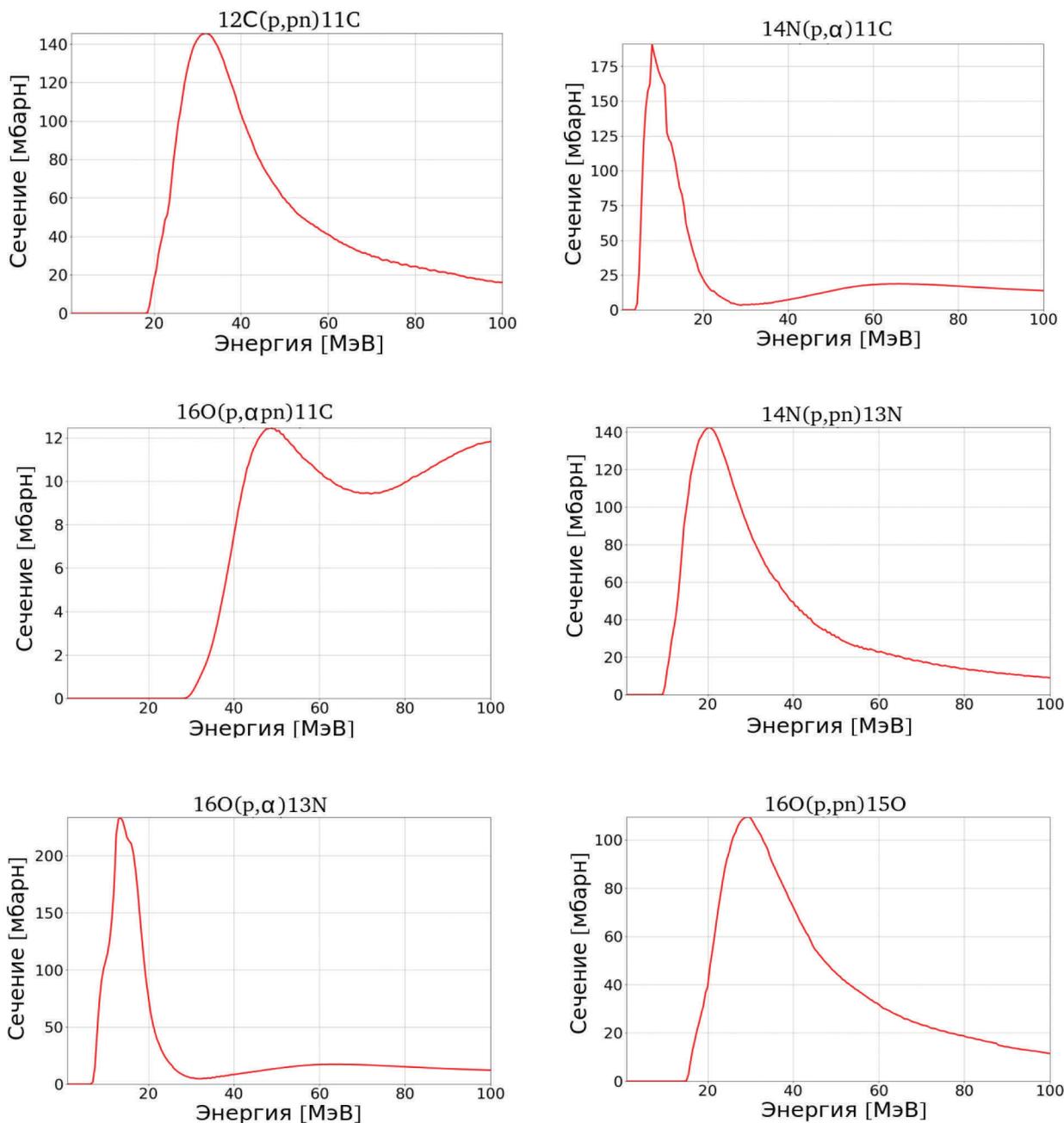


Рис. 3. Сечения взаимодействия для реакций, использованных в расчетах

Fig. 3. Interaction cross sections for the reactions used in the calculations

На рис. 4 представлено распределение поглощенной дозы пучка протонов по глубине мягких тканей, а на рис. 5 показана карта изодоз в сечении по диаметру этого пучка протонов с описанными выше параметрами. Цветом выделены уровни изодоз карты дозового распределения.

На следующих рисунках (6–8) показаны карты удельного количества образовавшихся радионуклидов ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O в объеме 1 мм^3 . Цветом выделены уровни удельного количества образовавшихся радионуклидов относительно максимального значения.

На следующем рис. 9 представлена карта удельного количества образовавшихся радионуклидов от общей активности всех трех радионуклидов.

Более наглядное глубинное распределение наведенной активности в мягких тканях человека при облучении модулированным пучком протонов с указанными

выше параметрами представлено рис. 10 для каждого из рассматриваемых радионуклидов без учета их распада во время облучения. На этом же рисунке представлен график дозового распределения модулированного пучка протонов с энергией 100 МэВ.

Как видно из данных рис. 10, задние склоны для доз ниже 50 % дозового распределения и суммарной наведенной активности практически параллельны и отстоят друг от друга всего на 2,5 мм. Однако задний склон более высоких изодоз и суммарной наведенной активности уже заметно различаются по глубине. Обусловлено это тем, что высокий вклад с суммарное распределение наведенной активности дает самый короткоживущий радионуклид ^{15}O .

Представленные выше данные расчетов выполнены без учета распада образующихся радионуклидов. Вместе с тем, учитывая малые периоды полураспада рассма-

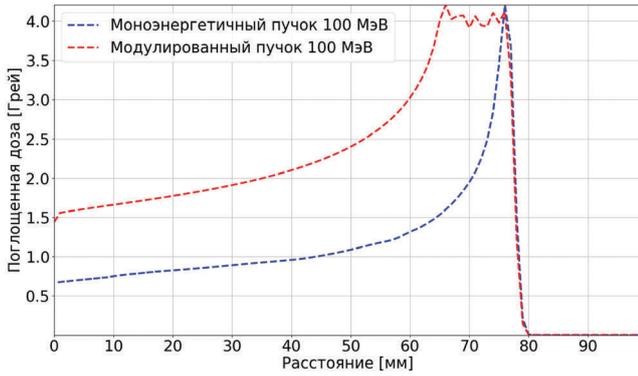


Рис. 4. Распределение поглощенной дозы протонного пучка по глубине в мягких тканях человека

Fig. 4. Distribution of the absorbed dose of the proton beam by depth in human soft tissues

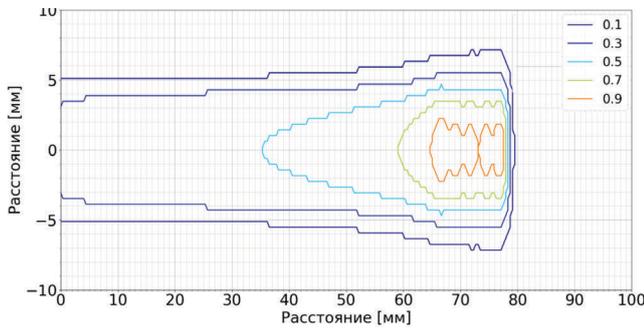


Рис. 5. Карта дозового распределения в центральном сечении пучка протонов

Fig. 5. Dose distribution map in the central section of the proton beam

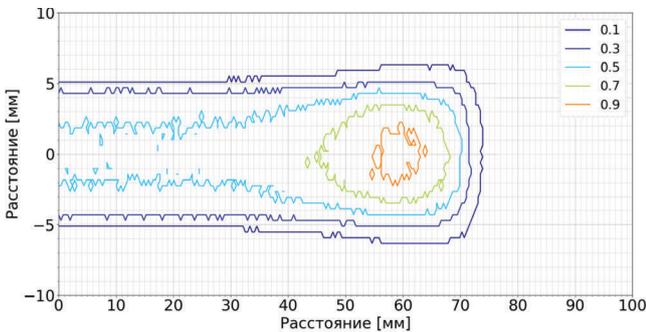


Рис. 6. Карта удельного количества образовавшихся радионуклидов ¹¹C

Fig. 6. Map of the specific amount of radionuclides formed ¹¹C

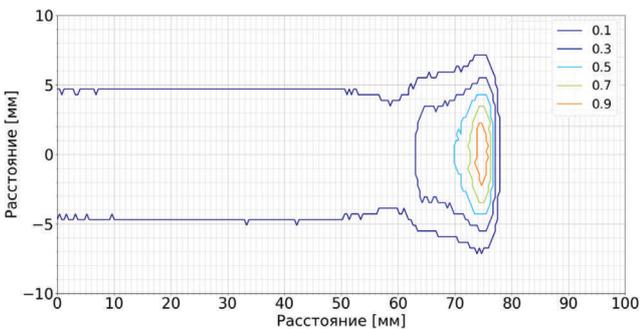


Рис. 7. Карта удельного количества образовавшихся радионуклидов ¹³N

Fig. 7. Map of the specific amount of radionuclides formed ¹³N

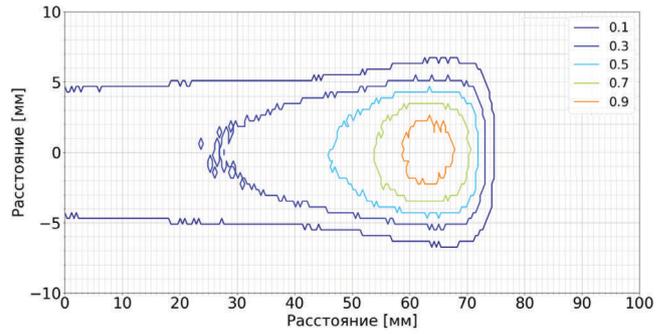


Рис. 8. Карта удельного количества образовавшихся радионуклидов ¹⁵O

Fig. 8. Map of the specific amount of radionuclides formed ¹⁵O

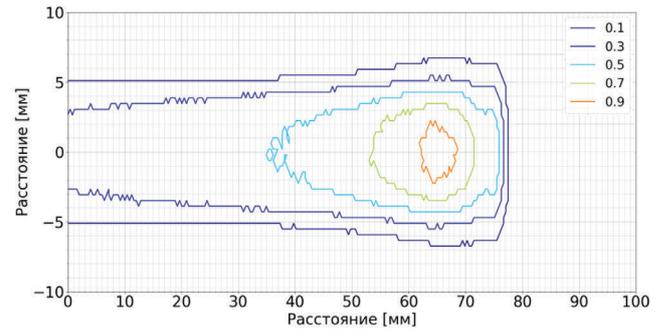


Рис. 9. Карта суммарного удельного количества образовавшихся всех трех радионуклидов ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O

Fig. 9. Map of the total specific amount of all three radionuclides formed ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O

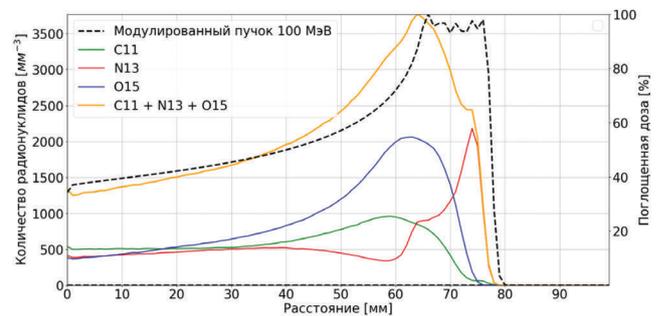


Рис. 10. Результаты расчетов наведенной активности радионуклидов и дозы от протонного пучка в зависимости от глубины пробега протонов

Fig. 10. Calculation results of the induced activity of radionuclides and the dose from the proton beam depending on the proton path depth

триваемых радионуклидов (в первую очередь кислорода-15) и невысокие значения их активности при облучении протонами, в особенности при мелкофракционных облучениях, были выполнены расчеты изоактивностей и глубинных распределений наработанных радиоактивностей для различных временных интервалов времени после облучения. Ниже на рисунках (11–13) представлены результаты расчетов для времен 2, 10 и 20 мин после окончания облучения.

На следующих рисунках (14–16) представлены графики результатов расчетов по распределению суммарной удельной активности и удельной активности каждого из рассматриваемых радионуклидов в зависимости от глубины через 2, 10 и 20 мин после облучения протонами. Для наглядности на этих графиках также представлено глубинное дозовое распределение модулированного пучка протонов с энергией 100 МэВ.

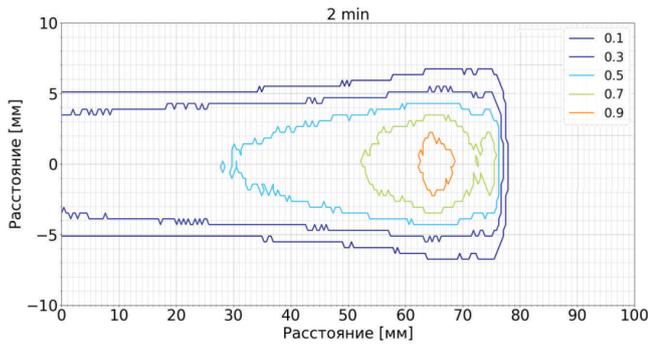


Рис. 11. Карта суммарного удельного количества образовавшихся всех трех радионуклидов ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O через 2 мин после облучения
 Fig. 11. Map of the total specific amount of all three radionuclides formed ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 2 minutes after irradiation

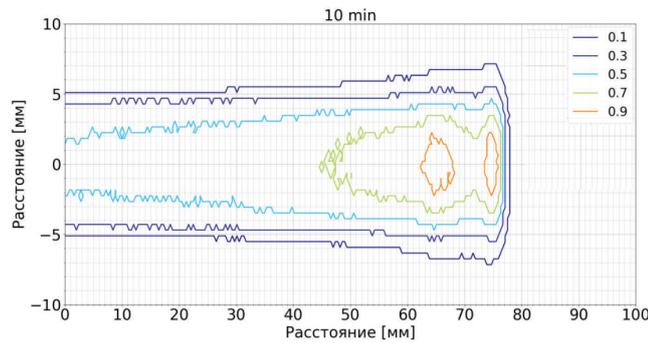


Рис. 12. Карта суммарного удельного количества образовавшихся всех трех радионуклидов ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O через 10 мин после облучения
 Fig. 12. Map of the total specific amount of all three radionuclides formed ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 10 minutes after irradiation

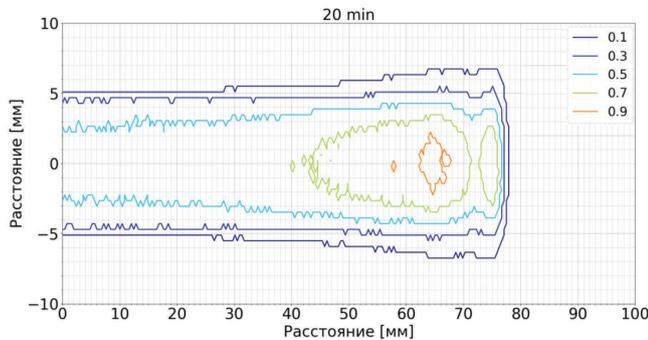


Рис. 13. Карта суммарного удельного количества образовавшихся всех трех радионуклидов ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O через 20 мин после облучения
 Fig. 13. Map of the total specific amount of all three radionuclides formed ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 20 minutes after irradiation

Как следует из анализа представленных графиков, задние склоны дозового распределения и суммарной наведенной активности уже через 2–3 мин после облучения практически параллельны и отстоят друг от друга на 2,5 мм, что позволяет с достаточной точностью регистрировать глубину проникновения протонов в ткани человека при облучении протонами. Более того, в области плато дозового распределения боковые градиенты удельных активностей радионуклидов практически не отличаются от градиентов дозового распределения. Вместе с тем видно, что уже через 10 мин (после распада ^{15}O) кривая наведенной активности на начальном участке глубинного дозового распределения практически до самого плато следует параллельно кривой распределения поглощенной дозы по

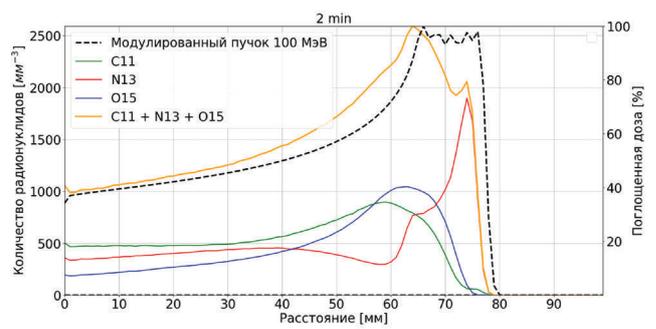


Рис. 14. Графики удельных активностей радионуклидов через 2 мин после облучения
 Fig. 14. Graphs of specific activities of radionuclides 2 minutes after irradiation

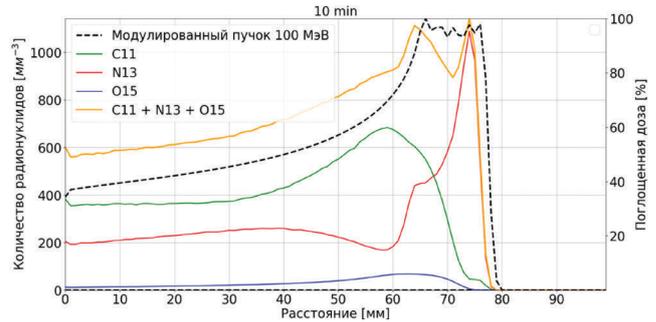


Рис. 15. Графики удельных активностей радионуклидов через 10 мин после облучения
 Fig. 15. Graphs of specific activities of radionuclides 10 minutes after irradiation

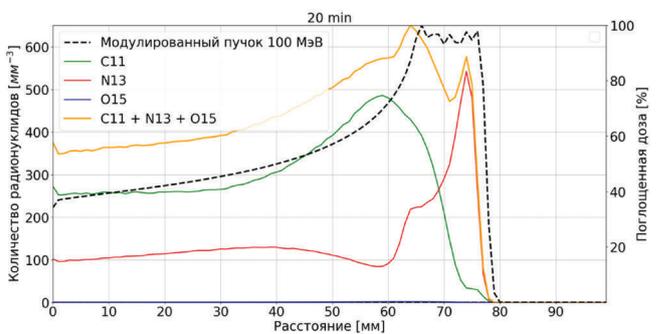


Рис. 16. Графики удельных активностей радионуклидов через 20 мин после облучения
 Fig. 16. Graphs of specific activities of radionuclides 20 minutes after irradiation

глубине. Различие между этими кривыми составляет около 30 %.

Результаты анализа дозового распределения и суммарной наведенной активности при облучении протонами позволяют сделать вывод, что метод регистрации наведенной активности может быть использован для получения достаточно достоверного представления о корреляции запланированного и реально реализованного дозового распределения.

Заключение

Выполнена расчетная оценка с использованием метода Монте-Карло возможности верификации дозовых распределений методом регистрации наведенной позитронной активности в тканях человека, получаемых

пациентом при облучения протонами пучками, сформированными с использованием пассивных технических средств.

Выполнены расчеты дозового распределения по глубине облучения для моноэнергетического мононаправленного пучка протонов диаметром 10 мм с энергией 100 МэВ и модулированного по энергии для создания дозового поля, обеспечивающего равномерное облучение мишени в конце пробега частиц в 13 мм зоне облучения. Кроме того, проведены расчеты сечений образования радионуклидов ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O в реакциях $^{12}\text{C}(p, pn)^{11}\text{C}$, $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$, $^{16}\text{O}(p, \alpha pn)^{11}\text{C}$, $^{14}\text{N}(p, pn)^{13}\text{N}$, $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$, $^{16}\text{O}(p, pn)^{15}\text{O}$ для энергий протонного пучка до 100 МэВ.

Выполненное расчетное моделирование распределений активностей радионуклидов ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O при прохождении модулированного пучка протонов с учетом распада наработанных радионуклидов после облучения показывает, что при регистрации в течение 15 минут наведенной активности ПЭТ радионуклидов через 2 минуты после облучения представляется возможным получение данных о соответствии запланированного и выполненного облучения новообразований при протонной терапии. Однако небольшие уровни наведенной активности при мелкофракционированных облучениях (на уровне 2 Гр) требуют аппаратуры с высокой эффективностью регистрации аннигиляционного излучения и высоким пространственным разрешением на уровне 1,5–2,0 мм.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

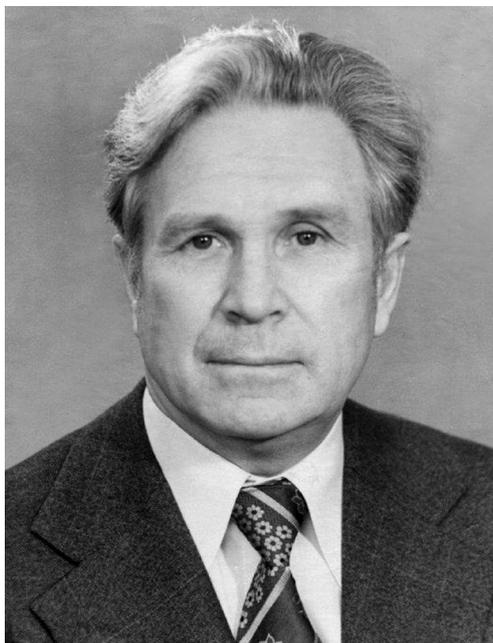
1. Goitein M. Radiation Oncology – A Physicist’s Eye View. New York, Springer, 2008.
2. Koehler AM, Schneider RJ, Sisterson JM. Flattening of Proton Dose Distributions for Large-Field Radiotherapy. Med. Phys. 1977;4:297–301.
3. Grusell E, et al. A general Solution to Charged Particle Beam Flattening Using an Optimized Dual-Scattering-Foil Technique, with Application to Proton Therapy Beams. Phys. Med. Biol. 1994;39:2201–16.
4. Kanai T, et al. Spot Scanning System for Proton Radiotherapy. Med. Phys. 1980;7:365–9.
5. Pedroni E, et al. The 200-MeV Proton Therapy Project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual Design and Practical Realization. Med. Phys. 1995;22:37–53
6. Kraft G. Tumortherapy with Ion Beams. Nucl. Instrum. and Methods Phys. Res. A. 2000;454:1–10.
7. Zenklusen S, Pedroni E, Meer D. A Study on Repainting Strategies for Treating Moderately Moving Targets with Proton Pencil Beam Scanning for the New Gantry 2 at PSI. Phys. Med. Biol. 2010;55:5103–21.
8. Geant 4: User’s Guide for Application Developers. URL: <https://geant4-userdoc.web.cern.ch/UsersGuides/ForApplicationDeveloper/fo/BookForApplicationDevelopers.pdf>
9. Wen Luo, Hao-yang Lan, Yi Xu, Dimiter L. Balabanski. Implementation of the n-Body Monte-Carlo Event Generator into the Geant4 toolkit for Photonuclear Studies. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A. 2017;849:49-54. doi: 10.1016/j.nima.2017.01.010
10. Jae Won Shin. A Data-Based Photonuclear Reaction Model for GEANT4. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B. 2015;358:194-200.
11. TALYS. URL: <https://www-nds.iaea.org/talys/>
12. Geant 4: Physics List Guide. URL: <https://geant4-userdoc.web.cern.ch/UsersGuides/PhysicsListGuide/fo/PhysicsListGuide.pdf>
13. Geant 4: User’s Guide for Toolkit Developers. URL: <https://geant4userdoc.web.cern.ch/UsersGuides/ForToolkitDeveloper/fo/BookForToolkitDeveloper.pdf>
14. Geant 4 Physics: Physics Reference Manual. URL: <https://geant4-userdoc.web.cern.ch/UsersGuides/PhysicsReferenceManual/fo/PhysicsReferenceManual.pdf>
15. LibInterpolate. URL: <https://github.com/CD3/libInterpolate>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа проведена в рамках выполнении государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The work was carried out as part of the fulfillment of the state task of the Kurchatov Institute Research Center.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.

А.В. Титов, Е.И. Клименко, С.М. Шинкарев, В.Н. Яценко

**ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА КОНСТАНТИНА ИВАНОВИЧА ГОРДЕЕВА
(К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ 10.12.1924–31.03.2005)**



Константи Иванович Гордеев
10.12.1924–31.03.2005

10 декабря 2024 г. исполняется 100 лет со дня рождения видного советского и российского ученого – профессора, доктора технических наук, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Ленинской и Государственной премии СССР, прекрасного человека Константина Ивановича Гордеева. Его имя неразрывно связано с историей Семипалатинского полигона и Института биофизики МЗ СССР.

Константин Иванович родился 10.12.1924 в г. Таганроге Ростовской области. Во время Великой Отечественной войны в семнадцать лет, как большинство его сверстников, добровольцем ушел на фронт. В боях был трижды ранен. За проявленные мужество и героизм награжден орденом Красной звезды, двумя медалями «За отвагу», медалью «За боевые заслуги» и другими боевыми наградами, а в 1985 г. – орденом Отечественной войны I степени.



К.И. Гордеев – участник ВОВ

После окончания войны в 1951–1956 гг. учился в Военной академии химической защиты им. К.Е. Ворошилова. По окончании академии в 1957 г. был направлен на Семипалатинский полигон, где прошел путь от младшего научного сотрудника до руководителя службы радиационной безопасности полигона. На полигоне он занимался не только становлением службы радиационной безопасности, но и научной работой, подготовив кандидатскую диссертацию. Диссертацию успешно защитил в Институте биофизики МЗ СССР. Учёный совет признал, что она по научной значимости соответствует докторской, и установил срок представления доработанного варианта к защите докторской диссертации, с чем Константин Иванович блестяще справился.

После увольнения из Вооруженных Сил в 1970 г. Константин Иванович назначается заведующим проблемной научной лабораторией Института биофизики МЗ СССР, а в дальнейшем – заместителем директора по научной работе (с 1980 г.) и главным научным сотрудником института (1989–2004 гг.).

Основные направления научных исследований – проблемы обеспечения радиационной безопасности персонала и населения в районе ядерных объектов и при специальном и мирном использовании ядерной энергии.

Глубокая эрудиция в специальных вопросах, незаурядные организаторские способности позволили ему успешно осуществлять научное руководство крупными комплексными исследованиями в натуральных условиях. Под непосредственным руководством К.И. Гордеева проводились многофакторные научные исследования, имеющие важное государственное и оборонное значение. Его самобытный научный стиль объединял талант ученого-экспериментатора и организатора комплексных исследований. За цикл работ в данном направлении Константин Иванович вместе с коллегами стал лауреатом Государственной премии СССР (1977 г.) и Ленинской премии (1985 г.).



Константин Иванович с сотрудниками лаборатории (конец 70-годов)

Весомый вклад Константин Иванович внес в ликвидацию последствий аварии на Чернобыльской АЭС, в разработку нормативных и методических документов по регламентации предельно допустимых уровней радиоактивного загрязнения, а также доз облучения персонала и населения. На основании разработанных под его руководством документов принимались ответственные правительственные решения по вопросам радиационной защиты, эвакуации населения и его последующего возвращения в ранее загрязненные районы. За участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС он награжден орденом Ленина (1986 г.).

В конце 1990-х – начале 2000-х гг. Константин Иванович совместно с американскими учеными работал над созданием универсальной методологии реконструкции доз внешнего и внутреннего облучения населения, проживающего на следах радиоактивных выпадений, обусловленных проведением ядерных испытаний на Семипалатинском и Невадском испытательных полигонах. Данная методология была успешно применена для оценки доз в ряде эпидемиологических кейс-контрольных и когортных исследований и внесла значимый вклад в реалистичную оценку радиационного риска для населения, подвергшегося радиационному воздействию.



К.И. Гордеев (4-й слева) – менеджер российско-американского проекта в группе российских и американских специалистов

Константин Иванович являлся председателем специализированного Совета Института биофизики по защите докторских и кандидатских диссертаций, членом Научной комиссии по радиационной защите и нескольких научно-координационных Советов по специальным вопросам науки и техники.

Автор и соавтор более 300 научных трудов. Подготовил 4 докторов и 14 кандидатов наук. За плодотворную деятельность по развитию науки Константин Иванович в 1997 г. был награжден орденом Дружбы.

В Константине Ивановиче гармонично сочетались интеллигентность, доброжелательность, отзывчивость, общительность, добросовестность, трудолюбие, преданность делу и товарищам по работе, душевная теплота и щедрость. Одновременно он предъявлял к себе и сотрудникам высокие требования к качеству и срокам выполнения работ.

К.И. Гордеев заслуженно пользовался высоким авторитетом и уважением коллег Института биофизики МЗ СССР и сотрудников других организаций, которым посчастливилось работать с ним.

**МАТЕРИАЛЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ
«МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ» в 2024, ТОМ 69**

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
А			
1	<i>Аклеев А.В., Азизова Т.В., Иванов С.А., Киселев С.М., Мелихова Е.М., Фесенко С.В., Шинкарев С.М.</i> Итоги 71-й Сессии научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 20–24 мая 2024 г.)	5	5
2	<i>Аклеев А.В., Т.В. Азизова, Иванов С.А., Киселев С.М., Тахауов Р.М., Фесенко С.В., Шинкарев С.М.</i> Итоги 70-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 19–23 июня 2023 г.)	1	5
3	<i>Аксененко А.В., Самойлов А.С., Паринов О.В., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Завьялов А.А. Зимников Г.Э., Колядин С.Г., Трофименко Ю.Г., Степанянц Н.Г., Баксиян Г.А., Астахов Д.Н., Зузумова М.Ш.</i> Успешное лечение и реабилитация профессионального местного лучевого поражения кисти методом пересадки пальца стопы на кисть	6	33
4	<i>Андрианова И.Е., Рождественский Л.М., Ефимова И.Л.</i> На Семипалатинском полигоне. Воспоминания очевидцев (к 75-летию со дня взрыва первой советской атомной бомбы)	6	27
5	<i>Аникина В.А., Сорокина С.С., Шемяков А.Е., Замятина Е.А., Попова Н.Р.</i> Сравнительная оценка влияния локального протонного излучения в дозе 30 гр на мышей линий BALB/c и C57BL/6	1	20
Б			
6	<i>Баранов Л.И., Бушманов А.Ю., Богданенко Н.А., Царев А.Н., Кретов А.С., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М., Смирнов Ю.Е., Самойлов А.С.</i> Цифровой двойник как инструмент партисипативной медицины для работников объекта использования атомной энергии	4	62
7	<i>Баранов Л.И., Царев А.Н., Торубаров Ф.С., Кретов А.С., Петрова В.В., Васильев А.В., Думанский С.М., Тихонова О.А., Буланова Т.М., Калинина М.В., Шулепов П.А., Дибиргаджиев И., Самойлов А.С.</i> Цифровой двойник работника объекта использования атомной энергии на этапе предсменного контроля	1	33
8	<i>Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Янишевская М.А., Аклеев А.В.</i> Влияние полиморфизма генов репарации на риск развития злокачественных новообразований после хронического радиационного воздействия	5	53
9	<i>Брагина О.Д., Бородина М.Е., Чернов В.И., Деев С.М., Вострикова М.А., Романова А.А.</i> Оценка острой токсичности препарата ^{99m}Tc(CO)₃-(HE)₃-DARPinG3 у больных раком молочной железы	3	72
В			
10	<i>Вишневская Т.В., Исубакова Д.С., Цыпленкова М.Ю., Цымбал О.С., Мильто И.В., Тахауов Р.М.</i> Сравнительный ретроспективный анализ результатов цитогенетических исследований работников объекта использования ионизирующего излучения	1	61
11	<i>Востротин В.В.</i> Использование байесовского подхода для случая острой ингаляции промышленных соединений Pu-239	5	42
Г			
12	<i>Гайнутдинов Т.Р., Вагин К.Н., Рыжкин С.А., Калимуллин Ф.Х., Охрименко С.Е.</i> Моделирование радиационного поражения на фоне заражения организма пастереллезной инфекцией	2	5
13	<i>Гайнутдинов Т.Р., Рыжкин С.А., Вагин К.Н., Тризна Е.Ю., Охрименко С.Е.</i> Изучение клинико-гематологических и иммунологических показателей при оценке противорадиационной эффективности терапевтического средства на основе микроорганизма <i>Fusobacterium necrophorum</i>	3	19

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
14	<i>Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Щербатых О.В., Нугис В.Ю., Метляева Н.А., Кончаловский М.В., Пустовойт В.И., Умников А.С., Аксененко А.В., Чекинев К.Э., Керимов А.А., Гречухин Д.А., Юнанова Л.А., Дубовой Д.А., Давтян А.А., Соловьев В.Ю.</i> Особенности применения лимфоцитарного теста для определения степени тяжести острого лучевого костномозгового синдрома при комбинированном радиационно-механическом поражении	6	42
15	<i>Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Лаценова Т.Н.</i> Стохастическая модель процесса распространения препаратов платины в опухолевых тканях	6	77
Д			
16	<i>Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Умников А.С., Астрелина Т.А., Самойлов А.С., Соловьев В.Ю.</i> Сравнение эффективности различных способов лечения тяжелых местных лучевых поражений в эксперименте	6	5
17	<i>Дунаев А.П., Башков А.Н., Шейх Ж.В., Есин Е.В., Шипулева И.В., Попов М.В., Кудрявцева Т.Ю., Лазебная О.В.</i> Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике внутривенного портосистемного шунта. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения	4	77
Е			
18	<i>Ефимова И.Л.</i> Ангелина Константиновна Гуськова (к 100-летию со дня рождения)	2	83
Ж			
19	<i>Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В.</i> Характеристика первично-множественных злокачественных новообразований у работников, подвергшихся хроническому облучению	1	67
З			
20	<i>Завьялов Д.А., Крестинина Л.Ю.</i> Анализ заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте потомков облученного населения	6	51
21	<i>Зайчик В.Е., Колотов В.П.</i> Ядерно-физическая медицинская элементарология как раздел медицинской радиологии	2	53
22	<i>Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П., Мирошник Е.В., Торубаров Ф.С.</i> Методы оценки энергетических процессов головного мозга (обзор литературы)	6	64
23	<i>Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Дудникова Е.А., Высоцкая В.В., Гольдберг В.Е., Чернов В.И.</i> ОФЭКТ/КТ с новым радиофармацевтическим препаратом «^{99m}Tc, октреотид» в диагностике и оценке эффективности лечения нейроэндокринной опухоли легкого (клинический случай)	4	88
И			
24	<i>Иванов И.В.</i> Академик И.Б. Ушаков и его вклад в общую и космическую радиобиологию (к 70-летию со дня рождения)	5	114
25	<i>Иванов Д.В., Байтимириев Д.Р., Конев С.Ф., Аладова Е.Е.</i> Использование хлопчатобумажной ткани и волокна в качестве объектов для ретроспективной ЭПР-дозиметрии	5	109
26	<i>Иванов И.В., Бурмистров В.И., Маткевич Е.И.</i> Оценка радиационной обстановки при кратковременных полетах на луну	1	50
27	<i>Иванов И.В., Вялых В.Н.</i> Памяти радиотоксиколога Юрия Александровича Классовского. К 100-летию со дня рождения 15.01.1924–27.04.1982	3	89
28	<i>Иванов И.В., Насонова Т.А.</i> Памяти профессора Натальи Георгиевны Даренской (к 100-летию со дня рождения 16.12.1924–17.11.2008)	5	119
29	<i>Ильин М.А., Подольская М.В.</i> Ротационная объемно-модулируемая лучевая терапия нерезектабельной локализованной формы болезни Кастанелана	6	82

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
К			
30	<i>Калинкин Д.Е., Мильто И.В., Тахауов А.Р., Тахауова Л.Р., Самойлова Ю.А., Горина Г.В., Литвинова О.В., Тахауов Р.М.</i> Когорта сублиматного производства Сибирского химического комбината (дозиметрическая характеристика)	1	73
31	<i>Киселев С.М., Зозуль Ю.Н., Шлыгин В.В., Маренный А.М., Малахова А.Н., Ахромеев С.В., Файзрахманов Ф.Ф.</i> Радиационно-гигиеническое обследование детских образовательных учреждений г. Снежинска	4	25
32	<i>Кодинцева Е.А., Аклеев А.А.</i> Перспективы и методы исследования пролиферативного потенциала субпопуляций лимфоцитов периферической крови человека в радиационной медицине	5	66
33	<i>Корело А.М., Максюттов М.А., Чекин С.Ю., Кочергина Е.В., Лашкова О.Е.</i> Анализ влияния облучения на мультиморбидность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС	3	46
34	<i>Косенков А.А., Лягинская А.М.</i> Экспертное оценивание в профессиографических исследованиях персонала атомных электростанций: проблемы и пути их решения	6	19
35	<i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М., Калинина М.В.</i> Природа радиогенных повреждений в хрусталике: пороговые, тканевые реакции (детерминированные эффекты), но не стохастические, беспороговые эффекты	4	34
36	<i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бушманов А.Ю.</i> Дозовая зависимость смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии (систематический обзор и pooled-анализ): отсутствие эффекта малых доз и подтверждение порога, установленного НКДАР и МКРЗ при 0,5 Гр	2	38
37	<i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бушманов А.Ю.</i> Риск смертности от основных патологий вследствие пассивного курения не достигается подавляющим большинством работников ядерной индустрии всех периодов занятости	3	57
38	<i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М.</i> Сравнение риска общей смертности для работников ядерной индустрии, шахтеров урановых рудников и других профессий с риском пассивного курения (мета-анализы)	5	75
39	<i>Котикова А.И., Никифоров В.С., Блинова Е.А., Аклеев А.В.</i> Количественная оценка пула регуляторных Т-клеток и экспрессии гена FOXP3 у хронически облученных лиц	5	59
Л			
40	<i>Лушниковая П.А., Сутыгина Я.Н., Сухих Е.С., Старцева Ж.А., Поляков А.А.</i> Возможности современной лучевой терапии при местно-распространенном раке эндометрия	5	104
41	<i>Маткевич Е.И., Ладик Е.А., Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Брюхов В.В.</i> Оценка результатов визуализации структур среднего мозга при изменении протокола МРТ 3 Тл в диагностике болезни Паркинсона	4	71
М			
42	<i>Метляева Н.А.</i> Перспективные аспекты медико-биологической науки и практики – к 100-летию А.К. Гуськовой: напутствие врачам и ученым	3	86
43	<i>Молодцова Д.В., Воробьева Н.Ю., Яшкина Л.И., Трубоченкова Т.М., Гурьев Д.В., Осипов А.Н.</i> Повышенная радиорезистентность клеток немелкоклеточного рака легкого человека после воздействия цисплатина	4	20
44	<i>Муайед Ф. Аль-Раби, Изз К. Аббуд и Насир А. Аль-Авад</i> Новый подход на основе трансферного глубокого обучения для прогнозирования опухолей головного мозга	3	81

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
О			
45	<i>Осипов А.А., Чигасова А.К., Яшкина Е.И., Игнатов М.А., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н.</i> Связь между клеточным старением и изменениями количества и размеров фокусов фосфорилированного гистона H2AX в облученных фибробластах человека	3	13
П			
46	<i>Петросова Д.Т., Ускалова Д.В., Кузьмичева О.В., Сабуров В.О., Сарapultьцева Е.И.</i> Усиление наночастицами золота цитотоксического действия облучения протонами в опытах <i>in vivo</i>	4	13
47	<i>Плотников Е.В., Белоусов М.В., Дрозд А.Г., Бразовский К.С., Ларькина М.С., Сухих Е.С., Артамонов А.А., Ломов И.В., Чернов В.И.</i> Изучение радиосенсибилизирующих свойств аскорбата лития при нейтронном облучении на моделях опухолевого роста	4	5
Р			
48	<i>Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д.</i> Результаты лечения больных раком молочной железы I–II стадии после подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией с/без лучевой терапии	4	81
49	<i>Расторгуева А.А., Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Никитина В.А., Лишук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Маливанова Т.Ф., Усупжанова Д.Ю., Михадаркина О.Г., Кобзев А.Д., Бульгина В.И., Самойлов А.С.</i> Оценка эффективности применения децеллюляризованной амниотической мембраны человека в комбинации с клеточной терапией при местных лучевых поражениях	3	5
50	<i>Родина А.В.</i> Митохондриальный белок-транслоказа 18 кДа как биомаркер радиационно-индуцированного нейровоспаления	3	35
51	<i>Роднева С.М., Гурьев Д.В.</i> Теоретический анализ качества излучения и относительной биологической эффективности трития	2	65
52	<i>Роднева С.М., Сычева Л.П., Максимов А.А., Жорова Е.С., Цишинатти А.А., Тищенко Г.С., Федотов Ю.А., Трубченкова Т.М., Яшкина Е.И., Гурьев Д.В., Барчуков В.Г.</i> Генотоксический эффект оксида трития и ³H-тимидина в селезенке и костном мозге крыс Wistar при длительном поступлении с питьевой водой	5	15
53	<i>Розенберг Ю.М., Максимов В.В., Кузьмин Д.В., Леонов С.В.</i> Механизмы влияния митохондрий на радиорезистентность опухолей	2	12
54	<i>Ромодин Л.А., Московский А.А.</i> Оценка влияния аскорбиновой, яблочной и янтарной кислот на радиационно-индуцированный окислительный стресс в клетках линии A549	5	21
55	<i>Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А.</i> Сравнение радиопротекторных свойств рибоксина (инозина) и индралина при профилактическом введении в дозировках 100 мг/кг по критерию выживаемости облучённых мышей	2	18
56	<i>Ромодин Л.А., Яшкина Е.И., Московский А.А.</i> Флуориметрическая оценка влияния рибоксина, медного хлорофиллина, тролокса и растворимой формы индралина на ростовые свойства клеток A549 в культуре	3	26
57	<i>Ромодин Л.А., Яшкина Е.И., Московский А.А.</i> Флуориметрическая оценка влияния яблочной, янтарной и аскорбиновой кислот на ростовые свойства клеток A549 в культуре	1	28
С			
58	<i>Самойлов А.С., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Барчуков В.Г., Шинкарев С.М.</i> Развитие правовой базы в области обеспечения радиационной безопасности	2	24
59	<i>Симаков А.В., Абрамов Ю.В., Проскуракова Н.Л., Алфёрова Т.М., Майер А.К.</i> Методические подходы к установлению класса работ с открытыми источниками ионизирующего излучения	5	28
60	<i>Сытко С.А., Бобов Г.Н., Введенский В.Э., Назаренкова А.В.</i> Исследование микрораспределения Pu-239 в печени работников ПО «Маяк» с использованием нейтронно-индуцированного метода измерения	1	92

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
61	<i>Сычева Л.П., Бобров А.Ф., Киселев С.М., Новикова Т.М.</i> Анализ взаимосвязи показателей цитогенетического и психофизиологического статуса персонала при сочетанном действии факторов производственной деятельности	6	38
Т			
62	<i>Тамразов Р.И., Хуснутдинов Р.Д., Алехин Э.Н., Аверина Н.В., Пышкина Ю.С., Паиков Д.А.</i> Собственный опыт применения радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc-сентискан при визуализации сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы	1	83
63	<i>Титов А.В., Бельских Ю.С., Исаев Д.В., Шандала Н.К., Дороньева Т.А., Богданов И.И., Семенова М.П., Шитова А.А., Бурцев С.Л.</i> Радиоэкологическая обстановка в районе площадки уранового наследия – шахта «Степная» (Калмыкия)	1	41
64	<i>Титов А.В., Бельских Ю.С., Исаев Д.В., Шандала Н.К., Дороньева Т.А., Кроткова Ю.В., Семенова М.П., Шитова А.А., Филонова А.А.</i> Радиоэкологическая обстановка в поселке Нарта (Калмыкия)	5	34
65	<i>Титов А.В., Клименко Е.И., Шинкарев С.М., Яценко В.Н.</i> Памяти Профессора Константина Ивановича Гордеева (к 100-летию со дня рождения 10.12.1924–31.03.2005)	6	94
66	<i>Томашевский И.О., Корникова О.С.</i> Значение ОФЭКТ/КТ в диагностике бессимптомной формы ишемической болезни сердца у конкретного пациента	4	94
67	<i>Томашевский И.О., Корникова О.С.</i> Значение лучевых методов в диагностике ишемической болезни сердца у конкретного пациента	2	49
68	<i>Томашевский И.О., Корникова О.С.</i> Значение ОФЭКТ/КТ в одновременной оценке кальциноза коронарных артерий, перфузии и контрактильной функции миокарда у мужчин с ишемической болезнью сердца	3	77
69	<i>Томашевский И.О., Корникова О.С.</i> Значение ОФЭКТ/КТ для одновременной оценки кальциноза коронарных артерий, перфузии и контрактильной функции миокарда у женщин с ишемической болезнью сердца	1	88
70	<i>Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Метляева Н.А., Лукьянова С.Н.</i> Изучение состояния вегетативной нервной системы и гемодинамики у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС	4	48
71	<i>Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Метляева Н.А., Лукьянова С.Н., Юнанова Л.А.</i> Феноменология и количество неврологических проявлений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с низкими дозами ионизирующего излучения и сроками наблюдения	4	55
72	<i>Туков А.Р., Шафранский И.Л., Котеров А.Н., Зиятдинов М.Н., Прохорова О.Н., Михайленко А.М.</i> Оценка радиационного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников предприятий атомной промышленности по данным о дозах различных видов облучения	3	53
У			
73	<i>Удалов Ю.Д., Воробьев А.А., Незвецкий А.В., Киселев В.А.</i> Комбинированный метод лечения рака ротоглотки	6	71
74	<i>Усов В.Ю., Белянин М.Л., Безлепкин А.И., Бородин О.Ю., Минин С.М., Кобелев Е., Лишманов Ю.Б., Чернявский А.М., Шимановский Н.Л.</i> Доклиническое исследование комплекса Mn(II) с глюкозаровой кислотой как онкотропного парамагнитного контрастного препарата для МР-томографической визуализации злокачественных новообразований	5	95
75	<i>Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю., Безлепкин А.И., Чурин А.А., Шимановский Н.Л.</i> Доклиническое исследование визуализационных свойств комплекса Mn(II)-D-мио-инозитол-1, 2, 3, 4, 5, 6-гексаксидигидрофосфорная кислота как гепатоспецифичного парамагнитного контрастного соединения	6	56
76	<i>Ушаков И.Б.</i> Рецензия на монографию Ю.А. Классовского «Действие внешнего и внутреннего облучения в условиях формирования радиоактивных следов ядерных взрывов. Вопросы этиологии и патогенеза»	2	81

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
Ч			
77	<i>Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максюттов М.А., Кащеева П.В., Корело А.М., Щукина Н.В., Кочергина Е.В., Лашкова О.Е., Зеленская Н.С.</i> Оценка радиационных рисков смертности от болезней системы кровообращения в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с учетом влияния выявленных за период наблюдения других болезней	5	87
78	<i>Черных М.В., Крылова Т.А.</i> Методология клинических аудитов отделений лучевой терапии в РФ на основе принципов аудита МАГАТЭ QUATRO	3	68
79	<i>Чигасова А.К., Пустовалова М.В., Осипов А.А., Корнева С.А., Еремин П.С., Яшкина Е.И., Игнатов М.А., Федотов Ю.А., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н.</i> Пострадиационные изменения количества фокусов фосфорилированных белков H2AX и ATM в мезенхимальных стволовых клетках человека, облученных рентгеновским излучением в малых дозах	1	15
80	<i>Чувилин Д.Ю., Скобелин И.И., Курочкин А.В., Маковеева К.А., Стрелетов А.Н., Каралкин П.А., Каралкина М.А., Решетов И.В.</i> Возможности создания источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе 3D-каркасов из сплава титана	2	73
Ш			
81	<i>Шандала Н.К., Киселев С.М., Серегин В.А., Филонова А.А., Исаев Д.В.</i> Научно-методическое сопровождение санитарно-эпидемиологического надзора при реабилитации объектов и территорий ядерного наследия и задачи на будущее	2	30
82	<i>Шапошникова Д.А., Москалева Е.Ю., Высоцкая О.В., Комова О.В., Кошлань И.В., Кондратьев К.В.</i> Анализ ответа клеток микроглии мыши линии SIM-A9 на действие γ-излучения	6	12
83	<i>Шимчук Г.Г., Скобляков А.В., Голубев А.А., Канцырев А.В., Шимчук Гр.Г.</i> Оценка возможности верификации дозовых распределений протонов методом наведенной позитронной активности в тканях человека	6	87
84	<i>Шкуратов А.В., Голуб С.В., Кирпичев Ю.С., Моисеев А.Н., Коровин И.А., Крянева А.Г.</i> Использование водного болюса при лучевой терапии пациентов с изолированными поверхностными проявлениями Т-клеточной лимфомы кожи	1	77

В 2024 Г. ИСПОЛНЯЕТСЯ 70 ЛЕТ ОТДЕЛУ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ (ОТДЕЛ №3) ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ



Основателем Отдела № 3 в 1954 г. стал доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки СССР Александр Николаевич Марей. В его команде трудились такие выдающиеся ученые как: А.С. Зыкова, А.С. Белицкий, М.М. Сауров, И.Б. Кеирим-Маркус, В.А. Книжников, Ю.И. Москалев и многие другие. Основные задачи, решаемые в ту пору Отделом, были связаны с проблемами, порожденными сбросами радиоактивных отходов комбината «Маяк» в реку Теча, миграцией радионуклидов в водных источниках и в воздухе, дозиметрическими и клинико-лабораторными обследованиями населения, оценкой отдаленных последствий облучения и др.

С годами круг решаемых Отделом задач расширялся: он включал в себя организацию надежного индивидуального дозиметрического контроля на предприятиях атомной промышленности; измерение активности проб окружающей среды и содержания радионуклидов в теле человека; изучение биологического действия радиации; исследование миграции радионуклидов по пищевым цепям; разработку радиохимических методик; создание отечественного санитарного законодательства, оценку последствий аварий радиационного характера и др. В Отделе трудились такие высококвалифицированные специалисты в области, гигиены, медицины, физики, биологии и химии как: И.Я. Василенко, И.В. Филюшкин, В.П. Рублевский, Н.Я. Новикова, М.Н. Савкин и др.

Современный этап развития радиационной гигиены характеризуется интеграцией различных научных дисциплин для решения сложных задач взаимодействия человека с окружающей средой

и спектр решаемых Отделом задач огромен. Это, прежде всего, обеспечение радиационной безопасности и здоровья населения, проживающего в районах расположения ядерно- и радиационно опасных объектов, и окружающей среды в этих регионах; оценка и контроль текущей радиационной обстановки; создание банка биологических материалов лиц, пострадавших в результате радиационных аварий; целый комплекс радиационно-гигиенических исследований на территориях действующих радиационно опасных объектов, территориях объектов ядерного и уранового наследия, АЭС, предприятий ракетно-космической отрасли и др. на базе новейших технологий с последующей разработкой соответствующих нормативно-методических документов. Рука об руку с корифеями радиационной безопасности А.М. Лягинской, Т.И. Гимадовой, А.В. Титовым, в Отделе № 3 работают признанные специалисты – руководители научных направлений Н.К. Шандала, Ю.Е. Квачева, В.А. Серегин, А.А. Филонова, Е.Г. Метляев, С.М. Киселёв, С.А. Иванов. Сегодня в отделе есть и умная, талантливая молодежь: Д.В. Исаев, В.В. Шлыгин, С.В. Ахромеев, Ю.С. Бельских, Ю.В. Кроткова, А.А. Шитова, А.С. Белоус - и, несомненно, эти молодые специалисты смогут использовать накопленный несколькими поколениями их предшественников научный и практический опыт для развития всей международной системы радиационной защиты населения, направленной на осмысление ее основополагающих принципов обоснования, оптимизации и нормирования в контексте сбалансированного учета радиационных и нерадикационных факторов.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



КНИГА ВЫШЛА В СВЕТ

1954-2024

ЮБИЛЕЙ

ОТДЕЛА
РАДИАЦИОННОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ
НАСЕЛЕНИЯ

Москва
2024

УДК 614.876:621.039.58
ББК 53.68
P15

Рецензенты:

Ушаков И.Б. д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Шинкарев С.М.

д.т.н., заведующий отделом промышленной радиационной
гигиены ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Шандала Н.К., Киселёв С.М., Квачева Ю.Е., Сергеев В.А., Семенова М.П., Метляев Е.Г.
Радиационная гигиена и безопасность населения. Отделу радиационной
безопасности населения 70 лет. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА
России, 2024. 122 с.

В настоящей книге представлена семидесятилетняя история создания и развития Отдела радиационной безопасности населения ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна». Описаны решаемые несколькими поколениями высококвалифицированных специалистов Отдела медико-экологические и радиационно-гигиенические задачи, среди которых: проблемы, связанные со сбросами радиоактивных отходов комбината «Маяк» в реку Теча в пятидесятые годы, обеспечение радиационной безопасности при строительстве первого атомного ледокола СССР «Ленин», научно-методическое руководство радиологическими подразделениями санитарно-эпидемиологической службы СССР, изучение загрязнения окружающей среды, организация индивидуального дозиметрического контроля персонала предприятий атомной промышленности, изучение закономерностей биологического действия радионуклидов на организм животных и человека и многие-многие другие.

Книга ориентирована на широкий круг читателей: специалистов, работающих в области радиационной безопасности и охраны окружающей среды, специалистов органов государственного регулирования безопасности, исследователей в области радиобиологии, гигиены, дозиметрии, радиохимии, историков медицины.

ISBN 978-5-93064-305-3

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2024

В настоящей книге представлена семидесятилетняя история создания и развития Отдела радиационной безопасности населения ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна». Описаны решаемые несколькими поколениями высококвалифицированных специалистов Отдела медико-экологические и радиационно-гигиенические задачи, среди которых: проблемы, связанные со сбросами радиоактивных отходов комбината «Маяк» в реку Теча в пятидесятые годы, обеспечение радиационной безопасности при строительстве первого атомного ледокола СССР «Ленин», научно-методическое руководство

радиологическими подразделениями санитарно-эпидемиологической службы СССР, изучение загрязнения окружающей среды, организация индивидуального дозиметрического контроля персонала предприятий атомной промышленности, изучение закономерностей биологического действия радионуклидов на организм животных и человека и многие-многие другие.

Книга ориентирована на широкий круг читателей: специалистов, работающих в области радиационной безопасности и охраны окружающей среды, специалистов органов государственного регулирования безопасности, исследователей в области радиобиологии, гигиены, дозиметрии, радиохимии, историков медицины.

https://fmbafmbc.ru/upload/iblock/27b/x0a5dci3u3r66kqv0elqam2lزامtxn9l/22_11_2024_Kniga_Radiatsionnaya-gigiena-i-bezopasnost-naseleniya_70-let-otdelu.pdf

