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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2025

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2025 70 1

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATSIONNAIA BEZOPASNOST

Уважаемые коллеги, авторы и читатели!!

От имени редакционной коллегии рад приветствовать вас на страницах первого в 2025 году выпуска журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность». В этом году мы выпускаем уже 70-й том издания. Это еще 6 номеров журнала, страницы которого уже много лет служат платформой для обмена передовым опытом, инновационными исследованиями и критически важными знаниями в нашей области.

Современная медицина немыслима без достижений радиологии и радиационной безопасности. Стремительное развитие лучевой диагностики, терапии и гибридных технологий ставит перед нами новые задачи: повышение точности методов, минимизация рисков для пациентов и персонала, внедрение цифровых решений. В этом контексте наш журнал остается пространством для междисциплинарного диалога, объединяющего радиологов, физиков, инженеров, биологов и клиницистов.

В номере вы найдете публикации, отражающие ключевые тенденции отрасли: исследования в области таргетной лучевой терапии онкологических заболеваний; новые подходы к радиационному мониторингу и обеспечению безопасности человека; нормативно-правовому регулированию вопросов радиационной безопасности. Уверен, что материалы выпуска станут ценным ресурсом для вашей практики и исследований. Пусть они вдохновят вас на новые открытия, укрепят междисциплинарные связи и послужат основой для принятия взвешенных решений в условиях быстро меняющегося медицинского ландшафта.

Желаю вам плодотворной работы с журналом!

Главный редактор журнала
«Медицинская радиология и радиационная безопасность»
член-корреспондент РАН *А.С. Самойлов*

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2025. Том 70. № 1

Периодичность издания: шесть выпусков в год
Учредители:
Российская академия наук
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное медико-биологическое агентство России (ФМБА России)

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

Главный редактор: ***Самойлов А.С.*** – д.м.н., проф., член-корр. РАН;
Заместитель главного редактора: ***Бушманов А.Ю.*** – д.м.н., проф.;
Научный редактор: ***Наркевич Б.Я.*** – д.т.н., к.ф.-м.н., проф.

Редакционная коллегия https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru

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

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

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

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

Электронная версия журнала: https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru
Правила рецензирования: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru
Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Схерпениссе И.В.
Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru
Сайт журнала: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 07.02.2025. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 15,25 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

SCIENTIFIC AND INFORMATION-ANALYTICAL JOURNAL FOUNDED IN 1956

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

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2025. Vol. 70. No 1

Frequency of publication: six issues per year
Founders:
Russian Academy of Sciences
Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

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

Editor-in-Chief: ***Samoylov A.S.*** – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;
Deputy Eitor-in-Chief: ***Bushmanov A.Yu.*** – Dr. Sci. Med., Prof.;
Deputy Eitor-in-Chief for Science: ***Narkevich B.Ya.*** – Dr. Sci. Tech., PhD Phys-Math., Prof.

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

Avetisov G.M., Dr. Sci. Biol., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
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 NDL website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru
Requirements: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.
Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rcdm@mail.ru
The journal website: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
The annual subscription index Agency “Rospechat” – 71814
Signed to print 07.02.2025. Format 60×90/8. Offset printing. 15,25 printed sheets. 1000 copies. Order 2024
Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2025. ТОМ 70. № 1

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	*5*	**Оценка защитного эффекта совместного применения некоторых природных веществ при остром воздействии ионизирующего излучения по физиологическим параметрам мышей** *Ромодин Л.А., Московский А.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Родионова Е.Д., Тюкалова О.М.*
	16	**Влияние ионов углерода в малой дозе на поведение мышей в острый период** *Сорокина С.С., Пикалов В.А., Попова Н.Р.*
	21	**Влияние облучения тяжелыми ионами на метаболизм технологически и биологически значимых микроорганизмов: биотехнологические перспективы применения** *Гутнов А.В., Белов О.В., Качмазов Г.С., Магкоев Т.Т., Попова Н.Р., Пухаева Н.Е.*
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	*30*	**Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностической практике. Возможность оптимизации исследований с целью снижения лучевой нагрузки** *Маткевич Е.И., Башков А.Н., Паринов О.В., Самойлов А.С.*
	39	**Цифровые технологии в учёте и анализе профессиональных заболеваний** *Зиятдинов М.Н., Туков А.Р., Михайленко А.М., Арчегова М.Г.*
	45	**Картирование потенциальной радоноопасности территории г. Пятигорска с учетом геологических данных** *Микляев П.С., Кайгородов Е.И., Петрова Т.Б., Маренный А.М., Карл Л.Э., Щитов Д.В., Сидякин П.А., Мурзабеков М.А., Цебро Д.Н., Губанова Ю.К., Мнацаканян М.Р., Герцен Г.П.*
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	*53*	**Возможности ранней диагностики острого лучевого костномозгового синдрома, развивающегося при комбинированных радиационно-механических поражениях** *Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф., Щербатых О.В., Нугис В.Ю., Метляева Н.А., Пустовойт В.И., Умников А.С., Кончаловский М.В., Аксененко А.В., Кореньков В.В., Юнанова Л.А., Каширина О.Г.*
НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ	*60*	**О концентрации напряженности внешнего электрического поля на внутренних поверхностях кровеносных сосудов** *Сачков И.Н.*
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	*67*	**Модернизация программного обеспечения для расчета и оптимизации распределения поглощенной дозы в гомогенной среде при лучевой терапии быстрыми нейтронами** *Вертинский А.В., Селихова Е.А., Сухих Е.С., Великая В.В., Грибова О.В., Старцева Ж.А.*
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	*74*	**Выбор метода лучевой диагностики при злокачественных новообразованиях головы и шеи у пациентов с дентальными металлоконструкциями: литературный обзор** *Васильев Ю.А., Конторович Д.С., Решетников Р.В., Блохин И.А., Семенов Д.С.*
	81	**Возможности применения искусственного интеллекта в оценке мышечной ткани по компьютерно-томографическим изображениям: обзор литературы** *Сморчкова А.К., Петряйкин А.В., Васильев Ю.А.*
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	*93*	**Радиофармпрепараты на основе аналогов соматостатина и радионуклида технеция-99m для диагностики нейроэндокринных опухолей: обзор литературы** *Тищенко В.К., Власова О.П., Иванов С.А., Каприн А.Д.*
	102	**Оценка радиационной нагрузки на органы и ткани от радиофармацевтического препарата на основе аптамера для ПЭТ/КТ визуализации рака легких** *Озерская А.В., Бадмаев О.Н., Шепелевич Н.В., Токарев Н.А., Липайкин С.Ю., Чанчикова Н.Г., Лузан Н.А., Кошманова А.А., Замай Т.Н., Воронковский И.И., Лунёв А.С., Кичкайло А.С.*
	109	**Антагонист рецепторов гастрин-рилизинг пептида [^{99m}Tc]Tc-RM26 – новый радиофармпрепарат для визуализации рака предстательной железы** *Чернов В.И., Рыбина А.Н., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Лушникова Н.А., Усынин Е.А., Абузайед А., Ринне С.С., Серенсен Й., Толмачев В.М., Орлова А.М.*
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	*115*	**Анализ возможности использования алгоритма коррекции металлических артефактов на КТ-изображениях для планирования лучевой терапии** *Петряйкин А.В., Баулин А.А., Васильев Ю.А., Артюкова З.Р., Сморчкова А.К., Семенов Д.С., Алиханов А.А., Ерижоков Р.А., Омелянская О.В.*
ЮБИЛЕИ	*122*	**Олег Анатольевич Кочетков**

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY. 2025. VOL 70. № 1

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	*5*	**Evaluation of the Protective Effect of the Combined Use of Certain Natural Substances in Acute Exposure to Ionizing Radiation by Mice Physiological Parameters** *Romodin L.A., Moskovskij A.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Rodionova E.D., Tyukalova O.M.*
	16	**The Behavioral Effect of Low Dose Carbon Ions Irradiation on Mice in Short-Term Period** *Sorokina S.S., Pikalov V.A., Popova N.R.*
	21	**The Effect of Heavy Ion Irradiation on the Metabolism of Technologically and Biologically Significant Microorganisms: Biotechnological Prospects of Application** *Gutnov A.V., Belov O.V., Kachmazov G.S., Magkoev T.T., Popova N.R., Pukhaeva N.E.*
RADIATION SAFETY	*30*	**CT and MRI in Diagnostic Practice at the A.I. Burnazyan Federal Medical Biological Center: Opportunities for Optimizing Studies to Reduce Radiation Exposure** *Matkevich E.I., Bashkov A.N., Parinov O.V., Samoylov A.S.*
	39	**Digital Technologies in Recording Occupational Diseases and their Analysis** *Ziyatdinov M.N., Tukov A.R., Mikhailenko A.M., Archegova M.G.*
	45	**Radon Hazard Mapping of Pyatigorsk City Considering Geological Data** *Miklyaev P.S., Kaygorodov E.I., Petrova T.B., Marennyy A.M., Karl L.E., Shchitov D.V., Sidyakin P.A., Murzabekov M.A., Tsebro D.N., Gubanova Yu.K., Mnatsakanyan M.P., Gertsen G.P.*
RADIATION MEDICINE	*53*	**The Possibilities of Early Diagnosis of Acute Radiation Syndrome Combined with Mechanical Injury** *Galstian I.A., Bushmanov A.Yu., Torubarov F.S., Zvereva Z.F., Shcherbatykh O.V., Nugis V.Yu., Metlyaeva N.A., Pustovoit V.I., Umnikov A.S., Konchalovsky M.V., Aksenenko A.V., Korenkov V.V., Yunanova L.A., Kashirina O.G.*
NON-IONIZING RADIATION	*60*	**On the Concentration of External Electric Field Intensity on the Internal Surfaces of Blood Vessels** *Sachkov I.N.*
RADIATION THERAPY	*67*	**Modernized Software for Calculation and Optimization of Absorbed Dose Distribution in a Homogeneous Medium during Radiation Therapy with Fast Neutrons** *Vertinskiy A.V., Selikhova E.A., Sukhikh E.S., Velikaya V.V., Gribova O.V., Starceva Zh.A.*
RADIATION DIAGNOSTICS	*74*	**Priority Imaging Technique in Patients with Head and Neck Cancer and Dental Hardware: a Literature Review** *Vasilev Y.A., Kontorovich D.S., Reshetnikov R.V., Blokhin I.A., Semenov D.S.*
	81	**Potential Applications of Artificial Intelligence in Muscle Tissue Assessment by Computed Tomography Images: a Literature Review** *Smorchkova A.K., Petraikin A.V., Vasilev Yu.A.*
NUCLEAR MEDICINE	*93*	**Radiopharmaceuticals Based on Somatostatin Analogs and Technetium-99m Radionuclide for Diagnosis of Neuroendocrine Tumors: a Literature Review** *Tishchenko V.K., Vlasova O.P., Ivanov S.A., Kaprin A.D.*
	102	**Assessment of Radiation Burden on Organs and Tissues from the Aptamer-Based Radiopharmaceutical for PET/CT Imaging of Lung Cancer** *Ozerskaya A.V., Badmaev O.N., Shepelevich N.V., Tokarev N.A., Lipaikin S.Y., Chanchikova N.G., Luzan N.A., Koshmanova A.A., Zamay T.N., Voronkovskii I.I., Lunev A.S., Kichkailo A.S.*
	109	**The Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist [^{99M}Tc]Tc-RM26 is a Novel Radiopharmaceutical for Prostate Cancer Imaging** *Chernov V.I., Rybina A.N., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Lushnikova N.A., Usynin E.A., Abouzayed A., Rinne S.S., Sörensen J., Tolmachev V.M., Orlova A.M.*
RADIATION PHYSICS, TECHNIQUE AND DOSIMETRY	*115*	**Analysis of Possibility of Using an Algorithm for Correcting Metal Artifacts in CT-Images for Radiation Therapy Planning** *Petraikin A.V., Baulin A.A., Vasilev Y.A., Artyukova Z.R., Smorchkova A.K., Semenov D.S., Alihanov A.A., Erizhokov R.A., Omelyanskaya O.V.*
ANNIVERSARY	*122*	**Oleg Anatolyevich Kochetkov**

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-5-15

Л.А. Ромодин[1], А.А. Московский[1, 4], О.В. Никитенко[1, 2], Т.М. Бычкова[1, 2], Е.Д. Родионова[1, 3], О.М. Тюкалова[1]

ОЦЕНКА ЗАЩИТНОГО ЭФФЕКТА СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРИРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПО ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ МЫШЕЙ

[1] Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
[2] Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
[3] Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва
[4] Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

Контактное лицо: Леонид Александрович Ромодин, e-mail: rla2904@mail.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: По причине высокой химической токсичности эффективных радиопротекторов и низкому радиозащитному эффекту малотоксичных соединений перспективным представляется использование нескольких веществ в составе единой терапевтической схемы лечения лучевой болезни.
Цель: Оценка радиозащитного эффекта применения нескольких терапевтических схем с использованием различных веществ по ряду физиологических показателей у самцов мышей ICR (CD-1), подвергшихся острому воздействию рентгеновским излучением в дозе 6,5 Гр.
Материал и методы: Изучаемые схемы предполагали использование рибоксина (инозина), фенилэфрина, глутатиона, медного хлорофиллина, двух форм витамина Е (токоферола, тролокса), аскорбиновую кислоту и гранулоцитарный стимулирующий фактор (Г-КСФ) в форме пэгфилграстима. Оценка эффективности производилась на основании гематологических показателей, содержания тиобарбитурат-реактивных продуктов в печени, изменения массы печени, тимуса и селезёнки через 4 или через 7 сут после облучения.
Результаты: Среди оцениваемых параметров наиболее яркую картину давал уровень лейкоцитов в крови мышей через 4 и 7 сут после облучения. Ни одна из используемых схем не вернула данный показатель до уровня виварного контроля. Наиболее выраженное повышение содержания лейкоцитов, по сравнению с группой облучённого контроля, наблюдалось у мышей, которым перед облучением был введён фенилэфрин, через 30 мин после облучения – глутатион, на следующий день – токоферол и Г-КСФ с последующими ежедневными введениями Г-КСФ. При этом, в случае совместного с Г-КСФ введением медного хлорофиллина защитный эффект полностью пропадал, а общее состояние мышей становилось хуже, чем в группе облучённого контроля. То есть Г-КСФ не совместим с медным хлорофиллином. Такой же результат имел место в группе, получившей в день облучения токоферол, глутатион и аскорбиновую кислоту, через сутки – только глутатион, через 2, 3 и 4 сут – медный хлорофиллин. Только в этой группе наблюдалась коррекция тромбоцитопении, имеющей место через неделю после облучения. Ухудшение состояния мышей, вплоть до гибели некоторых животных в группе, вызвало внутрижелудочное введение рибоксина через 1, 2, 3 и 4 сут после облучения.
Выводы: Результаты работы актуализируют исследования возможности лечения лучевой болезни с использованием нескольких веществ с обязательным изучением эффектов их фармакологического взаимодействия. Наиболее перспективными нам кажутся ростовые факторы и низкомолекулярные соединения с сульфгидрильными группами.

Ключевые слова: *рентгеновские излучение, острое воздействие, радиозащитные вещества, совместное применение, мыши*

Для цитирования: Ромодин Л.А., Московский А.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Родионова Е.Д., Тюкалова О.М. Оценка защитного эффекта совместного применения некоторых природных веществ при остром воздействии ионизирующего излучения по физиологическим параметрам мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 5–15. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-5-15

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-5-15

L.A. Romodin[1], A.A. Moskovskij[1, 4], O.V. Nikitenko[1, 2], T.M. Bychkova[1, 2], E.D. Rodionova[1, 3], O.M. Tyukalova[1]

Evaluation of the Protective Effect of the Combined Use of Certain Natural Substances in Acute Exposure to Ionizing Radiation by Mice Physiological Parameters

[1] A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[2] Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia
[3] D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, Russia
[4] National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

Contact person: L.A. Romodin, e-mail: rla2904@mail.ru

ABSTRACT

Relevance: Due to the high chemical toxicity of effective radioprotectors and the low radioprotective effect of low-toxic compounds, the use of several substances as part of a single therapeutic regimen for the treatment of radiation sickness seems promising.
Purpose: Evaluate the radioprotective effect of several therapeutic regimens using different substances on a number of physiological parameters in male ICR (CD-1) mice acutely exposed to X-ray radiation at a dose of 6.5 Gy.
Material and methods: The regimens studied included the use of riboxin (inosine), phenylephrine, glutathione, copper chlorophyllin, two forms of vitamin E (tocopherol, trolox), ascorbic acid and granulocyte stimulating factor (G-CSF) in the form of pegfilgrastim. Efficacy was

assessed based on hematological parameters, the content of thiobarbiturate-reactive products in the liver, changes in the weight of the liver, thymus and spleen 4 days or 7 days after irradiation.
Results: Among the parameters assessed, the most striking picture was given by the level of leukocytes in the blood of mice 4 and 7 days after irradiation. None of the schemes used returned this indicator to the vivar control level. The most pronounced increase in the content of leukocytes, compared with the irradiated control group, was observed in mice that were administered phenylephrine before irradiation, 30 minutes after irradiation – glutathione, the next day – tocopherol and G-CSF, followed by daily administrations of G-CSF. At the same time, in the case of joint administration of copper chlorophyllin with G-CSF, the protective effect completely disappeared, and the general condition of the mice became worse than in the irradiated control group. That is, G-CSF is not compatible with copper chlorophyllin. The result also occurred in the group that received tocopherol, glutathione and ascorbic acid on the day of irradiation, a day later – only glutathione, and after 2, 3 and 4 days – copper chlorophyllin. Only in this group was there a correction of thrombocytopenia, which occurred one week after irradiation. The deterioration of the condition of the mice, up to the death of some animals in the group, was caused by intragastric administration of riboxin 1, 2, 3 and 4 days after irradiation.
Conclusions: The results of the work update research into the possibility of treating radiation sickness using several substances with a mandatory study of the effects of their pharmacological interactions. Growth factors and low molecular weight compounds with sulfhydryl groups seem to us to be the most promising.

Keywords: *X-ray radiation, acute exposure, radioprotective substances, combined use, mice*

For citation: Romodin LA, Moskovskij AA, Nikitenko OV, Bychkova TM, Rodionova ED, Tyukalova OM. Evaluation of the Protective Effect of the Combined Use of Certain Natural Substances in Acute Exposure to Ionizing Radiation by Mice Physiological Parameters. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):5–15. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-5-15

Введение

В результате многочисленных работ, посвящённых поиску фармакологической защиты от действия ионизирующего излучения, была показана неэффективность применения какого-либо одного вещества: малотоксичные соединения дают весьма слабый эффект с точки зрения защиты от ионизирующего излучения, а высокая химическая токсичность эффективных с данной точки зрения радиопротекторов делает их применение нежелательной с общетерапевтической точки зрения [1]. Поэтому перспективным представляется использование нескольких веществ в составе единой терапевтической схемы лечения лучевого синдрома.

И хотя различные схемы совместного использования нескольких препаратов достаточно широко изучались для случаев внутреннего облучения, когда радиопротектор или радиомодулятор использовались совместно с сорбентом или комплексоном, связывающим радионуклид [2–4], исследований, где бы изучалось совместное действие нескольких веществ при внешнем облучении, относительно немного. Здесь в качестве примера можно привести работу авторов [5], изучавших возможность совместного применения нескольких радиопротекторов, а также – работу А.В. Поздеева [6], в которой было проведено исследование эффективности совместного применения радиомодуляторов.

Наиболее перспективным нам кажется использование таких веществ, для которых ранее либо уже были описаны радиозащитные свойства, либо механизм действия которых явно может помочь при лучевой болезни. К таковым механизмам можно отнести антиоксидантный эффект, а также стимулирование пролиферации клеток-предшественников форменных элементов крови, что может смягчить проявление панцитопенического и иммунобиологического синдромов лучевой болезни [7].

Целью настоящей работы была оценка радиозащитного эффекта применения нескольких терапевтических схем с различными веществами по ряду физиологических показателей у самцов мышей, подвергшихся острому воздействию рентгеновским излучением в дозе 6,5 Гр.

В изучаемые схемы входили вещества с ранее описанными радиозащитными свойствами: рибоксин (инозин), фенилэфрин, глутатион [8], медный хлорофиллин [9], формы витамина Е (токоферол, тролокс) [10, 11], аскорбиновая кислота [12]. Также в две схемы мы включили гранулоцитарный стимулирующий фактор (Г-КСФ) – полипептидный цитокин, способствующий пролиферации лейкоцитов [13].

Глутатион – трипептид γ-глутамилцистеинилглицин – один из главных компонентов антиоксидантной системы клетки, в норме его концентрация в цитоплазме настолько высока, что позволяет восстанавливать любую окисленную HS-группу [14]. Антиоксидантная система функционирует согласованно под регулирующим контролем организма, в котором поддерживается необходимый для жизнедеятельности уровень её компонентов, а их расход восполняется за счёт синтеза или поступления с пищей [15]. Глутатион способствует общему ингибированию процессов окислительного стресса. Известно, что глутатион облегчает метаболизм ксенобиотиков. Ферменты глутатион-S-трансферазы катализируют его конъюгацию с липофильными ксенобиотиками, облегчая их выведение или дальнейший метаболизм [16]. Также известно, что экзогенный глутатион смягчает последствия отравления тяжёлыми металлами [17, 18].

Давно известно, что ионизирующее излучение приводит к резкому сокращению пула естественных антиоксидантов в организме, включая и внутриклеточный восстановленный глутатион [19, 20]. Лучевую болезнь вполне можно считать свободно-радикальной патологией, в патогенезе которой важную роль играет состояние окислительного стресса [7, 19, 21, 22]. Поэтому логичным выглядит её коррекция экзогенными антиоксидантами [19, 22].

Различные низкомолекулярные вещества, содержащие сульфгидрильные группы, или соединения, метаболиты которых содержат данные группировки, проявляют радиопротекторные свойства [23]. В качестве примера можно привести цистамин, который, попадая в организм, восстанавливается до цистеамина и смешанных дисульфидов RS-цистеамина путем тиол-дисульфидного обмена. Авторы [24] показали увеличение содержания тиолов в клетках, инкубированных в среде с цистамином. Данное увеличение числа HS-групп может повысить сопротивляемость клеток к действию гидроксильных радикалов, образующихся при действии радиации [21].

И так как тиол-содержащие вещества реализуют радиозащитный эффект во многом за счёт восстановления внутриклеточного глутатиона, а ферменты метаболизма глутатиона могут обладать радиозащитным действием [25], мы посчитали, что введение непосредственно самого восстановленного глутатиона должно облегчить течение лучевой болезни. В пользу этого также свидетельствует работа авторов [26], показавших радиозащитное действие экзогенного глутатиона.

Так как окисленный глутатион быстро восстанавли-

вается под действием аскорбата [27, 28], нам показалось целесообразным в одну из используемых в настоящей работе терапевтической схем с участием глутатиона ввести аскорбиновую кислоту. Для повышения эффективности данной схемы мы также ввели в неё токоферол, способствующий повышению её антиоксидантного потенциала [29].

Продолжая тему использования витамина Е, основной формой которого является токоферол, необходимо вспомнить и о его искусственно синтезированной водорастворимой форме – тролоксе, являющимся эталонным антиоксидантом в ряде тестов [30]. В литературе имеются сообщения, что тролокс снижает степень негативных последствий воздействия ионизирующего [31] и неионизирующего [32] излучений. В настоящей работе мы ввели тролокс в терапевтическую схему вместе с медным хлорофиллином – водорастворимым продуктом омыления зелёного пигмента растений хлорофилла. Данное вещество ряд авторов считает перспективным радиопротектором [9, 33]. Таким образом, мы продолжаем наше недавнее исследование [34], в котором мы изучали радиопротекторные свойства тролокса и хлорофиллина по отдельности. Также в данную схему был введён рибонуклеозид рибоксин (инозин), о радиозащитных свойствах которого сообщается в ряде работ [2, 8, 35].

Также в некоторые схемы мы ввели фенилэфрин, на радиозащитные свойства которого прямо указывают авторы [36]. Данное вещество является α_1-адреномиметиком [37], поэтому его радиозащитные свойства в случае воздействия редкоионизирующего излучения вполне логичны. За счёт активации α_1-адренорецепторов происходит сужение артериол, что создаёт гипоксию в тканях, которая приводит к ослаблению деструктивного эффекта облучения, так реализуется, к слову, защитный эффект эталонного российского радиопротектора индралина [38]. А введение в данную схему глутатиона, по нашим представлениям, должно повысить радиозащитный эффект и понизить токсический эффект фенилэфрина.

Ведущую роль в патогенезе лучевой болезни при облучении в дозах до 10 Гр играет угнетение кроветворения, проявляющееся в панцитопеническом и иммунобиологическом синдромах [7]. Поэтому стимуляторы кроветворения представляются перспективными радиозащитными средствами [23]. Гранулоцитарный стимулирующий фактор (Г-КСФ), способствующий пролиферации лейкоцитов [13], был введён нами в некоторые схемы именно по данной причине. К слову, о применении Г-КСФ для смягчения лучевого синдрома сообщают авторы [39].

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 50 аутбредных самцах мышей линии ICR (CD-1) SPF-категории (массой 34,6±0,2 г), полученных из питомника лабораторных животных Российской академии наук (г. Пущино). Мыши содержались в конвенциональных условиях в клетках по 5 особей при температуре в помещении 25–30 °С.

Однократное кратковременное одностороннее тотальное облучение мышей выполняли на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), мощность дозы в контейнере с мышами оставляла 0,85 Гр/мин ±10 %, анодное напряжение 200 кВ, алюминиевый фильтр 1,5 мм. Доза излучения – 6,5 Гр.

В качестве изучаемых препаратов в составе терапевтических схем мы использовали: тролокс (Sigma-Aldrich, Merck, США) при внутрибрюшинном введении по 0,32 мл, α-токоферола ацетат (Самарамедпром, Россия), масляный раствор, при внутрижелудочном введении по 0,14 мл в дозировке 400 мкг/г и по 0,2 мл в дозировке 600 мкг/г., медный хлорофиллин (Macklin, Китай) при внутрибрюшинном введении по 0,32 мл, рибоксин (ОАО «Дальхимфарм», Россия) при внутрижелудочном введении по 0,5 мл, фенилэфрина гидрохлорид (препарат Мезатон производства ОАО «Дальхимфарм», Россия) при внутрибрюшинном введении по 0,32 мл, глутатион (препарат Глатион производства Шаньдун Луи Фармасьютикал, Китай) при внутрибрюшинном введении по 0,32 мл, Г-КСФ в форме пэгфилграстима (Fulphila, Mylan Pharmaceuticals, США) при подкожном введении по 0,06 мл, аскорбиновая кислота (ОАО «Дальхимфарм», Россия) при внутрижелудочном введении по 0,1 мл. Средой для растворения изучаемых веществ при внутрибрюшинном введении выступал 0,2 % раствор уротропина (производство АО «Мосагроген», Россия). Мышам из группы облучённого контроля мы вводили 0,2 % раствор уротропина в объёме 0,32 мл.

В табл. 1 приведены сведения о дозировках и сроках введения изучаемых препаратов экспериментальным группам.

Группы I, II и VII состояли из 10 мышей, группы III, IV, V и VI состояли из 5 мышей. Эвтаназия 5 мышей для отбора материала для анализов для групп I, II и VII проводилась через 4 и через 7 сут после облучения, для групп IV и VI – через 4 сут после облучения. Эвтаназию мышей из групп III и V проводили через 7 сут после облучения. Однако до этого момента дожили только по 3 мыши из этих групп.

Для оценки радиозащитной эффективности препаратов были использованы следующие показатели: масса тела, масса тимуса и селезёнки, параметры крови (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, тромбоциты, гемоглобин, гематокрит, тромбокрит), количество ядросодержащих клеток в костном мозге, содержание тиобарбитурат-реактивных продуктов в печени.

Массу тела животных определяли в одни и те же часы; у всех животных массу определяли индивидуально. Определение массы тимуса и селезёнки производили взвешиванием на электронных весах OHAUS Adventurer AR3130 (OHAUS Corporation, Швейцария) с ценой деления 1 мг. Определение форменных элементов крови производилось с помощью ветеринарного гематологического анализатора Mindray BC-2800 Vet (Китай).

Определение количества кариоцитов в бедренной кости ($n\times10^6$ ядросодержащих клеток на бедро) мы проводили следующим образом. Очищенную от мышцы бедренную кость животного мы промывали 5 % раствором уксусной кислоты объемом 4 мл, вымывая содержимое кости шприцем, а затем подсчитывали число ядросодержащих клеток в камере Горяева. Считали клетки костного мозга при малом увеличении (объектив × 8 или × 9, окуляр ×10 или ×15). Подсчет производился в 5 больших квадратах, разделённых на 16 маленьких. Полученное число умножали на 0,2. Так получали число клеток костного мозга в бедренной кости мыши [40].

Для определения тиобарбитурат(ТБК)-реактивных продуктов в печени мышей за основу были взяты методики В.Б. Гаврилова с соавт. [41] и С.Ю. Зайцева с соавт. [42] с внесёнными нами модификациями. Исследование было проведено по следующему алгоритму.

Предварительно взвешенная печень мышей помещалась в пробирку с 1 мл деионизированной воды, после чего она была подвергнута гомогенизации при добавлении ещё 9 мл деионизированной воды. Далее полученные гомогенаты интенсивно встряхивались и центрифу-

Таблица 1

Сведения об экспериментальных группах и вводимых веществах

Information about experimental groups and injected substances

Сутки	Экспериментальные группы, вводимые вещества						
	I Виварный контроль	II Облучённый контроль	III	IV	V	VI	VII
0	–	Раствор Уротропина за 15–20 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр	Хлорофиллин, 100 мкг/г, за 20–30 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Тролокс, 200 мкг/г, через 30 мин после облучения	Хлорофиллин, 100 мкг/г, за 20–30 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Тролокс, 200 мкг/г, через 30 минут после облучения	Фенилэфрин, 5 мкг/г, за 15 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Глутатион, 200 мкг/г, через 30 мин после облучения	Фенилэфрин, 5 мкг/г, за 15 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Глутатион, 200 мкг/г, через 30 мин после облучения	Токоферол, 600 мкг/г, за 1 час до облучения перорально Глутатион, 500 мкг/г, за 20–30 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Аскорбиновая кислота, 150 мкг/г, через 30 мин после облучения
1	–	–	Рибоксин, 300 мкг/г	–	Токоферол, 400 мкг/г. Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Токоферол, 400 мкг/г. Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Глутатион, 200 мкг/г
2	–	–	Рибоксин, 300 мкг/г	–	Хлорофиллин, 20 мкг/г. Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Хлорофиллин, 20 мкг/г
3	–	–	Рибоксин, 300 мкг/г	–	Хлорофиллин, 20 мкг/г. Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Хлорофиллин, 20 мкг/г
4	Эвтаназия 5 мышей	Эвтаназия 5 мышей	Рибоксин, 300 мкг/г	Эвтаназия 5 мышей	Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Эвтаназия 5 мышей Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Эвтаназия 5 мышей Хлорофиллин, 20 мкг/г
5 и 6	–	–	–		–		–
7	Эвтаназия 5 мышей	Эвтаназия 5 мышей	Эвтаназия 3 мышей		Эвтаназия 3 мышей		Эвтаназия 5 мышей

гировались в течение 30 минут при 2000 g. Далее 0,2 мл перемешанной надосадочной жидкости вносилось в пробирки, в которые предварительно было внесено по 3 мл 2 % H_3PO_4 (ООО «ЛС», Россия) и 1 мл 0,8 % тиобарбитуровой кислоты (сокр. ТБК, CDH, Индия), в дополнительную референсную пробу вместо надосадочной жидкости вносилось 0,2 мл деионизированной воды, данная проба в дальнейшем использовалась для обнуления значений оптической плотности при проведении спектрофотометрических измерений. Далее полученные пробы инкубировались в течение 1 часа при 95 °С. После инкубации в пробы было внесено по 5 мл *н*-бутанола (АО «Экос-1», Россия), далее пробы были интенсивно перемешаны, после чего их центрифугировали при 2000 g в течение 30 мин. После центрифугирования на спектрофотометрическое исследование отбиралась верхняя, бутанольная фракция. На спектрофотометре Agilent Cary 60 фирмы Agilent Technologies (США) были зарегистрировали спектры оптической плотности в диапазоне длин волн 500–600 нм. Определение содержания ТБК-реактивных продуктов в нмоль/г печени определялось по формуле:

$$M = \frac{8{,}1 + 1060 \times (A_{535} - A_{580})}{m}, \quad (1)$$

где M – содержание ТБК-реактивных продуктов, нмоль/г печени, A_{535} – значение оптической плотности бутанольной фракции на длине волны 535 нм при длине оптического пути 1 см, A_{580} – значение оптической плотности бутанольной фракции на длине волны 580 нм при длине оптического пути 1 см, m – масса печени, взятой на исследование, г.

Статистический анализ полученных результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики (t критерий Стьюдента и U критерий Манна–Уитни). Данные представлены в виде среднего значения±ошибка среднего (M±m). Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты

Мыши из групп III и V начали умирать на первой неделе после облучения, чего не наблюдалось в других группах, включая даже группу облучённого контроля. Данные эффект мы посчитали следствием использованного в данных схемах режима применения рибоксина и хлорофиллина. Собственно, поэтому мы и сформировали в следующей повторности группы IV и VI, отличающиеся от групп III и V отсутствием в применяемой терапевтической схеме рибоксина и медного хлорофиллина соответственно. И в данных группах подобной быстрой гибели мышей не наблюдалось.

Ранняя гибель мышей в группах III и V могла быть вызвана тремя причинами: негативным влиянием самой процедуры введения препаратов (препараты вводились часто и в относительно больших объёмах), токсическим эффектом самих препаратов и токсическим эффектом, возникающим в следствие фармакологического взаимодействия рибоксина и хлорофиллина с другими веществами, входящими в состав используемой терапевтической схемы. Подробнее данный вопрос рассмотрен ниже, в разделе «Обсуждение».

В табл. 2 приведены сведения о массе тела мышей в дни эвтаназии, а также – массе их селезёнки и тимуса. Облучение мышей рентгеновским излучением в дозе 6,5 Гр привело к статистически значимому снижению массы селезенки и массы тимуса во всех опытных груп-

пах по сравнению с группой виварного контроля. Ни одно из изучаемых веществ не способствовало восстановлению данных показателей у облучённых животных к таковым, характерным для виварного контроля.

Таблица 2

Сведения о массе некоторых органов самцов мышей ICR(CD-1) на фоне применения изучаемых терапевтических схем после острого облучения рентгеновским излучением в дозе 6,5 Гр (*M*±*m*)

Группа	Число суток, прошедших с момента облучения	Число мышей	Масса тела, г	Масса селезенки, мг	Масса тимуса, мг
I	4	5	35,4±1,1	191,8±37,4	49,8±9,8
	7	5	35±0,6	136,2±15,9	65,8±10,1
II	4	5	33,4±1,1	32,2±3	13,6±2,7
	7	5	31,4±0,7	29,4±1,6	23±2,3
III	7	3	31,3±0,9	33,3±6	14,3±4,7
IV	4	5	32,2±0,4	39,8±1,6**,#	11,2±1
V	7	3	31	41,7±3,7*	15±3,5**
VI	4	5	32,8±0,8	56,4±6,7*	13±2,7
VII	4	5	32,6±0,7	38±1,5#	12,2±0,7
	7	5	32±1	31,2±0,9***	18,6±1,8

Примечание:

*Статистически значимая разница по сравнению с группой II (в соответствующие сутки), $p \leq 0{,}01$;

**статистически значимая разница по сравнению с группой II (в соответствующие сутки), $p \leq 0{,}05$;

***статистически значимая разница по сравнению с группой V, $p \leq 0{,}01$;

#статистически значимая разница по сравнению с группой VI, $p \leq 0{,}01$

Мы провели гематологическое исследование, в ходе которого определялись разницы между группами по показателю содержания эритроцитов. В то же время имели место выраженные тромбоцитопения и лейкопения у всех животных, подвергнутых воздействию рентгеновского излучения в дозе 6,5 Гр. Она была настолько значима, что провести анализ по содержанию конкретных популяций лейкоцитов (лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов) для многих мышей не удалось. Статистически значимое снижение по концентрации гемоглобина в крови было показано в группе III по сравнению с группой облученного контроля II (U-критерий Манна–Уитни, $p \leq 0{,}01$) на 7-е сут после облучения. По проценту гематокрита отмечено статистически значимое увеличение данного показателя в группах III и VII по сравнению с группой II (U-критерий Манна–Уитни, $p \leq 0{,}05$) на 7-е сут после облучения. Данные по содержанию лейкоцитов и тромбоцитов проиллюстрированы рисунками 1В и 1Г соответственно.

На рис. 1 приведены сведения о содержании тиобарбитурат-реактивных продуктов в печени мышей, а также – данные о числе ядросодержащих клеток в костном мозге их бедренной кости и лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

Содержание ТБК-реактивных продуктов в печени мышей, в целом, во всех группах одинаковое. Удивление вызывает то, что данный параметр одинаков для групп облучённого и виварного контролей. Хотя широко известно, что ионизирующее излучение должно повышать интенсивность процессов перекисного окисления липидов [7, 21, 26, 43], в роли основного маркёра которого выступает его конечный продукт – малоновый диальдигид, образующий окрашенный комплекс с ТБК [26, 43–46].

Полученный нами эффект равенства содержания ТБК-реактивных продуктов в печени облучённых и необлучённых мышей мы связываем с высокой температурой в помещении, в котором содержались мыши. Известно, что повышенная температура среды вызывает в организме липидную пероксидацию, приводящую к повышению концентрации малонового диальдегида [47–50]. В литературе даже встречается термин «тепловой стресс» (heat stress) [47, 48, 51], обозначающий различные паталогофизиологические процессы в организме, имеющие место при воздействии на него температуры, выше той, в которой организм чувствует себя нормально. То есть, по сути, в настоящем эксперименте мыши подвергались не чисто радиационному воздействию, а комбинированному воздействию ионизирующего излучения и гипертермии.

Облучение вызвало резкое снижение числа ядросодержащих клеток в костном мозге бедренной кости (рис. 1Б), и ни одна из применяемых схем коррекции не привела к повышению данного показателя ни через 4 дня, ни через 7 сут. Отмечено статистически значимое увеличение числа лейкоцитов (рис. 1В) в группах IV и VI по сравнению с группой облученного контроля II (U – критерий Манна–Уитни, $p \leq 0{,}01$) на 4-е сут после облучения. Также введение препаратов в группах IV и VI привело к статистически значимому увеличению числа лейкоцитов периферической крови (рис. 1В) по сравнению с группой VII (U – критерий Манна–Уитни, $p \leq 0{,}05$) на 4-е сут после облучения. По числу тромбоцитов отмечено статистически значимое снижение данного показателя в группе IV по сравнению с группой облученного контроля II (U – критерий Манна–Уитни, $p \leq 0{,}01$) на 4-е сут после облучения. Наиболее эффективно с точки зрения повышения содержания лейкоцитов в крови облучённых животных подействовали терапевтические схемы VI и VII. Схема VII также эффективно показала себя, скорректировав тромбоцитопению через 7 сут после облучения (рис. 1Г): снижение содержания тромбоцитов в это время во всех облучённых группах было существенно более выраженным.

Обсуждение

По причине одинакового уровня ТБК-реактивных продуктов в печени мышей из всех групп мы ничего не можем сказать о влиянии изучаемых схем совместного применения различных веществ для коррекции лучевого синдрома на метаболизм липидных радиотоксинов. Данный результат мы связываем с высокой температурой в помещении, в котором находились мыши, в связи с технической невозможностью их содержания в более комфортных условиях. Повышенное содержание ТБК-реактивных продуктов в печени всех мышей, включая группу виварного контроля, мы объясняем гипертермией.

На клеточном уровне описаны аддитивные и синергетические эффекты при комбинированном действии облучения и гипертермии [52, 53]. Однако в нашей работе, оценивая содержание ТБК-реактивных продуктов в печени (рис. 1А), об этом всё же говорить не приходится. Если бы имело место сложение или взаимоусиление эффектов, то тогда бы в группе облучённого контроля содержание ТБК-реактивных продуктов было бы выше, чем в группе виварного контроля. В нашем же случае у необлучённых мышей уровень ТБК-реактивных продуктов в печени резко возрос до уровня, свойственного облучённым животным, а у облучённых животных дополнительного повышения уровня окислительного стресса под действием повышенной температуры среды не наблюдалось. Хотя здесь необходимо указать, что в указанных в начале абзаца работах приводятся сведения не о липидной пе-

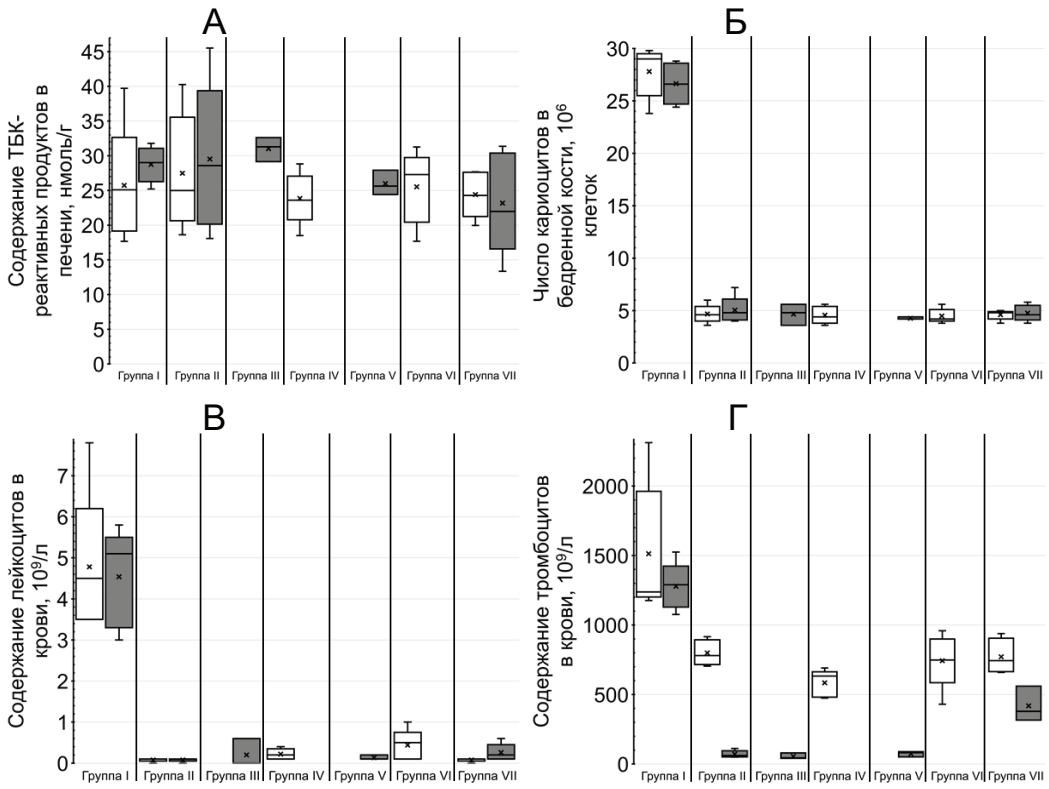


Рис. 1. Сравнение изучаемых физиологических параметров в группах мышей (указаны внизу графиков) через 4 сут (белые прямоугольники) и через 7 сут (серые прямоугольники) после воздействия рентгеновского излучения в дозе 6,5 Гр. А. Относительное содержание тиобарбитурат-реактивных продуктов в печени. Б. Содержание кариоцитов в бедренной кости. В. Содержание лейкоцитов в крови. Г. Содержание тромбоцитов в крови

Fig. 1. Comparison of the different studied physiological parameters in groups of mice (shown at the bottom of the graphs) after 4 days (white rectangles) and 7 days (gray rectangles) after exposure to X-ray radiation at a dose of 6.5 Gy. A. The relative content of thiobarbituric-reactive products in the liver. Б. The content of karyocytes in the femur. B. The content of white blood cells in the blood. Г. Platelet count in the blood

роксидации, а о повреждениях ДНК [52] и реже – клеточной гибели [52, 53].

Схемы VI и VII в некоторой степени улучшили ситуацию с радиационно-индуцированной лейкоцитопенией. На основании этого можно говорить о смягчении ими тяжести лучевого синдрома.

Схемы III и IV предусматривали внутрибрюшинное введение перед облучением медного хлорофиллина в дозировке 100 мкг/г массы тела. О радиозащитных свойствах данного соединения достаточно много сообщений в литературе [9, 33, 54, 55]. В нашем недавнем исследовании [34] для указанного выше режима использования хлорофиллина мы рассчитали значение фактора изменения дозы (ФИД) – отношения дозы ионизирующего излучения для получивших данный радиозащитный препарат животных к равноэффективной дозе для животных, не получавших препарат. Оно составило 1,1.

После облучения мышам из групп III и IV был введён тролокс – водорастворимая форма витамина Е. Несмотря на то, что его введение до облучения не обеспечивает защиты мышей от радиации [34], не исключено, что тролокс, являющийся эталонным антиоксидантом [30], может смягчить последствия облучения при введении после него. Тем более, что о радиозащитных свойствах данного соединения есть сообщения в литературе [31]. В последующие дни мышам из группы IV препараты больше не вводились, в то время как животным из группы III внутрижелудочно вводился рибоксин (инозин) в дозировке 300 мкг/г массы тела.

Мы ранее показали, что ФИД рибоксина при профилактическом внутрибрюшинном введении мышам составляет всего лишь 1,07 [56]. Авторы [2] сообщают, что при введении в желудочно-кишечный тракт рибоксин проявляет существенно более выраженные радиозащитные свойства, чем при внутрибрюшинном введении. Поэтому в настоящей работе мы приняли решение вводить рибоксин внутрижелудочно.

О радиозащитных свойствах рибоксина достаточно много сообщений в литературе [2, 23, 35, 57, 58]. Данное вещество можно вполне считать признанным радиозащитным препаратом [23]. Однако чётких предположений относительно молекулярного механизма радиозащитного действия инозина в литературе нет. М.В. Васин и И.Г. Ушаков объясняют его тем, что нуклеозиды являются естественными метаболитами, а общим их свойством является способность усиливать анаболические процессы по механизму субстратного регулирования, что приводит к интенсификации синтеза белка и нуклеиновых кислот и ускорению процессов репарации радиационных повреждений ДНК [59].

При этом рибоксин считается нетоксичным соединением, что является большой редкостью среди радиозащитных препаратов [1]. Согласно данным из работы [60], то $ЛД_{50}$ инозина при внутрибрюшинном введении мышам составляет 3175 мкг/г.

В настоящей работе у мышей из группы III, которым давали рибоксин, наблюдается некоторое повышение содержания лейкоцитов. Некоторая коррекция лейкоцитопении наблюдается и в группе IV, получившей только хлорофиллин и тролокс. Однако при этом некоторые мыши из группы III погибли в первую неделю после облучения, что не произошло в группе IV. То есть рибоксин, несмотря на то, что он привёл к небольшой коррек-

ции лейкопении в целом, повлиял на состояние мышей негативно, что вызвало их гибель. Хотя, к слову, данная гибель могла быть вызвана не влиянием самого рибоксина, а ежедневными внутрижелудочными введениями относительно большого объёма раствора – 0,5 мл.

Данный аспект требует в дальнейшем внимательного изучения: необходимо выяснить, может ли сам по себе рибоксин усугубить течение лучевой болезни, а также – может ли данный эффект появиться в результате фармакологического взаимодействия рибоксина с другими веществами. Под фармакологическим взаимодействием мы понимаем не столько непосредственные химические реакции между веществами, введёнными в организм (хотя этот аспект тоже входит в это понятие), сколько результат от совокупности реакций организма на введённые препараты.

Так, не исключено, что негативно влияет на организм совместное применение тролокса и рибоксина или, что нам представляется более вероятным, медного хлорофиллина и рибоксина. Но это требует пристального изучения.

Говоря про медный хлорофиллин, нельзя не упомянуть нашу недавнюю работу [61], в которой мы показали, что данное вещество, не оказывающее токсического действия при пероральном введении, при внутрибрюшинном введении мышам относительно токсично: $ЛД_{50}$ составляет 633±37,2 мкг/г.

Помимо схем III и IV, где хлорофиллин вводился перед облучением, подобно его использованию в работе [34], данное вещество входило в состав схем V и VII, где оно вводилось в дозировке 20 мкг/г через 2 и 3 сут после облучения, а также, но только для схемы VII, через 4 сут после облучения. То есть суммарно введённые дозировки данного вещества составили 40 мкг/г для группы V и 60 мкг/г для группы VII. И при этом в группе V началась гибель мышей, чего не было ни в аналогичной ей, кроме наличия в схеме хлорофиллина, группе VI, ни в группе VII, получившей в полтора раза больше хлорофиллина.

Анализируя данный результат, можно выдвинуть предположение, что это было вызвано фармакологическим взаимодействием медного хлорофиллина с каким-либо компонентом схемы V. Препаратами, используемыми в схемах V и VI, но отсутствующими в схеме VII, были фенилэфрин и Г-КСФ в форме пэгфилгратима.

Фенилэфрин, вводимый мышам из групп V и VI, за 15 минут до облучения, является селективным α_1-адреномиметиком [36, 37]. Аналогичными свойствами обладает табельный российский радиопротектор индралин, реализующий радиопротекторный эффект именно за счёт взаимодействия с α_1-адренорецепторами, что приводит к спазму стенок артериол, приводящему к тканевой гипоксии, что способствует снижению выраженности радиационно-индуцированных свободно-радикальных реакций [38]. К слову, для фенилэфрина уже описаны радиозащитные свойства [36].

Однако данному веществу свойственна присущая всем сильным радиопротекторам высокая химическая токсичность: $ЛД_{50}$ данного соединения при внутрибрюшинном введении мышам составляет 89 мкг/г [62]. И не исключено, что при попадании в организм с медным хлорофиллином данное вещество может давать негативный эффект.

Однако хлорофиллин был введён в организм мышей спустя 2 сут после применения фенилэфрина. Поэтому данное фармакологическое взаимодействие представляется маловероятным.

Вместе с хлорофиллином мышам из группы V мы вводили Г-КСФ в форме пэгфилграстима. В описании в данному препарату написано: «Пэгфилграстим – это ковалентный конъюгат филграстима, рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), с одной молекулой полиэтиленгликоля (массой 20 кДа), с пролонгированным действием в результате снижения почечного клиренса. Аналогично филграстиму, пэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, заметно увеличивает количество нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью (хемотаксис и фагоцитоз) в периферической крови в течение 24 ч и вызывает небольшое увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов».

Г-КСФ является цитокином, стимулирующем пролиферацию лейкоцитов [13]. В литературе прямо указывается на его радиозащитный эффект [39], что является вполне логичным, так как данный препарат способствует коррекции панцитопенического и, в большей степени, – иммунобиологического синдромов лучевой болезни, занимающих ключевое место в её патогенезе при облучении в дозах меньше 10 Гр [7].

Собственно, не удивительно, что в группе VI наблюдается наибольшее повышение содержания лейкоцитов, по сравнению с другими облучёнными группами. Однако при этом, при включении в данную схему медного хлорофиллина, что было сделано для группы V, лечебный эффект Г-КСФ пропадает, а мыши погибают. То есть происходит даже повышение тяжести лучевой болезни.

В литературе нет прямого описания эффекта фармакологического взаимодействия Г-КСФ и медного хлорофиллина. Можно предположить, что Г-КСФ вызывает пролиферацию предшественников лейкоцитов, которые в это время становятся очень восприимчивыми к токсическим свойствам медного хлорофиллина. Однако в работах [54, 55] сообщается, что медный хлорофиллин, наоборот, проявлял протекторные свойства в отношении быстроделящихся клеток в организме, подвергнутом воздействию ионизирующего излучения. Возможно, медный хлорофиллин запускает какие-то процессы клеточного сигналинга, которые в случае одновременной реализации с таковыми, запускаемыми Г-КСФ, приводят к ухудшению состояния.

Некоторое повышение содержания лейкоцитов в крови наблюдалось при использовании терапевтической схемы VII. Кроме того, у животных в данной группе не произошло снижения содержания тромбоцитов в крови через неделю после облучения по сравнению с их содержанием через 4 сут после облучения, что наблюдалось в других облучённых группах, которые были исследованы через неделю после облучения.

Через 2, 3 и 4 сут соответствующей группе вводили медный хлорофиллин в дозировке 20 мкг/г массы тела. В литературе имеются сообщения о том, что хлорофиллин может способствовать процессам кроветворения [63, 64]. Однако главным веществом в терапевтической схеме VII мы считаем глутатион. По нашему предположению, он проявил радиопротекторные свойства при введении до облучения и радиомодуляторные – за счёт введения через сутки после облучения. Как уже указывалось во введении, в данную схему также были введены аскорбиновая кислота и токоферол, что должно было привести к более эффективному восстановлению окисленного глутатиона [27–29].

Глутатион реализует радиозащитный эффект за счёт сульфгидрильной группы остатка цистеина в составе его молекулы. По механизму действия глутатион, в целом, можно отнести в ту же группу радиопротекторов, к которой относится сам цистеин, а также и другие низко-

молекулярные соединения, содержащие в своём составе сульфгидрильные группы: цистамин, цистеамин, амифостин и др.

Подытоживая вышесказанное, можно сказать, что на основании оценки, проведённой в настоящем исследовании, наиболее заслуживающими внимание в будущих исследованиях можно считать терапевтические схемы VI и VII. Необходимо выявить вклад каждого компонента данных схем в общий радиозащитный эффект и установить, как эти эффекты сочетаются в составе единой терапевтической схемы: аддитивно, синергически или, быть может, антагонистически. Последнее можно, на наш взгляд, сказать про конечный эффект от совместного применения медного хлорофиллина и Г-КСФ.

Также не исключено, что эффективность изучаемых в настоящей работе схем смягчения лучевого синдрома будет отличаться при облучении другим типом излучения, другой дозе или режиме облучения. Поэтому данный аспект представляется целесообразным проработать в будущих исследованиях.

Заключение

На основании оценки ряда физиологических показателей, главным образом – содержания лейкоцитов в крови, у мышей, подвергшихся разовому воздействию рентгеновского излучения в дозе 6,5 Гр при попытках коррекции лучевого синдрома несколькими терапевтическими схемами, предполагающими совместное использование нескольких веществ, мы считаем наиболее перспективным использование глутатиона на фоне дополнительной терапии витаминами С и Е с возможным использованием хлорофиллина, а также Г-КСФ и других ростовых факторов. Перспективным представляется и разработка схем, предполагающих использование α_1-адреномиметиков, таких как фенилэфрин или индралин, совместно с различными радиомитигаторами и радиомодуляторами. Однако при этом необходимо не допускать совместного использования веществ, фармакологическое взаимодействие между которыми может привести к усугублению течения лучевой болезни. В качестве примера такой ситуации можно привести совместное использование медного хлорофиллина и Г-КСФ, приводящее к резкому ухудшению состояния облучённых мышей. В целом, эффекты от совместного использования различных веществ в терапевтических и профилактических схемах коррекции лучевого синдрома нуждаются во всестороннем исследовании.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рождественский Л.М. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. №3. С. 279–290. doi: 10.31857/S086980312003011X.
2. Вернигорова Л.А., Жорова Е.С., Попов Б.А., Парфенова И.М. Совместное профилактическое применение рибоксина и альгисорба при поступлении в желудочно-кишечный тракт крыс ^{239}Pu // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т.45. №2. С. 201–206.
3. Жорова Е.С., Калистратова В.С., Нисимов П.Г., Парфенова И.М., Тищенко Г.С. Комплексное применение индралина и ферроцина при комбинированном воздействии на организм внешнего γ-облучения и инкорпорации ^{137}Cs // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т.50. №2. С.171–179.
4. Калистратова В.С., Жорова Е.С., Беляев И.К., Нисимов П.Г., Парфенова И.М., Тищенко Г.С. Проблемы ускорения выведения радиоактивных веществ из организма // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. Т.57. №1. С.5–16.
5. Васин М.В., Антипов В.В., Комарова С.Н., Семёнова Л.А., Галкин А.А. Противолучевые свойства индралина при совместном применении с цистамином и мексамином // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т.51. №2. С.243–246.
6. Поздеев А.В. Экспериментальное исследование содержание кортизола в крови при радиационном облучении // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2013. №7. С.53–54.
7. Лысенко Н.П., Пак В.В., Рогожина Л.В., Кусурова З.Г. Радиобиология. СПб: Лань, 2023. 572 с.
8. Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. № 4. С.378–395. doi: 10.31857/S0869803120040128.
9. Geric M., Gajski G., Mihaljevic B., Miljanic S., Domijan A.M., Garaj-Vrhovac V. Radioprotective Properties of Food Colorant Sodium COPPER Chlorophyllin on Human Peripheral Blood Cells in Vitro // Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2019. V.845. P. 403027. doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.02.008.
10. Upadhyaya A., Zhou P., Meng Z., Wang P., Zhang G., Jia Q., Tan J., Li X., Hu T., Liu N., Wang S., Liu X., Wang H., Zhang C., Zhao F., Yan Z., Wang X., Zhang X., Zhang W. Radioprotective Effect of Vitamin E on Salivary Glands after Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: a Randomized-Controlled Trial // Nuclear Medicine Communications. 2017. V.38. No.11. P.891–903. doi: 10.1097/MNM.0000000000000727.
11. Torun N., Muratli A., Serim B.D., Ergulen A., Altun G.D. Radioprotective Effects of Amifostine, L-Carnitine and Vitamin E in Preventing Early Salivary Gland Injury due to Radioactive Iodine Treatment // Current Medical Imaging Reviews. 2019. V.15. No.4. P.395–404. doi: 10.2174/1573405614666180314150808.
12. Gonzalez E., Cruces M.P., Pimentel E., Sanchez P. Evidence that the Radioprotector Effect of Ascorbic Acid Depends on the Radiation Dose Rate // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2018. V.62. P.210–214. doi: 10.1016/j.etap.2018.07.015.
13. Gilevich I.V., Fedorenko T.V., Pashkova I.A., Porkhanov V.A., Chekhonin V.P. Effects of Growth Factors on Mobilization of Mesenchymal Stem Cells // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. V.162. No.5. P.684–686. doi: 10.1007/s10517-017-3687-0.
14. Averill-Bates D.A. The Antioxidant Glutathione // Vitamins and Hormones. 2023. V.121. P. 109–141. doi: 10.1016/bs.vh.2022.09.002.
15. Истомина А.А., Челомин В.П., Довженко Н.В., Куриленко В.В., Федорец Ю.В., Бельчева Н.Н. Активность антиоксидантных ферментов и содержание глутатиона в пищеварительных органах морских беспозвоночных из залива Посьета Японского моря // Биология моря. 2018. Т.44. №4. С. 290–296. doi: 10.1134/S0134347518040101.
16. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione Transferases // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2005. V.45. P. 51–88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857.
17. Tang M., Li R., Chen P. Exogenous Glutathione can Alleviate Chromium Toxicity in Kenaf by Activating Antioxidant System and Regulating DNA Methylation // Chemosphere. 2023. No.337. P. 139305. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.139305.
18. Eroglu A., Dogan Z., Kanak E.G., Atli G., Canli M. Effects of Heavy Metals (Cd, Cu, Cr, Pb, Zn) on Fish Glutathione Metabolism // Environmental Science and Pollution Research International. 2015. V.22. No.5. P. 3229–3237. doi: 10.1007/s11356-014-2972-y.
19. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М., Пальмина Н.П., Храпова Н.Г. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975. 213 с.
20. Lin Y., Chen X., Yu C., Xu G., Nie X., Cheng Y., Luan Y., Song Q. Radiotherapy-Mediated Redox Homeostasis-Controllable Nanomedicine for Enhanced Ferroptosis Sensitivity in Tumor Therapy // Acta Biomaterialia. 2023. No.159. P 300–311. doi: 10.1016/j.actbio.2023.01.022.
21. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) / Под ред. В.К. Мазурика, М.Ф. Ломанова. М.: Физматлит, 2004. 448 с.
22. Журавлёв А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение. М.: Белые альвы, 2014. 304 с.
23. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М.: Книга-Мемуар, 2020. 239 с.
24. Jokay I., Kelemenics K., Gyuris A., Minarovits J. S-Methylthio-Cysteine and Cystamine are Potent Stimulators of Thiol Production and Glutathione Synthesis // Life Sciences. 1998. V. 62. No.2. P. PL27-33. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01066-7.
25. Шарапов М.Г., Гудков С.В., Ланкин В.З., Новоселов В.И. Роль глутатионпероксидаз и пероксиредоксинов при свободнорадикальных патологиях // Биохимия. 2021. Т.86. №11. С. 1635–1653. doi: 10.31857/S0320972521110038.
26. Inal M.E., Akgun A., Kahraman A. Radioprotective Effects of Exogenous Glutathione Against Whole-Body Gamma-Ray Irradiation: Age- and Gender-Related Changes in Malondialdehyde Levels, Superoxide Dismutase and Catalase Activities in Rat Liver // Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 2002. V.24. No.4. P. 209–212. doi: 10.1358/mf.2002.24.4.678452.
27. Foyer C.H., Kunert K. The Ascorbate-Glutathione Cycle Coming of Age // Journal of Experimental Botany. 2024. V.75. No.9. P. 2682–2699. doi: 10.1093/jxb/erae023.
28. Yemelyanov V.V., Prikaziuk E.G., Lastochkin V.V., Aresheva O.M., Chirkova T.V. Ascorbate-Glutathione Cycle in Wheat and Rice Seedlings under Anoxia and Subsequent Reaeration // *Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selektsii*. 2024. V.28. No.1. P. 44–54. doi: 10.18699/vjgb-24-06.
29. Mishra B., Chand S., Singh Sangwan N. ROS Management is Mediated by Ascorbate-Glutathione-Alpha-Tocopherol Triad in Co-Ordination with Sec-

ondary Metabolic Pathway under Cadmium Stress in Withania Somnifera // Plant Physiology and Biochemistry: PPB. 2019. V.139. P. 620–629. doi: 10.1016/j.plaphy.2019.03.040.
30. Зерний Е.Ю., Головастова М.О., Бакшеева В.Е., Кабанова Е.И., Ишутина И.Е., Ганчарова О.С., Гусев А.Е., Савченко М.С., Лобода А.П., Сотникова Л.Ф., Замятнин А.А., Филиппов П.П., Сенин И.И. Изменения биохимических свойств слезной жидкости при развитии хронической формы синдрома сухого глаза в послеанаркозный период // Биохимия. 2017. Т.82. №1. С. 137–148.
31. McClain D.E., Kalinich J.F., Ramakrishnan N. Trolox Inhibits Apoptosis in Irradiated MOLT-4 Lymphocytes // FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 1995. V.9. No.13. P. 1345–1354. doi: 10.1096/fasebj.9.13.7557025.
32. Ding S.S., Sun P., Zhang Z., Liu X., Tian H., Huo Y.W., Wang L.R., Han Y., Xing J.P. Moderate Dose of Trolox Preventing the Deleterious Effects of Wi-Fi Radiation on Spermatozoa in Vitro through Reduction of Oxidative Stress Damage // Chinese Medical Journal. 2018. V. 131. No.4. P. 402–412. doi: 10.4103/0366-6999.225045.
33. Kumar S.S., Shankar B., Sainis K.B. Effect of Chlorophyllin against Oxidative Stress in Splenic Lymphocytes in Vitro and in Vivo // Biochimica et Biophysica Acta. 2004. V.1672. No.2. P. 100–111. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002.
34. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Сравнительная оценка радиопротекторных свойств медного хлорофиллина, тролокса и индралина в эксперименте на мышах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024. Т. 177. № 3. С. 316–321. doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-3-316-321.
35. Попова Н.Р., Гудков С.В., Брусков В.И. Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 1. С. 38–49. doi: 10.7868/S0869803114010135.
36. Xiang B., Han L., Wang X., Tang L., Li K., Li X., Zhao X., Xia M., Zhou X., Zhang F., Liu K.J. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Upregulation by Phenylephrine Reduces Radiation Injury in Submandibular Gland // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2016. V. 96. No.3. P. 538–546. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2442.
37. Eccles R. Substitution of Phenylephrine for Pseudoephedrine as a Nasal Decongeststant. An Illogical Way to Control Methamphetamine Abuse // British Journal of Clinical Pharmacology. 2007. V.63. No.1. P. 10–14. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02833.x.
38. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А., Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Михайлов П.П. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Вторая типография Минздрава РФ, 1994. 436 с.
39. Yamaguchi M., Suzuki M., Funaba M., Chiba A., Kashiwakura I. Mitigative Efficacy of the Clinical Dosage Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Romiplostim in Mice with Severe Acute Radiation Syndrome // Stem Cell Research & Therapy. 2020. V.11. No.1. P. 339. doi: 10.1186/s13287-020-01861-x.
40. Mantz J.M. Method for the Quantitative Examination of Bone Marrow of White Rats // Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales. 1957. V.151. No.11. P. 1957–1960.
41. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Магуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. 1987. Т. 33. № 1. С. 118–122.
42. Zaitsev S., Mishurov A., Bogolyubova N. Comparative Study of the Antioxidant Protection Level in the Duroc Boar Blood Based on the Measurements of Active Products of the Thiobarbituric Acid // Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East (AFE-2021). 2021. V.2. P. 500–506. doi: 10.1007/978-3-030-91405-9_55.
43. Abadi S., Shirazi A., Alizadeh A.M., Changizi V., Najafi M., Khalighfard S., Nosrati H. The Effect of Melatonin on Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Activity, and Malondialdehyde Levels in the Targeted and the Non-targeted Lung and Heart Tissues after Irradiation in Xenograft Mice Colon Cancer // Current Molecular Pharmacology. 2018. V.11. No.4. P. 326–335. doi: 10.2174/1874467211666180830150154.
44. Симонова Н.В., Доровских В.А., Кропотов А.В., Котельникова М.А., Штарберг М.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А., Кабар М.А. Сравнительная эффективность янтарной кислоты и Реамберина при окислительном стрессе в эксперименте // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Т. 70. С. 78–82. doi: 10.12737/article_5c126def73b749.24896834.
45. Поздеев А.В., Гугало В.П. Влияние препарата хлорофилла на содержание малонового диальдегида при радиационной патологии // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2012. №2. С. 107–109.
46. Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. и др. Дизрегуляционная патология нервной системы. М.: Медицинское информационное агенство, 2009. 455 с.
47. Ogbuagu N.E., Aluwong T., Ayo J.O., Sumanu V.O. Effect of Fisetin and Probiotic Supplementation on Erythrocyte Osmotic Fragility, Malondialdehyde Concentration and Superoxide Dismutase Activity in Broiler Chickens Exposed to Heat Stress // The Journal of Veterinary Medical Science. 2018. V.80. No.12. P. 1895–1900. doi: 10.1292/jvms.18-0477.
48. Cui Y., Liu B., Xie J., Xu P., Habte-Tsion H.M., Zhang Y. Effect of Heat Stress and Recovery on Viability, Oxidative Damage, and Heat Shock Protein Expression in Hepatic Cells of Grass Carp (Ctenopharyngodon Idellus) // Fish Physiology and Biochemistry. 2014. V.40. No.3. P. 721–729. doi: 10.1007/s10695-013-9879-2.
49. Qari S.A., Alahmadi A.A., Ali S.S., Mohammedsaleh Z.M., Ibrahim R.F.A., El-Shitany N.A. Effect of Prolonged Whole-Body Hyperthermia on Adult Male Rat Testes and the Protective Role of Vitamin C and E: A Histological and Biochemical Study // Andrologia. 2021. V.53. No.7. P. e14075. doi: 10.1111/and.14075.
50. Панфилов С.В., Кучеренко А.Н., Нуженко Е.М., Шестакова В.Д., Симонова Н.В., Штарберг М.А. Изучение возможности фитокоррекции процессов перекисного окисления липидов в условиях гипертермии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т.22. №S6. С. 92.
51. Zhou J., Yue S., Xue B., Wang Z., Wang L., Peng Q., Hu R. Effect of Hyperthermia on Cell Viability, Amino acid Transfer, and Milk Protein Synthesis in Bovine Mammary Epithelial Cells // Journal of Animal Science and Technology. 2022. V.64. No.1. P. 110–122. doi: 10.5187/jast.2021.e128.
52. Кабаков А.Е., Анохин Ю.Н., Лебедева Т.В. Реакции нормальных и опухолевых клеток и тканей на гипертермию в сочетании с ионизирующей радиацией. Обзор // Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. Т.27. №4. С. 141–154. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-141-154.
53. Толкаева М.С., Филимонова А.Н., Воробей О.А., Евстратова Е.С., Петин В.Г. Закономерности проявления синергического взаимодействия тяжелых металлов с гипертермией или ионизирующим излучением // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. №5. С. 524–531. doi: 10.31857/S0869803120050094.
54. Morales-Ramirez P., Garcia-Rodriguez M.C. *In Vivo* Effect of Chlorophyllin on Gamma-Ray-Induced Sister Chromatid Exchange in Murine Bone Marrow Cells // Mutation Research. 1994. V.320. No.4. P. 329–334. doi: 10.1016/0165-1218(94)90085-x.
55. Morales-Ramirez P., Mendiola-Cruz M.T. *In Vivo* Radioprotective Effect of Chlorophyllin on Sister Chromatid Exchange Induction in Murine Spermatogonial Cells // Mutation Research. 1995. V.344. No.1-2. P. 73–78. doi: 10.1016/0165-1218(95)90041-1.
56. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Сравнение радиопротекторных свойств рибоксина (инозина) и индралина при профилактическом введении в дозировках 100 мг/кг по критерию выживаемости облучённых мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т.69. №2. С. 18–23. doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23.
57. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53. №5. С. 459–467. doi: 10.7868/S0869803113050160.
58. Сычёва Л.П., Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Рождественский Л.М. Антимутагенное действие противолучевых препаратов в эксперименте на мышах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59. №4. С. 388–393. doi: 10.1134/S086980311904012X.
59. Васин М.В., Ушаков И.Б. Потенциальные пути повышения устойчивости организма к поражающему действию ионизирующего излучения с помощью радиомитигаторов // Успехи современной биологии. 2019. Т.139. №3. С. 235–253. doi: 10.1134/S0042132419030098.
60. Eliseev V.V., Marikhina B.L. Comparative Study of Antihypoxic Properties of Some Nucleosides and Nucleotides // Pharmaceutical Chemistry Journal. 1986. V.20. P. 160–162. doi: 10.1007/BF00758559.
61. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Оценка острой токсичности хлорофиллина и тролокса для возможности изучения их радиопротекторных свойств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024. Т.177. №1. С. 53–56. doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-1-53-56.
62. Sofia R.D., Knobloch L.C. Influence of Acute Pretreatment with Delta 9-Tetrahydrocannabinol on the LD_{50} of Various Substances that Alter Neurohumoral Transmission // Toxicology and Applied Pharmacology. 1974. V.28. No.2. P. 227–234. doi: 10.1016/0041-008x(74)90008-8.
63. Hayes M., Ferruzzi M.G. Update on the Bioavailability and Chemopreventative Mechanisms of Dietary Chlorophyll Derivatives // Nutrition research. 2020. V.81. P. 19–37. doi: 10.1016/j.nutres.2020.06.010.
64. Suryavanshi S., Sharma D., Checker R., Thoh M., Gota V., Sandur S.K., Sainis K.B. Amelioration of Radiation-Induced Hematopoietic Syndrome by an Antioxidant Chlorophyllin through Increased Stem Cell Activity and Modulation of Hematopoiesis // Free Radical Biology & Medicine. 2015. V. 85. P. 56–70. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.007.

REFERENCES

1. Rozhdestvenskiy L.M. Difficulties in Radiation Counter Measure Preparations Development in Russiain Crysis Period: Actual Approaches Searching. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;3:279–290 (In Russ.). doi: 10.31857/S086980312003011X.
2. Vernigorova L.A., Zhorova Ye.S., Popov B.A., Parfenova I.M. Combined Prophylactic Administration of Riboxin and Algisorbum at ^{239}Pu Intake into Gastrointestinal Tract of Rats. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2005;45;2:201–206 (In Russ.).
3. Zhorova Ye.S., Kalistratova V.S., Nisimov P.G., Parfenova I.M., Tishchenko G.S. Complex Application of Indraline and Pherrocine for the Combined Exposure on the Organism of External γ-Irradiation and Incorporation of ^{137}Cs. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology 2010;50;2:171–179 (In Russ.).

4. Kalistratova V.S., Zhorova Ye.S., Belyayev I.K., Nisimov P.G., Parfenova I.M., Tishchenko G.S. Problems of Acceleration for Radionuclide Decorporation. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2012;57;1: 5–16 (In Russ.).
5. Vasin M.V., Antipov V.V., Komarova S.N., Semonova L.A., Galkin A.A. Radioprotective Properties of Indralin at its Combined Application with Cystamine and Mexamine. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2011;51;2: 243–246 (In Russ.).
6. Pozdeyev A.V. Experimental study of the content of cortisol in the blood during radiation exposure. *Vestnik Kurskoy Gosudarstvennoy Sel'skokhozyaystvennoy Akademii* = Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy. 2013;7:53–54 (In Russ.).
7. Lysenko N.P., Pak V.V., Rogozhina L.V., Kusurova Z.G. *Radiobiologiya* = Radiobiology. St. Petersburg, *Lan'* Publ., 2023. 572 p. (In Russ.).
8. Vasin M.V. B-190 (Indralin) in the Light of History of Formation of Ideas Of the Mechanism of Action of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;4:378–395 (In Russ.). doi: 10.31857/S0869803120040128.
9. Geric M., Gajski G., Mihaljevic B., Miljanic S., Domijan A.M., Garaj-Vrhovac V. Radioprotective Properties of Food Colorant Sodium Copper Chlorophyllin on Human Peripheral Blood Cells in Vitro. Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2019;845:403027. doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.02.008.
10. Upadhyaya A., Zhou P., Meng Z., Wang P., Zhang G., Jia Q., Tan J., Li X., Hu T., Liu N., Wang S., Liu X., Wang H., Zhang C., Zhao F., Yan Z., Wang X., Zhang X., Zhang W. Radioprotective Effect of Vitamin E on Salivary Glands After Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: a Randomized-Controlled Trial. Nuclear Medicine Communications. 2017;38;11:891–903. doi: 10.1097/MNM.0000000000000727.
11. Torun N., Muratli A., Serim B.D., Ergulen A., Altun G.D. Radioprotective Effects of Amifostine, L-Carnitine and Vitamin E in Preventing Early Salivary Gland Injury due to Radioactive Iodine Treatment. Current Medical Imaging Reviews. 2019;15;4:395–404. doi: 10.2174/1573405614666180314150808.
12. Gonzalez E., Cruces M.P., Pimentel E., Sanchez P. Evidence that the Radioprotector Effect of Ascorbic Acid Depends on the Radiation Dose Rate. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2018;62:210–214. doi: 10.1016/j.etap.2018.07.015.
13. Gilevich I.V., Fedorenko T.V., Pashkova I.A., Porkhanov V.A., Chekhonin V.P. Effects of Growth Factors on Mobilization of Mesenchymal Stem Cells. Bulletin of Experimental Biology. 2017;162;5:684–686. doi: 10.1007/s10517-017-3687-0.
14. Averill-Bates D.A. The Antioxidant Glutathione. Vitamins and Hormones. 2023;121:109–141. doi: 10.1016/bs.vh.2022.09.002.
15. Istomina A.A., Chelomin V.P., Dovzhenko N.V., Kurilenko V.V., Fedorets Yu.V., Bel'cheva N.N. Activity of Antioxidant Enzymes and Glutathione Content in the Digestive Organs of Marine Invertebrates from Posyet Bay, Sea of Japan. *Biologiya Morya* = Biology of the Sea. 2018;44;4:290–296 (In Russ.). doi: 10.1134/S0134347518040101.
16. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione Transferases. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2005;45:51–88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857.
17. Tang M., Li R., Chen P. Exogenous Glutathione can Alleviate Chromium Toxicity in Kenaf by Activating Antioxidant System and Regulating DNA Methylation. Chemosphere. 2023;337:139305. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.139305.
18. Eroglu A., Dogan Z., Kanak E.G., Atli G., Canli M. Effects of Heavy Metals (Cd, Cu, Cr, Pb, Zn) on Fish Glutathione Metabolism. Environmental Science and Pollution Research International. 2015;22;5:3229–3237. doi: 10.1007/s11356-014-2972-y.
19. Burlakova Ye.B., Alesenko A.V., Molochkina Ye.M., Pal'mina N.P., Khrapova N.G. *Bioantioksidanty v Luchevom Porazhenii i Zlokachestvennom Roste* = Bioantioxidants in Radiation Injury and Malignant Growth. Moscow, Nauka Publ., 1975. 213 p. (In Russ.).
20. Lin Y., Chen X., Yu C., Xu G., Nie X., Cheng Y., Luan Y., Song Q. Radiotherapy-Mediated Redox Homeostasis-Controllable Nanomedicine for Enhanced Ferroptosis Sensitivity in Tumor Therapy. Acta Biomaterialia. 2023;159:300–311. doi: 10.1016/j.actbio.2023.01.022.
21. Kudryashov Yu.B. *Radiatsionnaya Biofizika (Ioniziruyushchiye Izlucheniya)*. = Radiation Biophysics (Ionizing Radiation). Ed. V.K.Mazurik, M.F.Lomanov. Moscow, Fizmatlit Publ., 2004. 448 p. (In Russ.).
22. Zhuravlyov A.I., Zubkova S.M. *Antioksidanty. Svobodnoradikal'naya Patologiya, Starenie* = Antioxidants. Free Radical Pathology, Aging. Moscow, Belye al'vy Publ., 2014. 304 p. (In Russ.).
23. Vasin M.V. *Protivoluchevyye Lekarstvennyye Sredstva* = Anti-Radiation Drugs. Moscow, Kniga-Memuar Publ., 2020. 239 p. (In Russ.).
24. Jokay I., Kelemenics K., Gyuris A., Minarovits J. S-Methylthio-Cysteine and Cystamine are Potent Stimulators of Thiol Production and Glutathione Synthesis. Life Sciences. 1998;62;2:PL27-33. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01066-7.
25. Sharapov M.G., Gudkov S.V., Lankin V.Z., Novoselov V.I. The Role of Glutathione Peroxidases and Peroxiredoxins in Free Radical Pathologies. *Biokhimiya* = Biochemistry. 2021;86;11:1635–1653 (In Russ.). doi: 10.31857/S0320972521110038.
26. Inal M.E., Akgun A., Kahraman A. Radioprotective Effects of Exogenous Glutathione Against Whole-Body Gamma-Ray Irradiation: Age- and Gender-Related Changes in Malondialdehyde Levels, Superoxide Dismutase and Catalase Activities in Rat Liver. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 2002;24;4:209–212. doi: 10.1358/mf.2002.24.4.678452.
27. Foyer C.H., Kunert K. The Ascorbate-Glutathione Cycle Coming of Age. Journal of Experimental Botany. 2024;75;9:2682–2699. doi: 10.1093/jxb/erae023.
28. Yemelyanov V.V., Prikaziuk E.G., Lastochkin V.V., Aresheva O.M., Chirkova T.V. Ascorbate-Glutathione Cycle in Wheat and Rice Seedlings under Anoxia and Subsequent Reaeration. *Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selektsii*. 2024;28;1:44–54. doi: 10.18699/vjgb-24-06.
29. Mishra B., Chand S., Singh Sangwan N. ROS Management is Mediated by Ascorbate-Glutathione-Alpha-Tocopherol Triad in Co-ordination with Secondary Metabolic Pathway under Cadmium Stress in Withania Somnifera. Plant Physiology and Biochemistry: PPB. 2019;139:620–629. doi: 10.1016/j.plaphy.2019.03.040.
30. Zerniy Ye.Yu., Golovastova M.O., Baksheyeva V.Ye., Kabanova Ye.I., Ishutina I.Ye., Gancharova O.S., Gusev A.Ye., Savchenko M.S., Loboda A.P., Sotnikova L.F., Zamyatnin A.A., Filippov P.P., Senin I.I Changes in the Biochemical Properties of Lacrimal Fluid During the Development of Chronic Dry Eye Syndrome in the Post-Anesthesia Period. *Biokhimiya* = Biochemistry. 2017;82;1:137–148. (In Russ.).
31. McClain D.E., Kalinich J.F., Ramakrishnan N. Trolox Inhibits Apoptosis in Irradiated MOLT-4 Lymphocytes. FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 1995;9;13:1345–1354. doi: 10.1096/fasebj.9.13.7557025.
32. Ding S.S., Sun P., Zhang Z., Liu X., Tian H., Huo Y.W., Wang L.R., Han Y., Xing J.P. Moderate Dose of Trolox Preventing the Deleterious Effects of Wi-Fi Radiation on Spermatozoa *In vitro* through Reduction of Oxidative Stress Damage. Chinese Medical Journal. 2018;131;4:402–412. doi: 10.4103/0366-6999.225045.
33. Kumar S.S., Shankar B., Sainis K.B. Effect of Chlorophyllin against Oxidative Stress in Splenic Lymphocytes *In vitro* and *In vivo*. Biochimica et Biophysica Acta. 2004;1672;2:100–111. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002.
34. Romodin L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Zrilova YU.A., Rodionova Ye.D., Bocharov D.A. Comparative Evaluation of the Radioprotective Properties of Copper Chlorophyllin, Trolox, and Indralin in an Experiment on Mice. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2024;177;3:316–321 (In Russ.). doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-3-316-321.
35. Popova N.R., Gudkov S.V., Bruskov V.I. Natural Purine Compounds as Radioprotective Agents. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2014;54;1:38–49 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803114010135.
36. Xiang B., Han L., Wang X., Tang L., Li K., Li X., Zhao X., Xia M., Zhou X., Zhang F., Liu K.J. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Upregulation by Phenylephrine Reduces Radiation Injury in Submandibular Gland. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2016;96;3:538–546. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2442.
37. Eccles R. Substitution of Phenylephrine for Pseudoephedrine as a Nasal Decongeststant. An Illogical Way to Control Methamphetamine Abuse. British Journal of Clinical Pharmacology. 2007;63;1:10–14. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02833.x.
38. Il′in L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A., Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I., Mikhaylov P.P. *Indralin – Radioprotektor Ekstrennogo Deystviya. Protivoluchevyye Svoystva, Farmakologiya, Mekhanizm Deystvia, Klinika* = Indralin – Emergency Radioprotector. Antiradiation Properties, Pharmacology, Mechanism of Action, Clinical Picture. Moscow, *Vtoraya Tipografiya Minzdrava RF* Publ., 1994. 436 p. (In Russ.).
39. Yamaguchi M., Suzuki M., Funaba M., Chiba A., Kashiwakura I. Mitigative Efficacy of the Clinical Dosage Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Romiplostim in Mice with Severe Acute Radiation Syndrome. Stem Cell Research & Therapy. 2020;11;1:339. doi: 10.1186/s13287-020-01861-x.
40. Mantz J.M. Method for the Quantitative Examination of Bone Marrow of White Rats. Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales. 1957;151;11:1957–1960.
41. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Magul' L.M. Analysis of Methods for Determining Lipid Peroxidation Products in Blood Serum Using the Thiobarbituric Acid Test. *Voprosy Meditsinskoy Khimii* = Questions of Medical Chemistry. 1987;33;1:118–122 (In Russ.).
42. Zaitsev S., Mishurov A., Bogolyubova N. Comparative Study of the Antioxidant Protection Level in the Duroc Boar Blood Based on the Measurements of Active Products of the Thiobarbituric Acid. Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East (AFE-2021). 2021;2:500–506. doi: 10.1007/978-3-030-91405-9_55.
43. Abadi S., Shirazi A., Alizadeh A.M., Changizi V., Najafi M., Khalighfard S., Nosrati H. The Effect of Melatonin on Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Activity, and Malondialdehyde Levels in the Targeted and the Non-targeted Lung and Heart Tissues after Irradiation in Xenograft Mice Colon Cancer. Current Molecular Pharmacology. 2018;11;4:326–335. doi: 10.2174/1874467211666180830150154.
44. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Kropotov A.V., Kotel'nikova M.A., Shtarberg M.A., Maysak A.G., Chernysheva A.A., Kabar M.A. Comparative Effectiveness of Succinic Acid and Reamberin in the Oxidative Stress in Experiment. *Byulleten' Fiziologii i Patologii Dykhaniya* = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2018;70:78–82. doi: 10.12737/article_5c126def73b749.24896834.
45. Pozdeyev A.V., Gugalo V.P. The Effect of Chlorophyll Preparation on the Content of Malonic Dialdehyde in Radiation Pathology. *Vestnik Kurskoy*

Gosudarstvennoy Sel'skokhozyaystvennoy Akademii = Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy. 2012;2:107–109 (In Russ.).
46. Gusev Ye.I., Kryzhanovskiy G.N., et al. *Dizregulyatsionnaya Patologiya Nervnoy Sistemy* = Dysregulatory Pathology of the Nervous System. Moscow, Medical Information Agency Publ., 2009. 455 p. (In Russ.).
47. Ogbuagu N.E., Aluwong T., Ayo J.O., Sumanu V.O. Effect of Fisetin and Probiotic Supplementation on Erythrocyte Osmotic Fragility, Malondialdehyde Concentration and Superoxide Dismutase Activity in Broiler Chickens Exposed to Heat Stress. The Journal of Veterinary Medical Science. 2018;80;12:1895–1900. doi: 10.1292/jvms.18-0477.
48. Cui Y., Liu B., Xie J., Xu P., Habte-Tsion H.M., Zhang Y. Effect of Heat Stress and Recovery on Viability, Oxidative Damage, and Heat Shock Protein Expression in Hepatic Cells of Grass Carp (Ctenopharyngodon Idellus). Fish Physiology and Biochemistry. 2014;40;3:721–729. doi: 10.1007/s10695-013-9879-2.
49. Qari S.A., Alahmadi A.A., Ali S.S., Mohammedsaleh Z.M., Ibrahim R.F.A., El-Shitany N.A. Effect of Prolonged Whole-Body Hyperthermia on Adult Male Rat Testes and the Protective Role of Vitamin C and E: a Histological and Biochemical Stud. Andrologia. 2021;53;7:e14075. doi: 10.1111/and.14075.
50. Panfilov S.V., Kucherenko A.N., Nuzhenko Ye.M., Shestakova V.D., Simonova N.V., Shtarberg M.A. Study of the Possibility of Phytocorrection of Lipid Peroxidation Processes under Hyperthermia Conditions. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22;S6:92 (In Russ.).
51. Zhou J., Yue S., Xue B., Wang Z., Wang L., Peng Q., Hu R. Effect of Hyperthermia on Cell Viability, Amino Acid Transfer, and Milk Protein Synthesis in Bovine Mammary Epithelial Cells. Journal of Animal Science and Technology. 2022;64;1:110–122. doi: 10.5187/jast.2021.e128.
52. Kabakov A.Ye., Anokhin Yu.N., Lebedeva T.V. Reactions of Normal and Tumor Cells and Tissues to Hyperthermia in Combination with Ionizing Radiation. Review. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2018;27;4:141–154 (In Russ.). doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-141-154.
53. Tolkayeva M.S., Filimonova A.N., Vorobey O.A., Yevstratova Ye.S., Petin V.G. Patterns of Manifestation of Synergistic Interaction of Heavy Metals with Hyperthermia or Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;5:524–531 (In Russ.). doi: 10.31857/S0869803120050094.
54. Morales-Ramirez P., Garcia-Rodriguez M.C. *In vivo* Effect of Chlorophyllin on Gamma-Ray-Induced Sister Chromatid Exchange in Murine Bone Marrow Cells. Mutation Research. 1994;320:329–334. doi: 10.1016/0165-1218(94)90085-x.
55. Morales-Ramirez P., Mendiola-Cruz M.T. *In vivo* Radioprotective Effect of Chlorophyllin on Sister Chromatid Exchange Induction in Murine Spermatogonial Cells. Mutation Research. 1995;344;1-2:73–78. doi: 10.1016/0165-1218(95)90041-1.
56. Romodin L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Zrilova YU.A., Rodionova Ye.D., Bocharov D.A. Comparison of the Radioprotective Properties of Riboxin (Inosine) and Indralin with Prophylactic Administration at Dosages of 100 mg/кg According to the Survival Criterion of Irradiated Mice. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69;2:18–23 (In Russ.). doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23.
57. Vasin M.V. Classification of Radiation Protection Agents as a Reflection of the Current State and Prospects for the Development of Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:459–467 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803113050160.
58. Sychova L.P., Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Rozhdestvenskiy L.M. Antimutagenic Effect of Radiation-Protective Drugs in an Experiment on Mice. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;4:388–393 (In Russ.). doi: 10.1134/S086980311904012X.
59. Vasin M.V., Ushakov I.B. Potential Ways of Increase in Bogy Resistance to Damaging Action of Ionizing Radiation with the Aids of Radiomitigators. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* = Advances in Modern Biology. 2019;139;3:235–253 (In Russ.). doi: 10.1134/S0042132419030098.
60. Eliseev V.V., Marikhina B.L. Comparative Study of Antihypoxic Properties of Some Nucleosides and Nucleotides. Pharmaceutical Chemistry Journal. 1986;20:160–162. doi: 10.1007/BF00758559.
61. Romodin L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Zrilova Yu.A., Rodionova Ye.D., Bocharov D.A. Evaluation of Acute Toxicity of Chlorophyllin and Trolox for the Possibility of Studying their Radioprotective Properties. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2024;177;1:53–56 (In Russ.). doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-1-53-56.
62. Sofia R.D., Knobloch L.C. Influence of Acute Pretreatment with Delta 9-Tetrahydrocannabinol on the LD_{50} of Various Substances that Alter Neurohumoral Transmission. Toxicology and Applied Pharmacology. 1974;28;2:227–234. doi: 10.1016/0041-008x(74)90008-8.
63. Hayes M., Ferruzzi M.G. Update on the Bioavailability and Chemopreventative Mechanisms of Dietary Chlorophyll Derivatives. Nutrition Research. 2020;81:19–37. doi: 10.1016/j.nutres.2020.06.010.
64. Suryavanshi S., Sharma D., Checker R., Thoh M., Gota V., Sandur S.K., Sainis K.B. Amelioration of Radiation-Induced Hematopoietic Syndrome by an Antioxidant Chlorophyllin through Increased Stem Cell Activity and Modulation of Hematopoiesis. Free Radical Biology & Medicine. 2015;85:56–70. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.007.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-24-00383, https://rscf.ru/project/23-24-00383/.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 23-24-00383, https://rscf.ru/project/23-24-00383 /.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-16-20

С.С. Сорокина[1], В.А. Пикалов[2], Н.Р. Попова[1]

ВЛИЯНИЕ ИОНОВ УГЛЕРОДА В МАЛОЙ ДОЗЕ НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД

[1] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

[2] Институт физики высоких энергий имени А.А. Логунова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Протвино

Контактное лицо: Нелли Рустамовна Попова, e-mail: nellipopovaran@gmail.com

РЕФЕРАТ

Активное внедрение ионной терапии для лечения онкологических заболеваний, а также долгосрочные планы по освоению дальнего космоса, где экипажи будут подвергаться воздействию галактического излучения, в спектре которого преобладают протоны и ионы высоких энергий – углерода и железа, остро ставят задачу оценки влияния ионов на когнитивные функции с целью повышения эффективности радиотерапии и обеспечения безопасности космических полётов.

Цель: Исследовать влияние терапевтического пучка ионов углерода в пике Брэгга в дозе 0,7 Гр на поведение лабораторных мышей в ранний срок после облучения.

Материал и методы: Эксперименты проводили на двухмесячных самцах мышей SHK с массой тела 28–32 г. Перед облучением животных помещали на платформу в специальных контейнерах. Облучение однородным пучком ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон в пике Брэгга в дозе 0,7 Гр, сформированным воблер-магнитом, осуществляли в ЦКП РБС У-70 (г. Протвино). Через 2 сут после облучения для оценки общей активности, пространственного обучения, долговременной и кратковременной гиппокамп-зависимой памяти мышей использовали следующий набор методик: «открытое поле», лабиринт Барнс и тест на распознавание нового объекта.

Результаты: Обнаружено, что мыши, тотально облучённые ионами углерода в дозе 0,7 Гр, значимо не проявляют изменённую модель локомоторного и психоэмоционального поведения, но проявляют ухудшение памятного следа на 3-е сут после обучения в лабиринте Барнс и нарушение эпизодической памяти в тесте на распознавание нового объекта.

Заключение: Полученные результаты вносят вклад в понимание влияния малых доз тяжёлых заряженных частиц и, в частности, ускоренных ионов углерода, на когнитивные способности и поведение лабораторных животных, подчёркивая необходимость оценки наблюдаемых эффектов в динамике после воздействия.

Ключевые слова: *адронная терапия, ионы углероды, малые дозы, поведение, когнитивный дефицит, радиационная безопасность, мыши*

Для цитирования: Сорокина С.С., Пикалов В.А., Попова Н.Р. Влияние ионов углерода в малой дозе на поведение мышей в острый период // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 16–20. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-16-20

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-16-20

S.S. Sorokina[1], V.A. Pikalov[2], N.R. Popova[1]

The Behavioral Effect of Low Dose Carbon Ions Irradiation on Mice in Short-Term Period

[1] Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia

[2] A.A. Logunov Institute of High Energy Physics, Protvino, Russia

Contact person: N.R. Popova, e-mail: nellipopovaran@gmail.com

ABSTRACT

The active introduction of ion therapy for the treatment of oncological diseases, as well as long-term plans for the exploration of deep space, where crews will be exposed to galactic radiation, the spectrum of which is dominated by protons and high-energy ions - carbon and iron, urgently pose the task of assessing the effect of ions on cognitive functions in order to increase the effectiveness of radiotherapy and ensure the safety of space flights.

Purpose: To study the effect of a therapeutic beam of carbon ions with an energy of 450 MeV/n at the Bragg peak at a dose of 0.7 Gy on the behavior of laboratory mice in the early period after irradiation.

Material and methods: Experiments were carried out on 2-month-old male mice of the SHK (28–32 g.). Before irradiation, the animals were placed on a platform in special containers. Irradiation with a uniform beam of carbon ions with an energy of 450 MeV/n in the Bragg peak at a dose of 0.7 Gy, formed by a "wobbler" magnet, was carried out in the U-70 RBS Collective Use Center (Protvino). Two days after irradiation, the following set of methods was used to assess the general activity, spatial learning, long-term and short-term hippocampus-dependent memory of mice: "open field", Barnes maze and a novel object recognition test.

Results: It was found that mice whole-body irradiated with a therapeutic beam of carbon ions at a dose of 0.7 Gy do not significantly exhibit an altered model of locomotor and psychoemotional behavior, but they show a deterioration in the memory trace on the 3rd day after training and a violation of episodic memory in the novel object recognition test.

Conclusion: The obtained results complement the accumulating literature data on the effects of low doses of heavy charged particles, and in particular accelerated carbon ions, on the cognitive abilities and behavior of laboratory animals, emphasizing the need to evaluate the observed effects dynamically after exposure.

Keywords: *hadron therapy, carbon ions, low doses, behavior, cognitive deficit, radiation safety, mice*

For citation: Sorokina SS, Pikalov VA, Popova NR. The Behavioral Effect of Low Dose Carbon Ions Irradiation on Mice in Short-Term Period. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):16–20. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-16-20

Введение

В настоящее время перед научным сообществом стоит ряд важных практических задач, решение которых требует детального изучения механизмов биологического действия плотноионизирующего излучения на организм. Одна из них связана с активным применением ускоренных ионов разных энергий для лечения онкологических заболеваний, на фоне чего возникла проблема оценки влияния ионов на когнитивные функции пациента с целью повышения эффективности терапии с сохранением качества жизни. Вторая задача связана с запланированными полётами на Луну и Марс для обеспечения успешного прохождения миссии и безопасности космических полетов, поскольку экипажи будут подвергаться длительному воздействию галактического излучения, в спектре которого преобладают протоны и ионы высоких энергий – углерода и железа [1, 2].

За последние годы накоплены данные, указывающие на то, что ионизирующие излучения приводят к индукции значительных когнитивных эффектов у взрослых и детей, подвергающихся лучевой терапии или оказывающихся в неблагоприятной техногенной обстановке, при этом большинство исследований сосредоточены на долгосрочных когнитивных нарушениях, связанных с функционированием гиппокампа [3, 4]. Несмотря на то, что клеточные и молекулярные мишени этих процессов остаются неизвестными, предполагается, что плотноионизирующее излучение, к которым относится и ионное излучение, может влиять на функциональные свойства нейронов и тем самым приводить к дисбалансу в нейронной сетевой активности. Такой дисбаланс приводит к неврологическим изменениям, которые могут повлиять на интеллектуальные способности и поведенческие реакции, что критично во время длительных космических полётов.

Вместе с тем, исследования по оценке биологического действия малых и средних доз ускоренных ионов углерода с различными физическими характеристиками на сегодняшний день остаются немногочисленными, в особенности на животных *in vivo*. Таким образом, целью данной работы было исследование влияния терапевтического пучка ионов углерода в пике Брэгга в дозе 0,7 Гр на поведение лабораторных мышей в ранний срок после тотального облучения.

Материал и методы

Эксперименты проводились на 2-месячных беспородных альбиносных мышах-самцах линии SHK (n = 20). Животных содержали в поликарбонатных клетках с подстилом из опилок по 10 особей в виварии ИТЭБ РАН (г. Пущино) при температуре 22 ± 2 °С. Режим освещённости – 12ч / 12ч. Животные имели свободный доступ к воде и полнорационному экструдированному корму для лабораторных животных (ООО «Провими», Россия). В экспериментах следовали этическим нормам по работе с лабораторными животными по протоколу, утверждённому Комиссией по биоэтике и биологической безопасности ИТЭБ РАН. Все исследования с участием животных в ИТЭБ РАН осуществляются согласно Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Облучение животных было проведено в Центре коллективного пользования «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70» Института физики высоких энергий им. А.А. Логунова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Мышей помещали в прямоугольный блок из оргстекла (по две мыши в контейнере) непосредственно перед облучением. Животные (n = 10) были тотально облучены в дозе 0,7 Гр ускоренных ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон. Для обеспечения равномерного распределения биологической дозы по объёму тела мышей облучение проводилось в пространственно расширенном пике Брэгга. Расчётное значение линейной передачи энергии (ЛПЭ) для ионов углерода в модифицированном пике Брэгга равнялось 100 кэВ/мкм. Мощность дозы составила 1,6 Гр/мин. Мыши были глубоко анестезированы во время облучения и помещены в кессон таким образом, чтобы тело мыши было перпендикулярно пучку. Координаты кессона выбирались таким образом, чтобы тело животного находилось в зоне равномерного поперечного поля облучения. Проверка профиля углеродного пучка и контроль дозы проводились с помощью нейтронного монитора, радиографических плёнок Garchromic EBT-3 и мозаичной плоскопараллельной ионизационной камеры. Необлучённые мыши (n = 10) подвергались тем же манипуляциям, что и экспериментальные животные, при выключенной установке. Через 2 сут после облучения для оценки общей активности, пространственного обучения, долговременной и кратковременной гиппокамп-зависимой памяти мышей использовали следующий набор методик: «открытое поле», лабиринт Барнс и тест на распознавание нового объекта по отработанной ранее схеме [4]. Для оценки достоверности различий показателей между контрольной и экспериментальными группами применялся t-тест Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Тест «открытое поле»

В течение 4 мин регистрировали суммарную скорость перемещения и суммарный пройденный путь по тестовой площадке, частоту и время пребывания в центральном и пристеночных секторах. Анализ результатов не выявил статистически значимых изменений, однако наблюдается тенденция к снижению общей локомоторной активности облучённых мышей (рис. 1а). Что касается пребывания животных в различных сегментах поля, то облучённые мыши выходят в центральную зону немного реже контрольных животных, но проводят там значимо больше времени; кроме того, эти животные заходят в пристеночные зоны существенно реже, проводя там столько же времени, как и необлучённые мыши (рис. 1б). Данная стратегия поведения говорит о преобладании исследовательского типа поведения над защитным и, вероятно, о нормальном психоэмоциональном состоянии грызунов.

Лабиринт Барнс

Изучение гиппокамп-опосредованного пространственного обучения в тесте Барнс выявило положи-

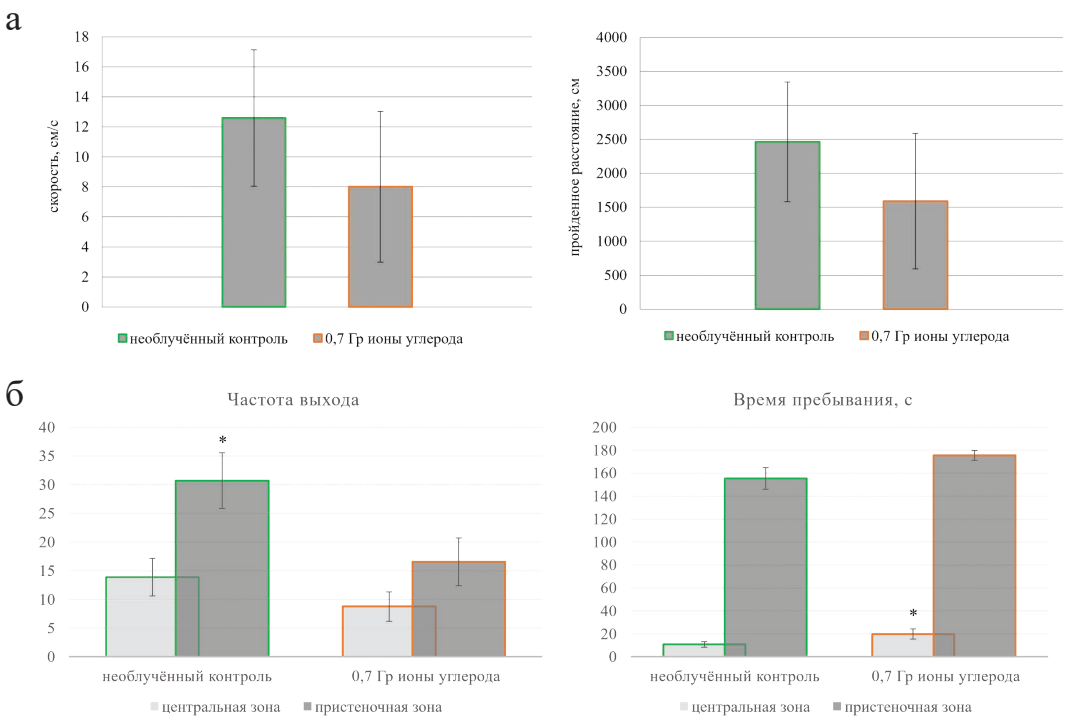


Рис. 1. Оценка исследовательского поведения в тесте «открытое поле» у мышей, подвергшихся тотальному воздействию ускоренных ионов углерода в дозе 0,7 Гр: а) скорость и пройденное расстояние; б) частота и время, проведённое в центре и на границе установки. Данные представлены в виде среднего значения ± *SEM* (*n* = 10 животных в группе)

Fig. 1. Changes in exploratory behavior in the «open field» test in mice whole-body exposed to accelerated carbon ions at dose of 0.7 Gy: a) velocity and distance moved; б) frequency and time spent in the center and at the border of the setup. Data are shown as the mean ± *SEM* (*n* = 10 animals per group)

тельную динамику обучения в течение 9 сессий (3 сут) в обеих группах, однако задержка до поиска убежища в облучённой группе в 8 и 9 сессии была выше, что обусловлено увеличением количества животных, которые не нашли скрытую норку за время сессии, в то время как скорость нахождения убежища у остальных животных была сравнима с контролем (рис. 2а). Что касается оценки долговременной памяти, то тестирование мышей в тесте Барнс выявило значимое ухудшение памятного следа в группе мышей, тотально облучённых ионами углерода в дозе 0,7 Гр, на 3-е сут после обучения, что связано с присутствием животных, не нашедших убежище за время тестирования, в то время как на 9-е сут статистически значимых отличий не выявлено (рис. 2б).

Тест на спонтанное распознавание нового объекта

Сравнение средних значений коэффициентов дискриминации (Кд) в тесте “распознавание новых объектов” показало, что воздействие ионов углерода значительно сказывается на способности животных дифференцировать “новый” и “старый” объект. Так, Кд для облучённых мышей составил –0,179, что указывает на ухудшение эпизодической памяти, в то время как в контрольной группе этот коэффициент равен 0,002 (рис. 3). Ранее нами было изучено влияние ускоренных ионов углерода в этих же условиях в той же дозе на когнитивные функции мышей и морфологию микроглии в отдалённые сроки (2 мес) после воздействия [4]. Был обнаружен измененный паттерн поведения, характеризующийся тревожностью и дефицитом гиппокамп-зависимой памяти, при этом дефицит эпизодической памяти не наблюдался. Так, через 3 мес после воздействия было отмечено снижение числа клеток в дорсальном гиппокампе облучённых мышей, при этом наиболее выражен-

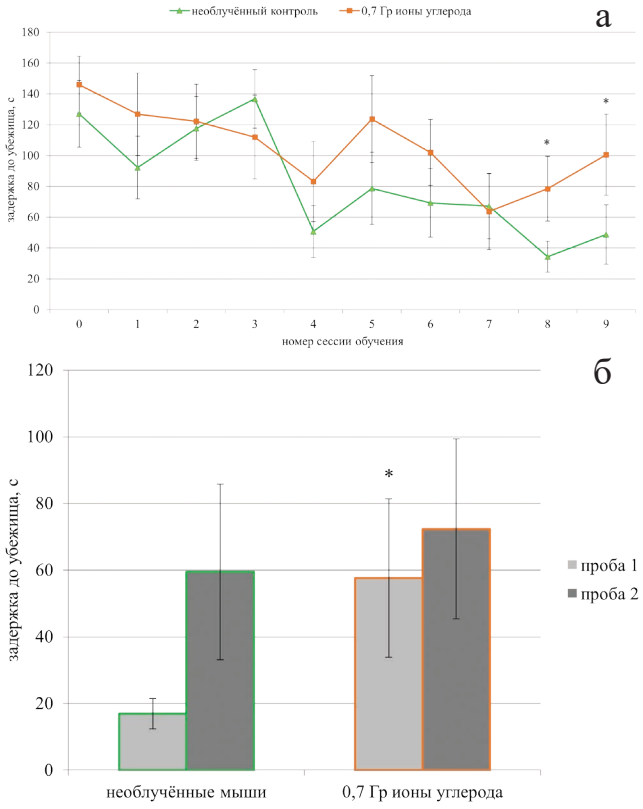


Рис. 2. Влияние тотального облучения ионами углерода в дозе 0,7 Гр на скорость обучения мышей (а) и пространственную память (б) в лабиринте Барнс. Данные представлены как среднее значение ± *SEM* (*n* = 10 животных в группе)

Fig. 2. The effect of carbon ions at dose of 0.7 Gy on the mice learning rate (a) and spatial memory (б) in the Barnes maze. Data are shown as the mean ± *SEM* (*n* = 10 animals per group)

Рис. 3 Влияние тотального облучения ионами углерода в дозе 0,7 Гр на эпизодическую память в тесте распознавания нового объекта: коэффициент дискриминации (Кд)

Fig. 3. Effect of carbon ions on the mice episodic memory retention in the novel object recognition task: values of the discrimination index (DI). Data are shown as the mean ± *SEM* (*n* = 10 animals per group)

ное снижение плотности клеток наблюдалось в воротах зубчатой извилины. Также была значительно уменьшена длина поля CA3 дорсального гиппокампа, а число клеток в нем было умеренно снижено. Эксперименты с использованием окрашивания Fluoro-Jade B (FJB) не выявили FJB-позитивных областей в дорсальном гиппокампе облучённых и контрольных животных.

Суммарно, эти результаты свидетельствовали о том, что тотальное облучение в низкой дозе ионов углерода через 2 мес после воздействия может вызывать когнитивный дефицит у взрослых мышей без признаков нейродегенеративных патологических изменений. В другой работе [5] тотальное облучение мышей в дозе 1,5 Гр не приводило к изменению модели поведения животных, демонстрирующих высокую локомоторную активность с вероятным усилением исследовательского поведения, и не проявляющих дефицита кратковременной и долговременной гиппокамп-зависимой памяти. В нашей последней работе [6] было изучено влияние однократного краниального облучения мышей ускоренными ионами углерода в дозе 0,7 Гр и 2 Гр. Было установлено, что через 2 мес после воздействия мыши также не проявляли изменённой модели поведения и нарушения долговременной гиппокамп-зависимой памяти, при этом было обнаружено ухудшение эпизодической памяти. Интересно отметить, что у облучённых животных отмечалось дозозависимое увеличение двигательной активности с преобладанием исследовательского типа поведения над защитным, а также сохранение стойкого памятного следа в лабиринте Барнс, однако эти результаты не были статистически значимы.

Что касается литературных данных, то имеются единичные исследования, в которых изучалось влияние ионов углерода на долгосрочные когнитивные дефициты у животных или клеточный гомеостаз головного мозга. Так, в работе [7] тотальное облучение мышей в дозах 1–3 Гр показало дозозависимое снижение пролиферирующих клеток и незрелых нейронов в зубчатой субгранулярной зоне через 9 мес, что сопровождалось измененным нейрогенезом и сильной воспалительной реакцией. Liu et al [8] показали, что у мышей, подвергшихся воздействию ионов углерода в дозе 4 Гр в течение одного месяца, наблюдались когнитивные нарушения, нейродегенерация и гибель нейрональных клеток в гиппокампе, особенно на краях областей DG и CA1. Эти изменения сопровождались снижением митохондриальной целостности, нарушением цикла трикарбоновых кислот и активности цепи переноса электронов, а также угнетением системы антиоксидантной защиты, что в конечном итоге приводит к снижению продукции АТФ и стойкому окислительному повреждению в гиппокампе. В исследовании [9] у мышей обнаружено снижение количества пролиферирующих и незрелых нейронов через два часа после воздействия ионов углерода в дозе 1 Гр, при этом через 3 мес отсутствовала значимая разница в уровне Ki67+ и DCX+ клеток, что предполагает способность мозга восстанавливать пролиферацию клеток и увеличивать количество незрелых нейронов с течением времени. В работе [10] при локальном облучении зубчатой извилины новорожденных мышей в дозе 1 Гр, в отличие от общего облучения всего тела в той же дозе, через 3 месяца после облучения отмечено изменение клеточной дифференцировки (снижение доли клеток BrdU+/NeuN+, увеличение доли клеток BrdU+/GFAP+) и некоторое ухудшение пространственной памяти у животных. В модельных экспериментах на обезьянах [11] показано, что облучение головы обезьян в дозе 1 Гр приводит к существенному снижению когнитивных функций и концентрации метаболитов серотонина.

Заключение

Таким образом, на фоне имеющихся ограниченных и противоречивых данных о долгосрочных эффектах тяжёлых ионов в малых дозах на центральную нервную систему, наши данные по влиянию ускоренных ионов углерода на поведение и когнитивные способности мышей при тотальном облучении животных в дозе 0,7 Гр, свидетельствуют о неизменной модели локомоторного и психоэмоционального поведения у мышей в ранние сроки после воздействия с развитием тревожности в отдалённые сроки. В то же время нарушение гиппокамп-опосредованного обучения и памяти наблюдается уже в острый 2-дневный период. Что касается эпизодической памяти, то по всей видимости, её дефицит в ранние сроки после облучения носит временный характер, поскольку через 2 мес такие нарушения не наблюдаются. Вместе с тем, краниальное облучение в изученной дозе в отдалённые сроки после воздействия статистически значимо приводит только к нарушению эпизодической памяти, что, вероятно, делает тест на распознавание нового объекта наиболее чувствительным маркером острого и отсроченного радиационно-индуцированного повреждения мозга.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Krukowski K., Grue K., Becker M., Elizarraras E., Frias E.S., Halvorsen A., Koenig-Zanoff McK., Frattini V., Nimmagadda H., Feng X., Jones T., Nelson G., Ferguson A.R., Rosi S. The Impact of Deep Space Radiation on Cognitive Performance: From Biological Sex to Biomarkers to Countermeasures. Sci Adv. 2021;7:42:eabg6702. doi: 10.1126/sciadv.abg6702
2. Cucinotta F.A., Cacao E. Predictions of Cognitive Detriments from Galactic Cosmic Ray Exposures to Astronauts on Exploration Missions. Life Sci Space Res (Amst). 2020;25:129-135. doi: 10.1016/j.lssr.2019.10.004
3. Rosi S., Belarbi K., Ferguson R.A., Fishman K., Obenaus A., Raber J., Fike J.R. Trauma-Induced Alterations in Cognition and Arc Expression Are Reduced by Previous Exposure to ^{56}Fe Irradiation. Hippocampus. 2012;22:544-554. doi: 10.1002/hipo.20920
4. Sorokina S.S., Malkov A.E., Shubina L.V., Zaichkina S.I., Pikalov V.A., Low Dose of Carbon Ion Irradiation Induces Early Delayed Cognitive Impairments in Mice. Radiat. Environ. Biophys. 2021;60:61–71. doi: 10.1007/s00411-020-00889-0
5. Sorokina S.S., Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Shemyakov A.E., Smirnova E.H., Dyukina A.R., Malkov A.E., Balakin V.E., Pikalov V.A. The Early Delayed Effect of Accelerated Carbon Ions and Protons on the Cognitive Functions of Mice. Biol. Bull. 2020;47: 1651–1658. doi: 10.1134/S1062359020120109
6. Sorokina S.S., Pikalov V.A., Gromova D.S., Popova N.R. Cranial Irradiation of Carbon Ions Effect on the Recognition Memory in Mice. Biol. Bull. 2024;12 (In press).
7. Rola R., Sarkissian V., Obenaus A., Nelson G.A., Otsuka S., Limoli C.L., Fike J.R. High-LET Radiation Induces Inflammation and Persistent Changes in Markers of Hippocampal Neurogenesis. Radiat. Res. 2005;164;4:556–560. doi:10.1667/RR3412.1
8. Liu Y., Yan J., Sun C., Li G., Li S., Zhang L., Di C., Gan L., Wang Y., Zhou R., Si J., Zhang H. Ameliorating Mitochondrial Dysfunction Restores Carbon Ion-Induced Cognitive Deficits via Co-activation of NRF2 and PINK1 Signaling Pathway. Redox Biol. 2018;17:143–157. doi:10.1016/j.redox.2018.04.012
9. Zanni G., Deutsch H., Rivera P., Shih H.-Y., LeBlancJ., Amaral,W., Lucero, M., Redfield R., DeSalle M., Chen B., Whoolery C., Reynolds R., Yun S., Eisch A. Whole-Body ^{12}C Irradiation Transiently Decreases Mouse Hippocampal Dentate Gyrus Proliferation and Immature Neuron Number, but does not Change New Neuron Survival Rate. Int. J. Mol. Sci. 2018;19:3078. doi:10.3390/ijms19103078
10. Serrano C., Dos Santos M., Kereselidze D., Beugnies L., Lestaevel P., Poirier R., Durand C. Targeted Dorsal Dentate Gyrus or Whole Brain Irradiation in Juvenile Mice Differently Affects Spatial Memory and Adult Hippocampal Neurogenesis. Biology. 2021;10;3:192. doi:10.3390/biology10030192
11. Belyaeva A.G., Shtemberg A.S., Nosovsky A.M., Vasil'eva O.N., Gordeev Yu.V., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Krasavin E.A., Timoshenko G.N., Lapin B.A., Bazyan A.S. Effect of High-Energy Protons and ^{12}C Carbon Ions on the Cognitive Functions of Monkeys and the Content of Monoamines and their Metabolites in Peripheral Blood. Neurochemistry. 2017;34;1:1–9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской федерации (№ FFRS-2024-0019, ИТЭБ РАН).

Участие авторов. С.С. Сорокина – разработка дизайна исследования, проведение эксперимента, написание текста статьи; В.А. Пикалов – обеспечение работы и проведение сеанса облучения в ЦКП РБС У-70 (г. Протвино); Н.Р. Попова – сбор и анализ литературного материала, научное редактирование текста, научное руководство.

Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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

Financing. The article was prepared as part of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. FFRS-2024-0019, ITEB RAS).

Contribution. S.S. Sorokina – development of the research design, conducting the experiment, writing the text of the article; V.A. Pikalov – ensuring the work and conducting an irradiation session at the RBS U-70 Central Research Laboratory (Protvino); N.R. Popova – collection and analysis of literary material, scientific editing of the text, scientific guidance.

Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-21-29

А.В. Гутнов[1], О.В. Белов[2], Г.С. Качмазов[1], Т.Т. Магкоев[1], Н.Р. Попова [3], Н.Е. Пухаева [1, 2]

ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫМИ ИОНАМИ НА МЕТАБОЛИЗМ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИ И БИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ: БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[1] Северо-Осетинский государственный университет, Владикавказ
[2] Обьединенный институт ядерных исследований, Дубна
[3] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

Контактное лицо: А.В. Гутнов, e-mail: gutnov@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Провести обзор литературных данных по применению технологии тяжелоионного лучевого мутагенеза для селекции различных микроорганизмов, таких как бактерии, мицелиальные грибы, дрожжи и микроводоросли для биотехнологического применения.
Материал и методы: Собраны данные за последние 15 лет по метаболическим эффектам у мутантов, полученных облучением тяжелыми ионами, биотехнологически значимых микробиологических объектов (бактерии, грибы, водоросли).
Результаты: Обсуждаются биотехнологическая значимость, а также генетические, морфологические и прочие аспекты обнаруженных изменений мутантных микробиологических объектов. В настоящее время мутагенез, индуцированный тяжелоионным облучением с высокой линейной передачей энергии и высокой биологической эффективностью, признан в качестве нового мощного метода для создания микробных штаммов с ранее не известными свойствами. Мы полагаем, что направленная селекция с помощью тяжелоионного мутагенеза внесет большой прогрессивный вклад в моделирование промышленных штаммов-продуцентов для биотехнологии.
Заключение: Исследования, описанные в данном обзоре, позволяют предположить, что применение ионно-лучевой мутагенной технологии для микроорганизмов полезно как для фундаментальной науки, так и для прикладных исследований.

Ключевые слова: *биотехнология, микроорганизмы, метаболизм, мутагенез, облучение тяжелыми ионами*

Для цитирования: Гутнов А.В., Белов О.В., Качмазов Г.С., Магкоев Т.Т., Попова Н.Р., Пухаева Н.Е. Влияние облучения тяжелыми ионами на метаболизм технологически и биологически значимых микроорганизмов: биотехнологические перспективы применения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 21–29. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-21-29

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-21-29

A.V. Gutnov[1], O.V. Belov[2], G.S. Kachmazov[1], T.T. Magkoev[1], N.R. Popova[3], N.E. Pukhaeva [1, 2]

The Effect of Heavy Ion Irradiation on the Metabolism of Technologically and Biologically Significant Microorganisms: Biotechnological Prospects of Application

[1] North Ossetian State University, Vladikavkaz, Russia
[2] Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia
[3] Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia

Contact person: A.V. Gutnov, e-mail: gutnov@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To review the literature on the use of heavy ion beam mutagenesis for selecting various microorganisms, including bacteria, fungi, yeast, and microalgae, for biotechnological purposes.
Material and methods: Data have been collected over the past 15 years on the metabolic effects of mutants exposed to heavy ions, biotechnologically significant microbiological objects (bacteria, fungi, algae).
Results and discussion: The biotechnological and genetic significance, as well as the morphological and other aspects of the detected changes in mutant microbiological objects, are discussed. Currently, heavy ion irradiation-induced mutagenesis with high linear energy transfer and biological efficiency is recognized as a powerful new method for creating microbial strains with previously unknown properties. We believe that targeted breeding using heavy ion mutagenesis will make a significant contribution to the development of industrial producer strains for biotechnology.
Conclusion: The studies discussed in this review indicate that the use of ion beam mutagenesis for microorganisms can be beneficial for both fundamental science and applied research.

Keywords: *biotechnology, microorganisms, metabolism, mutagenesis, heavy ion irradiation*

For citation: Gutnov AV, Belov OV, Kachmazov GS, Magkoev TT, Popova NR, Pukhaeva NE. The Effect of Heavy Ion Irradiation on the Metabolism of Technologically and Biologically Significant Microorganisms: Biotechnological Prospects of Application. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):21–29. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-21-29

Введение

Техническое улучшение микроорганизмов может быть достигнуто с помощью двух основных подходов: рациональная генная инженерия и случайный мутагенез с последующим метаболическим и молекулярно-генетическим скринингом [1]. По мере накопления знаний о механизме регуляции метаболизма микроорганизмов рациональный дизайн и последующая метаболическая инженерия постепенно становятся все более важным инструментом для создания улучшенных мутантных штаммов. Тем не менее, и по сей день большинство штаммов технологически значимых микроорганизмов создаются случайным мутагенезом с последующей селекцией хитов, так как рациональная генно-метаболическая инженерия остается затруднительной, в основном из-за плохого понимания биохимических стадий и деталей регуляторных механизмов в микроорганизмах.

Мутационная селекция микроорганизмов путем изменения геномов позволяет получить стабильные микробные мутанты с желаемым фенотипом, и этот подход широко применяется в биотехнологии [2]. В природе мутации возникают путем естественного эволюционного отбора, но этот процесс в микробной популяции требует неопределенно много времени из-за низкой частоты спонтанных мутаций, что не позволяет ему стать практичным в технике осуществления направленной эволюции. Поэтому до сих пор изучались и применялись многие методы искусственного мутагенеза, направленные на повышение скорости мутаций, в основном с использованием химических или физических мутагенов. Ионизирующее излучение, включающее ионы водорода, гелия, углерода и более тяжелых заряженных частиц, уже давно используется в качестве мутагена для селекции микроорганизмов и растений [3]. В частности, пучки тяжелых ионов, одна из форм ионизирующего излучения, использовались как эффективное средство для создания новых штаммов микроорганизмов и сортов растений. Все больше данных свидетельствует о том, что тяжелые ионные пучки позволяют получить более высокую скорость мутаций и более широкий мутационный спектр в живой клетке.

Замечательной физической характеристикой ускоренных тяжелых ионов с энергией порядка МэВ/мкм является возможность плотной фокусировки высокой энергии в локализованной области вдоль трека высокоэнергетических частиц. Поэтому пучки тяжелых ионов признаны мутагенами с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ – энергия, передаваемая на единицу длины, измеряемой в кэВ/мкм). Все больше экспериментальных исследований подтверждают, что значение ЛПЭ может быть критическим фактором, влияющим на биологическую эффективность тяжелоионного мутагенеза [4]. ЛПЭ традиционных методов мутагенеза, включая γ-фотоны, рентгеновское излучение и электронные пучки, составляет обычно 0,2 и 2,0–5,0 кэВ/мкм соответственно, в то время как ЛПЭ пучка тяжелых ионов может быть существенно выше. Поглощение энергии при мутагенном воздействии тяжелыми ионами эффективно вызывает двунитевые разрывы в молекулах ДНК, которые медленно восстанавливаются или вообще не поддаются восстановлению. Эти невосстановленные и/или ошибочно восстановленные повреждения ДНК, вызванные тяжелоионным мутагенезом, по сравнению с облучением низковольтным излучением, могут играть решающую роль в наблюдаемой более высокой биологической эффективности при гибели клеток, хромосомных аберрациях и мутагенезе в живом организме [5]. Такие значительные повреждения ДНК, индуцированные тяжелоионным воздействием, полезны для получения мутантов с новыми метаболическими свойствами. Поэтому мутагенез при облучении тяжелыми ионами с высокой энергией в комбинации с использованием высокоэффективных скрининговых аналитических систем представляется мощным инструментом в селекции технологически значимых микроорганизмов и растений.

Бактерии

Клостридии и маслянокислое/бутанольное брожение

Микроорганизмы рода клостридий представляют собой грамположительную, палочковидную, спорообразующую, облигатно анаэробную бактерию [6]. Основными продуктами ферментации углеводного сырья клостридиями являются масляная кислота, н-бутанол, уксусная кислота, водород и углекислый газ, продуцируемые из различных углеводов, включая глюкозу, ксилозу, фруктозу, дисахариды, сахарозу и лактозу.

Биобутанол – биотопливо нового поколения, которое используется в качестве топлива благодаря низкому давлению паров, высокому содержанию энергии и технической схожести с бензином [7]. Масляная кислота также может быть биоконвертирована в н-бутанол под действием ферментации определенных штаммов бактерий или химически. Кроме того, биобутанол, как и другие виды биотоплива, имеет множество преимуществ, включая экономичность, возобновляемость, экологичность и углеродную нейтральность. Обычно масляная кислота производится путем оксосинтеза бутиральдегида из пропилена. Однако такой чисто химический синтез масляной кислоты не является экономически привлекательным и экологически устойчивым, поскольку сырье для него получают из ископаемого топлива.

Традиционная биотехнология маслянокислой ферментации углеводов клостридиями пока не является экономически полностью конкурентоспособной [8]. Например, выход масляной кислоты составляет всего 0,8–1,1 моль/моль из ферментированной глюкозы, пентозы, ксилозы и гексозы, а выход уксусной кислоты – всего 0,32–0,42 моль/моль. Поэтому улучшение штаммов этих бактерий путем мутагенеза и селекции играет центральную роль в коммерческом развитии этих процессов.

В исследовательском центре тяжелых ионов в Ланьчжоу было проведено облучение клеток различных штаммов *Clostridium tyrobutyricum* ATCC 25755 углеродными ионами $^{12}C^{6+}$ при различных энергиях пучка [9]. Очень ограниченная выживаемость ($e^{-3,5} \rightarrow e^{-6,5}$) была получена при облучении $^{12}C^{6+}$-ионами с энергией 114 МэВ/нуклон, дозой 20–40 Гр и 10^6–10^8 ион/импульсов. После облучения очень небольшой процент выживших особей мутантов *Clostridium tyrobutyricum* ATCC 25755 был исследован на способность к производству масляной кислоты.

Генерация масляной кислоты облученными штаммами была значительно улучшена как по концентрации конечного продукта, так и по выходу по сравнению со штаммом дикого типа. Толерантность облученных штаммов к масляной кислоте была значительно повышена, что позволило им производить больше масляной кислоты, и, как следствие, привело к полной утилизации глюкозы и синтезу более 32 г/л масляной кислоты при сходном уровне клеточной биомассы. В целом, конечная концентрация масляной кислоты увеличилась на 68 % по сравнению со штаммами дикого типа. Генетические исследования не производились.

Та же группа провела исследование влияния облучения пучком ионов углерода на устойчивость к н-бутанолу и продуктивность штамма *Clostridium acetobutylicum* [10]. Как известно, н-бутанол обладает высокой токсичностью по отношению к бактериям-продуцентам, и его ингибирующие концентрации обычно не превышают нескольких грамм н-бутанола на литр ферментируемого раствора, что сильно сдерживает техническое использование этого перспективного биотехнологического процесса. В ходе исследования шесть образцов клеточной суспензии *Clostridium acetobutylicum* были облучены дозами 30, 60, 90, 120, 150 и 200 Гр. Испытания на мутагенез при облучении проводились с помощью пучков углеродных ионов $^{12}C^{6+}$ с энергией 80 МэВ/нуклон. В биохимическом исследовании были проверены пять выживших мутантов. При этом мутант Y217 достиг уровня производства бутанола 13,67 г/л, превысив показатели штамма дикого типа ATCC 824 (9,77 г/л).

В другой работе [11] использовали *Clostridium beijerinckii* в качестве исходного штамма и объединили технологию облучения низкоэнергетическим пучком ионами азота, индукцию мутаций N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидином и модель рационального отбора для модификации штамма; в итоге они получили мутант с отличными клеточными характеристиками и значительно увеличили производство бутанола. Выход бутанола из мутантного штамма достиг 15,8 ± 0,7 г/л, что в 1,46 раза превышало выход из исходного штамма.

Лактобациллы как продуценты молочной кислоты

Ферментация углеводов при температуре выше 50 °C с использованием термофильных бактерий, таких как *Lactobacillus thermophilus* [12], является наиболее важным процессом для промышленного получения L-молочной кислоты [13]. И хотя *Lactobacillus thermophilus* коммерчески очень привлекателен для этих целей, выход L-молочной кислоты и производительность штамма все еще нуждаются в дальнейшем улучшении, чтобы соответствовать коммерческим требованиям. Для этих целей была предложена мутационная селекция высокопродуктивного штамма *Lactobacillus thermophilus* с помощью случайного мутагенеза, полученного облучением тяжелыми ионами [14]. Исходный штамм *Lactobacillus thermophilus* SRZ50, способный продуцировать L-молочную кислоту, был суспендирован в облучательном реакторе и подвергнут мутагенезу ионами углерода 80 МэВ/нуклон с ЛПЭ 40 кэВ/мкм. Дозы облучения были установлены как 75 и 100 Гр. Колонии, демонстрирующие крупные желтые ореолы на питательной среде, были собраны в качестве первичного отбора, а затем культивированы для накопления L-молочной кислоты. На основе этого скрининга были отобраны два мутанта с высокой продуктивностью L-молочной кислоты, A59 и A69, которые показали, соответственно, на 15,8 % и 16,2 % более высокую продуктивность, чем исходный штамм. Особенно мутант A69 с самым высоким выходом молочной кислоты, который может накапливать 114,2 г/л L-молочной кислоты в течение 96 ч при ферментации в реакторе.

Стрептомицеты и биосинтез авермектина

Авермектины [15] являются антибиотиками-метаболитами *Streptomyces avermitilis* [16]. Вторичные метаболиты этого вида вызывают большой интерес благодаря своей уникальной макроциклической структуре и широкой инсектицидной и антигельминтной активности (рис. 1) [17].

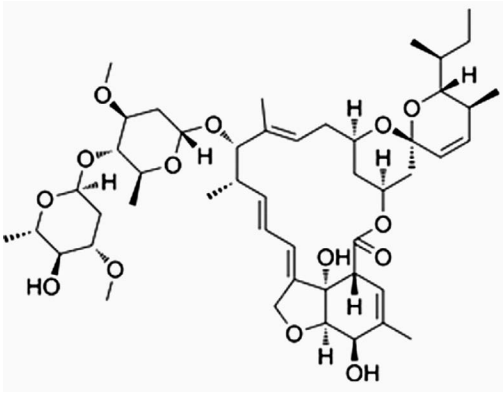


Рис. 1. Авермектин B1a
Fig. 1. Avermectin B1a

Значимость полученных мутаций, индуцированных облучением тяжелыми ионами $^{12}C^{6+}$ для производства авермектина B1a инженерными *Streptomyces avermitilis,* была продемонстрирована в работе [18]. В данном исследовании изучалось влияние облучения тяжелыми ионами на *Streptomyces avermitilis* при культивировании в биореакторах с мешалкой объемом около 10 л. После воздействия большой дозы высокоэнергетических тяжелых ионов выжившие особи могли представлять собой мутантов. Выживаемость 13,7, 8,4 и 3,4 % была определена после культивирования на среде в течение 6 сут при 28 °C. В общей сложности на 100 пластинах выросло более 1 тыс. одиночных колоний. Эти колонии явно отличались от тех, что развились из необлученных спор. Выжившие споры демонстрировали разнообразную текстуру и цвет колоний, например, плоскую соломинку, серый распаренный хлеб, белые лысые и тауповые пунцовые формы. Удельная продуктивность по авермектину B1a мутантом *Streptomyces avermitilis* 147–G58 значительно увеличилась по сравнению с исходным штаммом – с 3885 до 5446 мкг/мл, то есть примерно в 1,6 раза. Результаты показали, что доза облучения тяжелыми ионами, соответствующая оптимальному производству, составляет примерно 80 Гр при 220 МэВ/нуклон.

Стрептомицеты как продуценты эндурацидина

Эндурацидин (энрамицин), продуцируемый *Streptomyces fungicidicus* [19], является одним из основных коммерческих противопаразитарных препаратов, широко используемых в сельском хозяйстве, животноводстве и здравоохранении благодаря своей высокой безопасности, низкой токсичности, маловероятности возникновения лекарственной устойчивости, мощному бактерицидному действию на большинство грамположительных бактерий и способности стимулировать рост животных [20]. В природе *Streptomyces fungicidicus* может накапливать только низкую концентрацию эндурацидина, поэтому необходимы дальнейшие биотехнологические разработки для увеличения производства эндурацидина этим штаммом (рис. 2).

Для этого в работе [21] суспензию бактерий исходного штамма *Streptomyces fungicidicus* SG-01, способного продуцировать эндурацидин, в облучательной посуде подвергали мутагенезу ионами углерода 80 МэВ/нуклон с ЛПЭ 40 кэВ/мкм. Дозы облучения были установлены как 0, 20, 40, 60, 80 и 100 Гр. Выжившие мутанты были протестированы на способность подавлять рост *Bacillus subtilis*. Для повторного скрининга были отобраны исходный *Streptomyces fungicidicus* SG-01 и его мутанты с большой зоной ингибирования для ферментации в

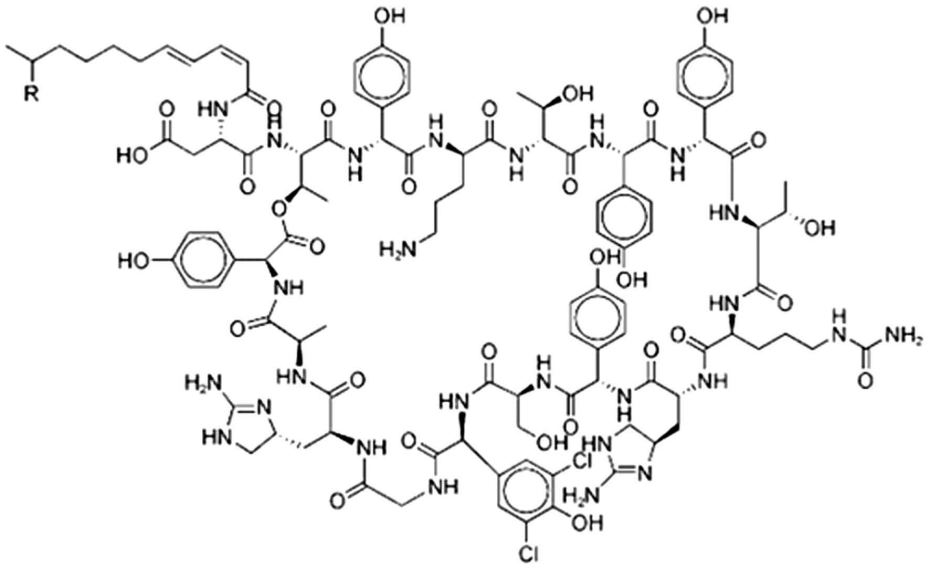


Рис. 2. Эндурацидин (энрамицин)
Fig. 2. Enduracidin (enramycin)

колбе. Всего первоначальный скрининг выявил 44 положительных мутанта с большей зоной ингибирования, которые впоследствии были протестированы на основе колбовой ферментации. В итоге 20 мутантов показали 20-процентное увеличение производства эндурацидина по сравнению с исходным штаммом. Среди них производство эндурацидина тремя мутантами (M13, M30 и M34) было значительно выше, чем у исходного штамма. В частности, мутант M30 продемонстрировал самую высокую продукцию эндурацидина, которая на 114 % превышала аналогичный показатель исходного штамма. После оптимизации культуры максимальный выход эндурацидина, полученный с помощью M30, достиг 918,5 мг/л за 10 сут, что на 34 % выше, чем в контроле.

Dietzia natronolimnaea как продуцент кантаксантина

Dietzia natronolimnaea [22] – один из важнейших бактериальных биоресурсов для высокоэффективного производства кантаксантина [23], ценного пищевого красителя и антиоксиданта (пищевая добавка E161g). Поэтому в этой области постоянно ведутся работы с целью повышения продуктивности микроорганизма (рис. 3) [24].

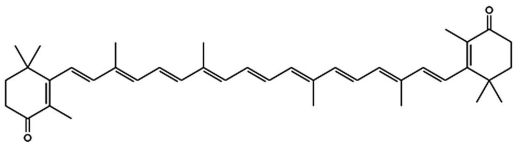


Рис. 3. Катаксантин
Fig. 3. Cataxanthin

В работе [25] было обнаружено, что облучение штамма *Dietzia natronolimnaea* svgcc 1.2736 ионами $^{12}C^{6+}$ в малолетальных дозах привело к увеличению производства кантаксантина и, следовательно, является эффективным методом улучшения штамма. Исходя из этих результатов, оптимальная доза – 0,5–4,5 Гр, ЛПЭ 80 кэВ/мкм и энергия 60 МэВ/нуклон для облучения ионами $^{12}C^{6+}$ являются идеальными для оптимального и специфического производства кантаксантина в бактерии. Наибольший выход кантаксантина (8,14 мг) был получен на оптимизированной среде, содержащей 21,5 г/л D-глюкозы, 23,5 г/л маннозы и 25 ppm Mg^{2+} в 1 л при дозе облучения 4,5 Гр.

Мицелиальные грибы

Аспергиллы как продуценты ловастатина

Ловастатин, являющийся метаболитом мицелиальных грибов, действует как конкурентный ингибитор 3-гидроксил-3-метилглутарил коэнзима А (HMG-CoA) редуктазы, которая является лимитирующим ферментом биосинтеза холестерина (рис. 4) [26].

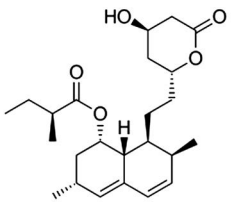


Рис. 4. Ловастатин
Fig. 4. Lovastatin

Он способен эффективно снижать уровень холестерина в плазме крови у различных видов млекопитающих, включая человека, и тем самым эффективен в терапии гиперхолестеринемии. Ловастатин может вырабатываться в качестве вторичного метаболита различными нитевидными грибами, включая *Penicillium sp.*, *Monascus ruber* и *Aspergillus terreus*. Для коммерческого производства ловастатина используется ферментация при помощи *Aspergillus terreus* [27], а повышение продуктивности этого штамма имеет важное значение для экономически оправданного процесса [28].

Для получения более продуктивных штаммов споры *Aspergillus terreus* CA99 были облучены в дозах 15, 20, 25 и 30 Гр пучками тяжелых ионов $^{12}C^{6+}$ с энергией 80 МэВ/нуклон [29]. На основании содержания ловастатина в ферментационном бульоне был отобран штамм, обозначенный как *Aspergillus terreus* Z15-7. По сравнению с исходным штаммом, содержание ловастатина в ферментационном бульоне *Aspergillus terreus* Z15-7 уве-

личилось в 4 раза (с 171,2 до 689,1 мкг/мл). Результат показывает, что облучение тяжелым ионным пучком является эффективным методом мутационной селекции производства ловастатина у *Aspergillus terreus*.

Аспергиллы как продуценты лимонной кислоты

Ферментативное получение лимонной кислоты является одной из крупнейших биотехнологических отраслей, и считается, что *Aspergillus niger* является наиболее эффективным штаммом для производства лимонной кислоты путем ферментации углеводсодержащего сырья [30]. По разным оценкам, объем лимонной кислоты, получаемой путем ферментации, составляет $1{,}7\times10^6$ т/год, однако промышленные потребности в лимонной кислоте продолжают расти [31].

В работе [32] ряд мутантов, полученных облучением ионами $^{12}C^{6+}$ были протестированы в плёночной среде. Было обнаружено, что по сравнению с родительскими штаммами производство лимонной кислоты скрининговыми штаммами H4002 и XHW3 значительно улучшилось с точки зрения конечной концентрации лимонной кислоты и производительности. Особенно для H4002, который показал самую высокую производительность в производстве лимонной кислоты с ее увеличением на 8,9 %.

Далее, для крупномасштабного промышленного производства лимонной кислоты был опробован мутант H4002 в 50-литровой биореакторной установке с хорошими техническими характеристиками, такими как способность поддержания высокого уровня растворенного кислорода. Результаты показали, что штаммом H4002 было накоплено 177,7–196,0 г/л лимонной кислоты при использовании дешевого гидролизата кукурузного шрота, содержащего исходные 200,0–235,7 г/л сахара, с производительностью 2,96–3,27 г/(л-ч). Также было обнаружено, что мутант H4002 может перерабатывать недорогую кукурузную муку в качестве сырья для эффективного производства лимонной кислоты. Эти результаты означают, что штамм H4002 обладает потенциалом высокоэффективного промышленного производства лимонной кислоты и составляет объективно высокую конкуренцию в крупнотоннажном производстве лимонной кислоты.

Аспергилла как продуцент целлюлазы

Похожее исследование было проведено также по целлюлотической активности ферментов *Aspergillus niger* [33]. Среди целлюлолитических грибов *Aspergillus niger* в основном используется для производства внеклеточных целлюлаз, включая *β*-глюкозидазу и эндоглюканазу [34]. *Aspergillus niger* производит *β*-глюкозидазы высокой активности, которая вызывает дегликозилирование субстратов с получением гентиобиозы, сильного индуктора целлюлаз. Однако низкая активность целлюлазы сдерживает промышленное использование этих ферментов [35]. Необходимо найти эффективный метод повышения активности целлюлазы *Aspergillus niger* для ее коммерческого использования.

Споры облучали ионами $^{12}C^{6+}$ с энергией 80 МэВ/нуклон на установке по изучению тяжелых ионов в Ланьчжоу (Институт современной физики). Девять групп исходных штаммов *Aspergillus niger* H11 были подготовлены и облучены дозами 0, 40, 80, 100, 120, 140, 160, 200 и 250 Гр. Пучки ионов $^{12}C^{6+}$ с энергией 80 МэВ/нуклон имели ЛПЭ 40 кэВ/мкм. Активность целлюлаз мутированных организмов, выращенных из облученных спор, была определена тестом с фильтровальной бумагой и скринингом ферментации целлюлозы на микролитровых пластинах. Семнадцать штаммов показали более высокую целлюлазную активность по сравнению с исходными штаммами. В частности, активность на фильтровальной бумаге и β-глюкозидазная активность мутанта *Aspergillus niger* H11201 увеличились на 38,74 и 63,23 % соответственно по сравнению с исходным *Aspergillus niger* H11.

Триходерма как продуцент целлюлазы

Trichoderma viride [36] – гриб, разлагающий целлюлозу, выделяет большое количество фермента целлюлазы. Соотношение β-глюкозидазы в его ферментном комплексе даже выше, чем в ферментной смеси из *Trichoderma reesei*. При этом производство целлюлолитических ферментов является ключевым фактором в гидролизе целлюлозного сырья и необходимо для того, чтобы сделать процесс экономически выгодным [37]. Эффективность индукции мутаций и отбора штаммов при использовании существующих методов остается низкой и неэффективной, требуя скрининга большой популяции для выявления реакционных мутантов, что является трудоемким и дорогостоящим.

Целью данного исследования [38] было получение высокого уровня внеклеточной целлюлазы у мутанта *Trichoderma viride,* полученного облучением электронным пучком и ионным пучком $^{12}C^{6+}$. Взвесь спор родительского штамма гриба облучали на ускорителе электронов в диапазоне доз от 100 до 1500 Гр. Затем споры отобранных мутантов облучали пучком $^{12}C^{6+}$-ионов дозами 10–250 Гр; мощности доз для этих двух пучков были подобраны таким образом, чтобы составлять примерно 4 Гр/мин. Эффекты мутаций были исследованы путем определения мест мутации генов целлюлазы при помощи метода ПЦР.

Для оценки активности фермента, выделенного из выращенных спор мутантов, в качестве субстрата для теста на осахаривание были выбраны опилки. Целлюлазы, полученные из родительского и мутантного штаммов, оценивали по эффективности биоконверсии или осахаривания. Результат показал, что родительский штамм был значительно улучшен после комбинированного мутагенеза с использованием пучков электронов и $^{12}C^{6+}$-ионов. Целлюлаза, полученная из мутанта *Trichoderma viride* CIT 626, в два раза лучше гидролизовала опилки (83 % конверсии), чем родительский штамм (42,5 % конверсии).

Дрожжи

Повышение липидной продуктивности олеогенных дрожжей Rhodotorula glutinis

Производство микробиальных масел с помощью олеогенных микроорганизмов [39], к которым относятся бактерии, дрожжи, плесени и водоросли, уже много лет является предметом как исследовательского, так и промышленного интереса. Микробиальные полиненасыщенные жирные кислоты, такие как докозагексаеновая кислота и арахидоновая кислота, очень важны в питании. Благодаря схожему с растительными маслами составу жирных кислот микробные масла в настоящее время являются потенциальным сырьем для производства биодизеля. Поэтому любое значительное увеличение выхода липидов из олеогенных штаммов открывает широкие возможности для промышленного производства.

В последнее время растет интерес к биотехнологическому применению красных олеогенных дрожжей *Rhodotorula glutinis* [40]. Этот гриб производит кароти-

ноиды (провитамины А), такие как бета-каротин и торуларгодин, которые животные не могут синтезировать самостоятельно. В дрожжах каротиноиды действуют как защитное средство от видимого света и вредных метаболических форм кислорода.

В следующей работе [41] экспоненциально растущие культуры дрожжей *Rhodotorula glutinis* AY 91015 облучали ионами углерода с энергией 80 МэВ/нуклон. Дозы облучения составляли 5, 15, 40 и 55 Гр, и были рассчитаны на основе плотности потока частиц и ЛПЭ. Выживаемость дрожжевых клеток после облучения определяли с помощью стандартного теста на образование колоний. После проведения ферментации концентрация липидов определялась с помощью сульфофосфо-ванилиновой реакции. Оценка концентрации липидов показала, что 22 колонии из 33 выделенных имеют повышенную концентрацию липидов по сравнению с контрольным образцом, т.е. уровень положительной селекции составил 66 %. Среди улучшенных 22 колоний мутант M5 с концентрацией липидов 0,60 г/л и M16 с концентрацией липидов 0,65 г/л были особенно выдающимися по сравнению с контролем с концентрацией липидов 0,34 г/л.

Повышение продуктивности спиртовых дрожжей Saccharomyces cerevisiae

Пять мутантов с высокой способностью к производству спирта были отобраны после облучения спиртовых дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* ионами углерода с энергией 100 МэВ/нуклон [42]. Эксперимент по ферментации сока сладкого сорго показал, что способность мутантного штамма T4 продуцировать спирт увеличилась на 18,6 % по сравнению с контрольным штаммом. Остаточное содержание сахара в соке также снизилось. После этого были исследованы оптимальные условия ферментации штамма T4 в соке сладкого сорго. Результаты показали, что оптимальная температура и значение pH для ферментации составляют 30 °C и 4,5 соответственно. Проверочный эксперимент проводился в 10-литровом биореакторе, и полученные данные показали, что скорость ферментации и способность производить алкоголь у штамма T4 выше, чем у контрольного штамма при тех же условиях ферментации.

Продуцирование сквалена дрожжами Pseudozyma sp

Сквален – тритерпеновый углеводород, биохимический предшественник всех стероидов в растениях и животных [43]. Он является основным компонентом поверхностных липидов человека, в частности кожного сала. Сквален находит широкое применение в пищевой, фармацевтической и медицинской промышленности [44]. В основном он используется в качестве диетической добавки, адъюванта для вакцин, увлажняющего средства, кардиопротектора, противоопухолевого агента и природного антиоксиданта. В связи с ростом спроса на сквален, а также в связи с запретом на использование сквалена, полученного из акул, возникла необходимость поиска альтернативных вариантов производства сквалена, которые были бы недорогими и устойчивыми. Микробные платформы рассматриваются как потенциальный вариант для решения этих задач. Значительный прогресс был достигнут при использовании штаммов микроорганизмов как дикого типа, так и сконструированных для повышения производительности и выхода сквалена, например, дрожжи *Pseudozyma sp.* SD301 (рис. 5) [45].

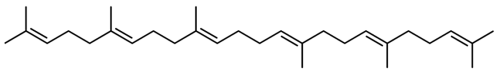


Рис. 5. Сквален
Fig. 5. Squalene

Для повышения выхода сквалена, используя олеогенный штамм *Pseudozyma sp.* SD301 в качестве исходного материала, был отобран [46] мутантный штамм с высоким выходом сквалена, полученный после облучения пучком ионов углерода $^{12}C^{6+}$. При дозе облучения пучком тяжелых ионов углерода 120 Гр был получен мутант PS120 с более высоким выходом сквалена, чем у исходного штамма. Через 3 дня культивирования выход сквалена у мутанта достиг 1,33 г/л, а масса сквалена – 41,31 мг/г. Зеленый флуоресцентный белок EGFP был использован в качестве маркера для оптимизации условий электротрансформации PS120. Результаты ферментного переваривания, электрофореза и секвенирования показали, что ген, кодирующий EGFP, может быть успешно перенесен в клетки PS120 под напряжением 900 В. Высокий уровень экспрессии белка EGFP в клетках PS120 был дополнительно подтвержден с помощью лазерного конфокального микроскопа.

Мутационная селекция дрожжей для саке

Одним из главных факторов, обуславливающих вкус фруктового саке, является присутствие яблочной кислоты, которая вырабатывается дрожжами во время брожения. Основной целью следующего исследования [47] было выделить штамм дрожжей с высокой продуктивностью яблочной кислоты путем облучения пучками тяжелых ионов.

Для этого пластины с родительским дрожжевым штаммом T-66 облучали пучками ионов Fe (790 кэВ/мкм) с дозой 500 Гр. После инкубации при 30 °C в течение 5 дней из пластин были выделены 88 мутантных штаммов дрожжей. Результаты ферментации показали, что 7 штаммов генерируют больше яблочной кислоты (726–1100 мг/л), чем исходная культура (639 мг/л).

Повышение белкового содержания в кормовых дрожжах

Содержание белка в корме является ключевым показателем для оценки качества корма. Содержание белка в кормовых дрожжевых штаммах напрямую определяет содержание белка в корме, поэтому становится ключевым моментом для получения хороших кормовых дрожжевых штаммов [48]. В данном исследовании [49] пучок тяжелых ионов $^{12}C^{6+}$ с энергией 80 МэВ/нуклон был использован для индукции у стартовых дрожжей NJ3236 (содержание белка 40,64 %) мутагенеза и последующей селекции, а штаммы-мутанты были подвергнуты скринингу и рескринингу для получения штамма 100G-2 с высоким содержанием белка. Содержание белка в штамме 100G-2 увеличилось на 10,08 % по сравнению со штаммом NJ3236. Оптимальное соотношение сред показало, что сок сладкого сорго составляет 20,95 г/л, кукурузный крутой щелок – 18,17 г/л, а сульфат магния – 1,60 г/л. При таких условиях концентрация растворимого белка достигла 1,381 мг/мл, что на 8,7 % выше, чем до оптимизации.

Микроводоросли

Nannochloropsis oceanica и производство липидсодержащей биомассы

Микроводоросли, например, Nannochloropsis oceanica [50], считаются одним из лучших видов сырья для производства биодизеля [51] благодаря своим характеристикам, таким как высокая скорость роста, высокое содержание триацилглицеринов, отсутствие конкуренции за землю с культурами, используемыми для производства продуктов питания, и рассматриваются как основное сырье для производства биодизеля в будущем. Для повышения продуктивности липидов в микроводорослях в качестве эффективного метода было предложено улучшение штаммов путем индуцированного облучением тяжелыми ионами клеточного мутагенеза и селекции мутантов.

Мутант HP-1 с высокой скоростью роста был получен из *Nannochloropsis oceanica* IMET1 путем мутагенеза с использованием тяжелого ионного облучения [52]. Энергия ионов углерода составляла 80 MeV/нуклон. Среднее значение ЛПЭ составило 31 кэВ/мкм. Клетки водорослей облучали ионами углерода с различными дозами, включая 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140 и 160 Гр. По сравнению с диким типом накопление биомассы и максимальная скорость роста HP-1 были увеличены на 19 и 6 %, а его липидная продуктивность была увеличена на 28 % – с 211 до 271 мг на литр в день. Последующий анализ показал, что фотосинтетическая эффективность HP-1 была выше, чем у дикого типа во время культивирования. Кроме того, анализ липидного состава показал, что содержание триацилглицеринов у HP-1 было на 14 % выше, а содержание полярных липидов – на 15 % ниже, чем у дикого типа.

Desmodesmus sp. и производство липидсодержащей биомассы

Похожее исследование было проведено для одноклеточной зеленой микроводоросли *Desmodesmus sp. S1* [53]. Этот дикий штамм может производить до 55 % общих липидов от сухого веса клеток в условиях высокой освещенности и ограничения по азоту. После облучения пучком тяжелых ионов $^{12}C^{6+}$ в дозах 10, 30, 60, 90 и 120 Гр и последующего скрининга полученных мутантов на 24-луночных микропланшетах было получено более 500 мутантов. Один из них, названный D90G-19, демонстрировал липидную продуктивность 0,298 грамм на литр в день, что на 20,6 % выше, чем у дикого типа предположительно благодаря улучшению максимальной квантовой эффективности (Fv/Fm) фотосинтеза.

Aurantiochytrium sp. как продуцент докозагексаеновой кислоты

Докозагексаеновая кислота (ДГК, C22:6 n-3), одна из полиненасыщенных жирных кислот класса омега-3, является незаменимой жирной кислотой в питании человека и играет важную роль в снижении заболеваемости некоторыми болезнями [54]. ДГК является не только компонентом клеточных мембран в тканях человека, таких как мозг и сетчатка глаза, но и необходима для неврологического и нейрофизиологического развития. По этим причинам ДГК добавляют в детские молочные смеси, а также в жировые добавки для взрослых. Океанические рыбы и продукты из рыбьего жира являются типичными диетическими источниками ДГК. Однако некоторые недостатки рыбьего жира, такие как содержание в нем морских загрязнителей, нежелательный рыбный привкус и окислительная нестабильность рыбьего жира, делают поиск альтернативных источников ДГК все более привлекательным. Благодаря своим лучшим характеристикам по окислительной стабильности и пищевой безопасности по сравнению с рыбьим жиром, масло микроводорослей, например, *Aurantiochytrium sp./Schizochytrium sp.* стало основным альтернативным источником для коммерческого производства ДГК [55] (рис. 6).

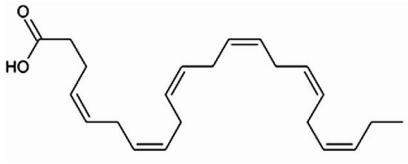


Рис. 6. Докозагексаеновая кислота
Fig. 6. Docosahexaenoic acid

В исследовании [56] в качестве исходного штамма использовался дикий тип *Aurantiochytrium sp.* CGMCC 6208, и сначала была выявлена зависимость его жизнеспособности от доз тяжелого ионного облучения, а также исследована последующая реакция ростовых характеристик и метаболизма, особенно состава жирных кислот дикого типа *Aurantiochytrium sp.* CGMCC 6208 на ингибиторы еноил-АКФ-редуктазы (триклозан и изониазид) и холодовой стресс. Наконец, на основе тяжелоионного мутагенеза и синергетического эффекта ингибиторов еноил-АКФ-редуктазы и холодового стресса был разработан протокол получения мутантов *Aurantiochytrium* sp., характеризующихся высоким выходом ДГК и стабильными показателями ферментации. Энергия ионов углерода составляла 80 МэВ/нуклон. Среднее значение ЛПЭ составило 31 кэВ/мкм. Клетки облучались ионами углерода с различными дозами, включая 40, 80, 120 Гр.

Было обнаружено, что мутанты с дозой облучения 120 Гр давали больше ДГК по сравнению с клетками, обработанными 40 Гр, 80 Гр и диким типом. В частности, по сравнению с диким типом, продуктивность и выход ДГК у мутанта T-99 увеличились на 50 % – с 0,18 до 0,27 г/л в час и на 30 % – с 21 до 27 г/л соответственно.

Euglena gracilis как олеоген

Euglena gracilis – вид микроводорослей, относящийся к одноклеточным жгутиковым протистам, привлекает большое внимание как в промышленном, так и в научном отношении благодаря недавним достижениям в массовом ее культивировании, которые позволили экономически эффективно производить пищевые и косметические продукты [57]. Кроме того, известно, что она способна производить парамилон (β-1,3-глюкан в кристаллической форме) в качестве резервного полисахарида и превращать его в эфир воска в гипоксических и анаэробных условиях – перспективное сырье для производства биодизеля и авиационного биотоплива [58]. Тем не менее, остается ряд технических проблем, которые необходимо решить до того, как это сырье появится на конкурентном рынке топлива. В следующей работе [59] после индуцирования мутации с помощью облучения пучком ионов железа в дозе 50 Гр дикого штамма был выделен стабильный, богатый липидами мутантный штамм *Euglena gracilis*, названный B1ZFeL, с содержанием липидов в среднем на 40 % больше, чем у исходного.

Заключение

В данном обзоре описано применение технологии тяжелоионного лучевого мутагенеза для селекции различных микроорганизмов, таких как бактерии, мицелиаль-

ные грибы, дрожжи и микроводоросли. Мутационная селекция – очень важная технология для расширения доступного разнообразия биологических ресурсов. Тяжелоионные пучки вызывают у микроорганизмов высоколетальные и мутагенные эффекты, малое количество мутаций в локусе и крупномасштабные геномные изменения, такие как большие вырезки, транслокации и инверсии. Исследования, описанные в данном обзоре, позволяют предположить, что применение ионно-лучевой мутагенной технологии для микроорганизмов полезно как для фундаментальной науки, так и для прикладных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Saa P.A. Rational Metabolic Pathway Prediction and Design: Computational Tools and Their Applications for Yeast Systems and Synthetic Biology. Synthetic Biology of Yeasts. Ed. Darvishi Harzevili F. Springer, Cham, 2022. P. 2-25. doi.org/10.1007/978-3-030-89680-5_1.
2. Huttanus H.M., Triola E-K.H., Velasquez-Guzman J.C., Shin S.-M., Granja-Travez RS, Singh A., Dale T., Jha R.K. Targeted Mutagenesis and High-Throughput Screening of Diversified Gene and Promoter Libraries for Isolating Gain-of-Function Mutations. Front. Bioeng. Biotechnol. 2023;11:1202388. doi: 10.3389/fbioe.2023.1202388.
3. Guo X., Ren J., Zhou X., Zhang M., Lei C., Chai R., Lu D. Strategies to Improve the Efficiency and Quality of Mutant Breeding Using Heavy-Ion Beam Irradiation. Critical Reviews in Biotechnology. 2023;44;5:735–752. doi.org/10.1080/07388551.2023.2226339.
4. Hirano T., Kazama Y., Ishii K., Ohbu S., Shirakawa Y., Abe T. Comprehensive Identification of Mutations Induced by Heavy-Ion Beam Irradiation in Arabidopsis Thaliana. The Plant Journal. 2015; 82;1:93-104. doi.org/10.1111/tpj.12793.
5. Aroumougame A., David J. Chen. Mechanism of Cluster DNA Damage Repair in Response to High-Atomic Number and Energy Particles Radiation. Mutation Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2011;711;1–2:87-99. doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.11.002.
6. Du Y., Zou W., Zhang K., Ye G., Yang J. Advances and Applications of Clostridium Co-culture Systems in Biotechnology. Front. Microbiol. 2020;11:560223. doi:10.3389/fmicb.2020.560223.
7. Yuchen Liu, Yan Yuan, Ganesan Ramya, Shiv Mohan Singh, Nguyen Thuy Lan Chi, Arivalagan Pugazhendhi, Changlei Xia, Thangavel Mathimani. A Review on the Promising Fuel of the Future – Biobutanol; the Hindrances and Future Perspectives. Fuel. 2022;327:125166. doi.org/10.1016/j.fuel.2022.125166.
8. Cansu Birgen, Peter Dürre, Heinz A. Preisig, Alexander Wentzel. Butanol Production from Lignocellulosic Biomass: Revisiting Fermentation Performance Indicators with Exploratory Data Analysis. Biotechnol Biofuels. 2019;12:167. doi.org/10.1186/s13068-019-1508-6.
9. Zhou X., Lu X.H., Li X.H., et al. Radiation Induces Acid Tolerance of Clostridium Tyrobutyricum and Enhances Bioproduction of Butyric Acid through a Metabolic Switch. Biotechnol Biofuels. 2014;7:22. doi.org/10.1186/1754-6834-7-22.
10. Gao Y., Zhang M., Zhou X., Guo X., Lei C., Li W., Lu D. Effects of Carbon Ion Beam Irradiation on Butanol Tolerance and Production of Clostridium Acetobutylicum. Front. Microbiol. 2020;11:602774. doi: 10.3389/fmicb.2020.602774.
11. Li H.G., Luo W., Gu Q.Y., Wang Q., Hu W.-J., Yu X.B. Acetone, Butanol and Ethanol Production from Cane Molasses Using Clostridium Beijerinckii Mutant Obtained by Combined Low-Energy Ion Beam Implantation and N-Methyl-N-Nitro-N-Nitrosoguanidine Induction. Bioresource. Technol. 2013;137:254–260. doi: 10.1016/j.biortech.2013.03.084.
12. Jinshui Zheng, Stijn Wittouck, Elisa Salvetti, Charles M.A.P. Franz, Hugh M.B. Harris, Paola Mattarelli, Paul W. O'Toole, Bruno Pot, Peter Vandamme, Jens Walter, Koichi Watanabe, Sander Wuyts, Giovanna E. Felis, Michael G. Gänzl, Sarah Lebeer. A Taxonomic Note on the Genus Lactobacillus: Description of 23 Novel Genera, Emended Description of the Genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and Union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2020;70;4:2782–2858. doi.org/10.1099/ijsem.0.004107.
13. Ashfaq Ahmad, Fawzi Banat, Hanifa Taher. A Review on the Lactic acid Fermentation from Low-Cost Renewable Materials: Recent Developments and Challenges. Environmental Technology & Innovation. 2020;20:101138. doi.org/10.1016/j.eti.2020.101138.
14. Jiang A.L., Hu W., Li W.-J., Liu L., Tian X.-J., Liu J., Wang S.-Y., Lu D., Chen J.-H. Enhanced Production of L-Lactic Acid by Lactobacillus Thermophilus SRZ50 Mutant Generated by High-Linear Energy Transfer Heavy Ion Mutagenesis. Eng. Life Sci. 2018;18:626-634. doi.org/10.1002/elsc.201800052.
15. Cerna-Chávez E., Rodríguez-Rodríguez J.F., García-Conde K.B., Ochoa-Fuentes Y.M. Potential of Streptomyces Avermitilis: a Review on Avermectin Production and Its Biocidal Effect. Metabolites. 2024;14:374. doi.org/10.3390/metabo14070374.
16. Seung Bum Kim, Michael Goodfellow. Streptomyces Avermitilis Sp. Nov., Nom. Rev., a Taxonomic Home for the Avermectin-Producing Streptomycetes. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2002;52:2011–2014. https://doi.org/10.1099/00207713-52-6-2011.
17. El-Saber Batiha G., Alqahtani A., Ilesanmi O.B., Saati A.A., El-Mleeh A., Hetta H.F., Magdy Beshbishy A. Avermectin Derivatives, Pharmacokinetics, Therapeutic and Toxic Dosages, Mechanism of Action, and Their Biological Effects. Pharmaceuticals. 2020;13:196. doi.org/10.3390/ph13080196.
18. Wang, Shu-Yang, Bo, Yong-Heng, Zhou, Xiang, Chen, Ji-Hong, Li, Wen-Jian, Liang, Jian-Ping, Xiao, Guo-Qing, Wang, Yu-Chen, Liu, Jing, Hu, Wei, Jiang, Bo-Ling. Significance of Heavy-Ion Beam Irradiation-Induced Avermectin B1a Production by Engineered Streptomyces Avermitilis. BioMed Research International. 2017;5373262:13. doi.org/10.1155/2017/5373262.
19. Alam K., Mazumder A., Sikdar S., Zhao Y.M., Hao J., Song C., Wang Y., Sarkar R., Islam S., Zhang Y., Li A. Streptomyces: the Biofactory of Secondary Metabolites. Front. Microbiol. 2022;13:968053. https://doi.org/10.3389%2Ffmicb.2022.968053.
20. Fang Xiao, Tiyanont Kittichoat, Zhang Yi, Wanner Jutta, Boger Dale, Walker Suzanne. The Mechanism of Action of Ramoplanin and Enduracidin. Mol. BioSyst. 2006;2;1:69-76. doi.org/10.1039/B515328J.
21. Lu Liu, Wei Hu, Wen-jian Li, Shu-yang Wang, Dong Lu, Xue-jiao Tian, Yan-qin Mao, Jing Liu, Ji-hong Chen. Heavy-Ion Mutagenesis Significantly Enhances Enduracidin Production by Streptomyces Fungicidicus. Eng. Life Sci. 2019;19:112–120. doi.org/10.1002/elsc.201800109.
22. Gharibzahedi S.M.T., Razavi S.H., Mousavi S.M. Characterization of Bacteria of the Genus Dietzia: an Updated Review. Ann. Microbiol. 2014;64:1–11. doi.org/10.1007/s13213-013-0603-3.
23. Esatbeyoglu T., Rimbach G. Canthaxanthin: from Molecule to Function. Mol. Nutr. Food Res. 2017;61;6. doi.org/10.1002/mnfr.201600469.
24. Faramarz Khodaiyan, Seyed Hadi Razavi, Seyed Mohammad Mousavi. Optimization of Canthaxanthin Production by Dietzia Natronolimnaea HS-1 from Cheese whey Using Statistical Experimental Methods. Biochemical Engineering Journal. 2008;40;3:415-422. doi.org/10.1016/j.bej.2008.01.016.
25. Zhou X., Xie J.R., Tao L., et al. The Effect of Microdosimetric $^{12}C^{6+}$ Heavy Ion Irradiation and Mg^{2+} on Canthaxanthin Production in a Novel Strain of Dietzia Natronolimnaea. BMC Microbiol. 2013;13:213. doi.org/10.1186/1471-2180-13-213.
26. Tobert J. Lovastatin and Beyond: the History of the HMG-CoA Reductase Inhibitors. Nat. Rev. Drug. Discov. 2003;2:517–526. doi.org/10.1038/nrd1112.
27. Lass-Flörl C., Dietl A., Kontoyiannis D.P., Brock M. Aspergillus Terreus Species Complex. Clin. Microbiol. Rev. 2021;34:e00311-20. doi.org/10.1128/CMR.00311-20
28. Goswami S., Vidyarthi A.S., Bhunia B., Mandal T. A Review on Lovastatin and its Production. J. Biochem. Tech. 2012;4;1:581-587.
29. Li S.W., Li M., Song H.P., et al. Induction of a High-Yield Lovastatin Mutant of Aspergillus Terreus by $^{12}C^{6+}$ Heavy-Ion Beam Irradiation and the Influence of Culture Conditions on Lovastatin Production Under Submerged Fermentation. Appl. Biochem. Biotechnol. 2011;165:913–925. doi.org/10.1007/s12010-011-9308-x.
30. Behera B.C. Citric Acid from Aspergillus Niger: a Comprehensive Overview. Critical Reviews in Microbiology. 2020;46;6:727–749. doi.org/10.1080/1040841X.2020.1828815.
31. Marin Berovic, Matic Legisa. Citric Acid Production. Biotechnology Annual Review. 2007;13:303-343. doi.org/10.1016/S1387-2656(07)13011-8.
32. Hu W., Liu J., Chen Jh., et al. A Mutation of Aspergillus Niger for Hyper-Production of Citric Acid from Corn Meal Hydrolysate in a Bioreactor. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2014;15:1006–1010. doi.org/10.1631/jzus.B1400132.
33. Jiang B.L., Wang S.Y., Wang Y.C., et al. A High-Throughput Screening Method for Breeding Aspergillus Niger with $^{12}C^{6+}$ Ion Beam-Improved Cellulase. Nucl Sci Tech. 2017;28:1. doi.org/10.1007/s41365-016-0157-8.
34. Xiaoyu Ma, Ming Gao, Yuan Li, Qunhui Wang, Xiaohong Sun. Production of Cellulase by Aspergillus Niger through Fermentation of Spent Mushroom Substance: Glucose Inhibition and Elimination Approaches. Process Biochemistry. 2022;122;2:26-35. doi.org/10.1016/j.procbio.2022.09.029.

35. Rahul Ranjan, Rohit Rai, Smruti B. Bhatt, Prodyut Dhar. Technological Road Map of Cellulase: a Comprehensive Outlook to Structural, Computational, and Industrial Applications. Biochemical Engineering Journal. 2023;198:109020. doi.org/10.1016/j.bej.2023.109020.
36. Yao X., Guo H., Zhang K., Zhao M., Ruan J., Chen J. Trichoderma and its Role in Biological Control of Plant Fungal and Nematode Disease. Front. Microbiol. 2023*;*14:1160551. doi.org/10.3389%2Ffmicb.2023.1160551.
37. Zheng Zhang, Jing Xing, Xuezhi Li, Xianqin Lu, Guodong Liu, Yinbo Qu, Jian Zhao. Review of Research Progress on the Production of Cellulase from Filamentous Fungi. International Journal of Biological Macromolecules. 2024;277;4:134539. doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134539.
38. Li Z., Chen X., Li Z., et al. Strain Improvement of Trichoderma Viride for Increased Cellulase Production by Irradiation of Electron and $^{12}C^{6+}$-Ion Beams. Biotechnol Lett**.** 2016;38:983–989. doi.org/10.1007/s10529-016-2066-7.
39. Patel A., Karageorgou D., Rova E., Katapodis P., Rova U., Christakopoulos P., Matsakas L. An Overview of Potential Oleaginous Microorganisms and their Role in Biodiesel and Omega-3 Fatty Acid-Based Industries. Microorganisms. 2020;8:434. doi.org/10.3390/microorganisms8030434
40. Kot A.M., Błażejak S., Kurcz A., Gientka I., Kieliszek M. Rhodotorula Glutinis – Potential Source of Lipids, Carotenoids, and Enzymes for Use in Industries. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2016;100:6103–6117. https://doi.org/10.1007/s00253-016-7611-8.
41. Wang J., Li R., Lu D., et al. A Quick Isolation Method for Mutants with High Lipid Yield in Oleaginous Yeast. World J. Microbiol. Biotechnol. 2009;25:921–925. doi.org/10.1007/s11274-009-9960-2.
42. Yan Ya-ping, Wang Ju-fang, Lu Dong, Dong Xi-cun, Gao Feng, Ma Liang, Li Wen-jian. Study on Yeast Mutant with High Alcohol Yield Fermented in Sweet Sorghum Juice Using Carbon Ion Irradiation. Nuclear Physics Review. 2009;26;3:269-273. doi:10.11804/NuclPhysRev.26.03.269.
43. José M. Lou-Bonafonte, Roberto Martínez-Beamonte, Teresa Sanclemente, Joaquín C. Surra, Luis V. Herrera-Marcos, Javier Sanchez-Marco, Carmen Arnal, Jesús Osada. Current Insights into the Biological Action of Squalene. Mol. Nutr. Food Res. 2018;62;15:e1800136. doi.org/10.1002/mnfr.201800136.
44. Spanova M., Daum G. Squalene – Biochemistry, Molecular Biology, Process Biotechnology, and Applications. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2011;113:1299-1320. doi.org/10.1002/ejlt.201100203.
45. João Paulo Telles, Victoria Stadler Tasca Ribeiro, Letícia Kraft, Felipe Francisco Tuon. Pseudozyma spp. Human Infections: a Systematic Review. Medical Mycology. 2021;59;1:1–6. doi.org/10.1093/mmy/myaa025.
46. Xiao Yan, Wang Lu, Wang Sen, Cong Peihu, Lu Dong, Feng Yingang, Cui Qiu, Song Xiaojin. Mutation and Selection of High Squalene Production Yeast Pseudozyma sp. Induced by Carbon-Ions Beam Irradiation and its Electrotransformation. South China Fisheries Science. 2022;18;2:98-104. doi:10.12131/20210294.
47. Baisho K., Tomioka H., Furuki Y., Hayashi Y., Abe T. Mutation Breeding of Sake Yeast Using Heavy-Ion-Beam Irradiation. Riken Accel. Prog. Rep. 2019;53:202.
48. Pieter De Brabander, Evelien Uitterhaegen, Tom Delmulle, Karel De Winter, Wim Soetaert. Challenges and Progress Towards Industrial Recombinant Protein Production in Yeasts: a Review. Biotechnology Advances. 2023;64:108121. doi.org/10.1016/j.biotechadv.2023.108121.
49. Liang Ma, Zeya Du, Xiang Zhou, Jihong Chen. Screening and Breeding of High Yield Strain of Protein Feed Yeast and Optimization of its Fermentation Process. Nuclear Physics Review. 2022;39;4:512-518. doi: 10.11804/NuclPhysRev.39.2022063.
50. Ye Y., Liu M., Yu L., Sun H., Liu J. Nannochloropsis as an Emerging Algal Chassis for Light-Driven Synthesis of Lipids and High-Value Products. Mar. Drugs. 2024;22:54. doi.org/10.3390/md22020054.
51. Zhang S., Zhang L., Xu G., Li F., Li X. A Review on Biodiesel Production from Microalgae: Influencing Parameters and Recent Advanced Technologies. Front. Microbiol. 2022;13:970028. doi.org/10.3389%2Ffmicb.2022.970028.
52. Yubin Ma, Zhiyao Wang, Ming Zhu, Changjiang Yu, Yingping Cao, Dongyuan Zhang, Gongke Zhou. Increased Lipid Productivity and TAG Content in Nannochloropsis by Heavy-Ion Irradiation Mutagenesis. Bioresource Technology. 2013;136:360-367. doi.org/10.1016/j.biortech.2013.03.020
53. Hu G., Fan Y., Zhang L., Yuan C., Wang J., Li W., et al. Enhanced Lipid Productivity and Photosynthesis Efficiency in a Desmodesmus sp. Mutant Induced by Heavy Carbon Ions. PLoS ONE. 2013;8;4:e60700. doi.org/10.1371/journal.pone.0060700.
54. Li J., Pora B.L.R., Dong K., Hasjim J. Health Benefits of Docosahexaenoic Acid and its Bioavailability: a Review. Food Sci. Nutr. 2021;9:5229–5243. doi.org/10.1002/fsn3.2299.
55. Munish Puri, Adarsha Gupta, Shweta Sahni. Schizochytrium sp. Trends in Microbiology. 2023;31;8:872-873. doi.org/10.1016/j.tim.2023.01.010.
56. Yu-rong Cheng, Zhi-jie Sun, Gu-zhen Cui, Xiaojin Song, Qiu Cui. A New Strategy for Strain Improvement of Aurantiochytrium sp. Based on Heavy-Ions Mutagenesis and Synergistic Effects of Cold Stress and Inhibitors of Enoyl-ACP Reductase. Enzyme and Microbial Technology. 2016;93–94:182-190. doi.org/10.1016/j.enzmictec.2016.08.019
57. Gissibl A., Sun A., Care A., Nevalainen H., Sunna A. Bioproducts from Euglena Gracilis: Synthesis and Applications. Front. Bioeng. Biotechnol. 2019;7:108. doi.org/10.3389/fbioe.2019.00108.
58. Frédérica Feuzing, Jean Pierre Mbakidi, Luc Marchal, Sandrine Bouquillon, Eric Leroy. A Review of Paramylon Processing Routes from Microalga Biomass to Non-Derivatized and Chemically Modified Products. Carbohydrate Polymers. 2022;288:119181. doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119181
59. Yamada K., Suzuki H., Takeuchi T., et al. Efficient Selective Breeding of Live Oil-Rich Euglena Gracilis with Fluorescence-Activated Cell Sorting. Sci. Rep. 2016;6:26327. doi.org/10.1038/srep26327.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для коллаборации ARIADNA комплекса NICA (FEFN-2024-0002, FFRS-2024-0019 и FEFN-2024-0006).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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

Financing. The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the ARIADNA collaboration of the NICA complex (FEFN-2024-0002, FFRS-2024-0019 and FEFN-2024-0006).

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

Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-30-38

Е.И. Маткевич, А.Н. Башков, О.В. Паринов, А.С. Самойлов

КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ВОЗМОЖНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЙ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ

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

Контактное лицо: Елена Ивановна Маткевич, e-mail: ei.matkevich@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Проанализировать частоту и структуру исследований при компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна за 2020–2023 гг. по основным анатомическим зонам, оценить возможность снижения лучевой нагрузки при проведении КТ.

Материал и методы: Проанализированы количество и структура КТ- и МРТ-исследований за 2020–2023 гг., проведенных в многопрофильном лечебном учреждении. За указанный промежуток было выполнено всего 62340 КТ-исследований, которые проводились на трех мультисрезовых компьютерных томографах и 29942 МРТ исследований, выполненных на четырех высокопольных магнитно-резонансных томографах. Основными областями исследований согласно форме № 30, утвержденной приказом Росстата от 25 декабря 2023 г. № 681, являются голова, шея, органы грудной клетки (ОГК), сердце и сосуды, органы брюшной полости (ОБП), забрюшинного пространства (ЗБП), органы малого таза (ОМТ), позвоночник и спинной мозг, кости, мягкие ткани (МТ) и молочные железы (МЖ). Оценивалось количество исследований по данным областям без и с применением внутривенного контрастирования.

Результаты: Установлено увеличение общего количества КТ-исследований в 1,2 раза в 2023 г. по сравнению с 2020 г., а общего количества МРТ-исследований – в 1,5 раза. При этом в 2023 г. количество КТ-исследований в 2,2 раза превышало количество МРТ-исследований. В структуре КТ-исследований за весь период с 2020 по 2023 г. основная доля приходилась на ОБП и ЗБП (35,2–53,2 %) и ОГК (33,4–42,9 %), в структуре МРТ в тот же период преобладали исследования головы (28,9–36,6 %), костей и МТ (14,3–21,1 %), позвоночника (20,1–27,5 %).

При оценке соотношения частоты КТ и МРТ установлено значимое преобладание КТ над МРТ для ОБП и ЗБП (в 2023 г. в 7,5 раза). По областям голова, шея, ОМТ, позвоночник, кости и МТ, установлено преобладание числа МРТ-исследований над КТ от 1,1 до 13,9 раз.

Заключение: За период 2020–2023 гг. в многопрофильной клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна зарегистрирован рост количества КТ- и МРТ-исследований с превышением в 2023 г. количества КТ-исследований над количеством МРТ-исследований в 2,2 раза, что согласуется с данными Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.». Область исследования ОБП и ЗБП может рассматриваться в качестве основного потенциала увеличения доли МРТ-исследований после дополнительной оценки оптимизации показаний в целях снижения лучевой нагрузки на пациентов.

Ключевые слова: *многопрофильная клиника, лучевая диагностика, КТ, МРТ, количество исследований, структура исследований*

Для цитирования: Маткевич Е.И., Башков А.Н., Паринов О.В., Самойлов А.С. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностической практике. Возможность оптимизации исследований с целью снижения лучевой нагрузки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 30–38. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-30-38

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-30-38

E.I. Matkevich, A.N. Bashkov, O.V. Parinov, A.S. Samoylov

CT and MRI in Diagnostic Practice at the A.I. Burnazyan Federal Medical Biological Center: Opportunities for Optimizing Studies to Reduce Radiation Exposure

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

Contact person: E.I. Matkevich, e-mail: ei.matkevich@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To analyze the frequency and structure of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) studies at the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center from 2020 to 2023 by major anatomical regions, to assess the potential for reducing radiation exposure in CT.

Material and methods: The number and structure of CT and MRI studies performed at a multidisciplinary medical institution from 2020 to 2023 were analyzed. During this period, a total of 62,340 CT studies were conducted on three multispiral CT scanners, and 29,942 MRI studies were conducted on four high-field MRI scanners. The primary areas of study, as per form No. 30 approved by Rosstat Order No. 681 dated December 25, 2023, include the head, neck, chest, heart and blood vessels, abdominal cavity, retroperitoneal space, pelvis, spine and spinal cord, bones, soft tissues and mammary glands. The number of studies in these areas, both with and without administration of intravenous contrast, was evaluated.

Results: An increase of 1.2 times in the total number of CT studies and 1.5 times in the total number of MRI studies was established in 2023 compared to 2020. At the same time, in 2023, the number of CT studies was 2.2 times higher than the number of MRI studies. In the structure of CT studies for the entire period from 2020 to 2023, the main share fell on the abdominal and retroperitoneal space (35.2–53. %) and chest (33.4–42.9 %), in the structure of MRI during this period, head studies prevailed (28.9–36.6 %), bones and MT (14.3–21.1 %), and spine

(20.1–27.5 %). When assessing the ratio of CT and MRI frequencies, a significant predominance of CT over MRI was established for the abdominal and retroperitoneal space (in 2023 – 7.5 times). In the areas of head, neck, pelvis, spine, bones and MT, the prevalence of MRI studies over CT was found to be from 1.1 to 13.9 times.
Conclusion: A growth in the number of CT and MRI studies was recorded at the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center during the period from 2020 to 2023 in 2 time, which aligns with the data from the State Report "On the State of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population in the Russian Federation in 2022". The area of abdominal and retroperitoneal space studies can be considered as the primary potential for increasing the share of MRI studies, following an additional assessment of indication optimization, to reduce patient radiation exposure.

Keywords: *multidisciplinary clinic, radiology diagnostics, CT, MRI, number of studies, research structure*

For citation: Matkevich EI, Bashkov AN, Parinov OV, Samoylov AS. CT and MRI in Diagnostic Practice at the A.I. Burnazyan Federal Medical Biological Center: Opportunities for Optimizing Studies to Reduce Radiation Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):30–38. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-30-38

Введение

В последние годы роль лучевой диагностики в здравоохранении значительно возросла, что связано как с увеличением числа пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, злокачественными новообразованиями, так и с внедрением новых технологий. Лучевая диагностика стала одним из ведущих методов для выявления, мониторинга и оценки тяжести большого числа заболеваний [1]. Количество рентгендиагностических процедур за последние 10 лет выросло более чем на 30 млн и составило 282,9 млн в 2022 г. [2, 3]. Это отражает и общемировую тенденцию, например, в Китае с 2003 до 2023 гг. количество КТ-томографов увеличилось в 5 раз [4].

В связи с этим меняется структура коллективных доз облучения населения. Так, в России в 2022 г. доля эффективных доз облучения населения от медицинских источников составила 22,22 % [2], в то время как в 2016 г. она составляла 12,84 % [5] (рис. 1).

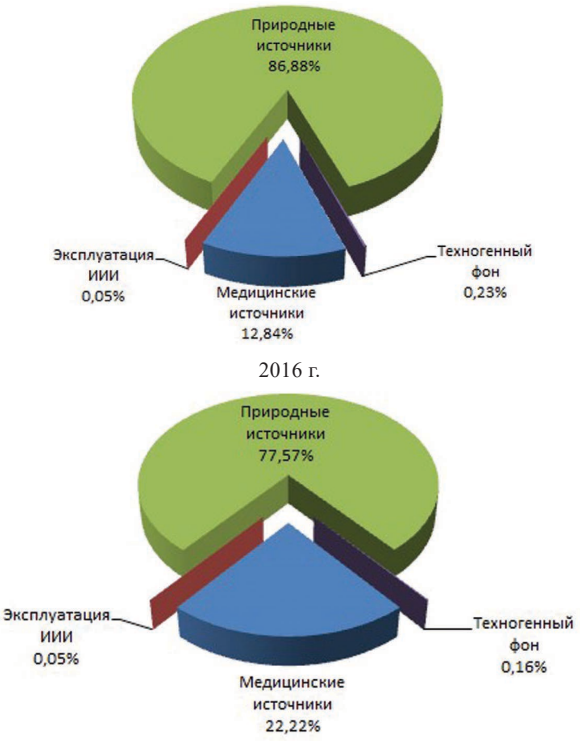


Рис. 1. Структура годовых коллективных эффективных доз облучения населения Российской Федерации

Fig.1. Structure of annual collective effective radiation doses to the population of the Russian Federation

Количество проведенных процедур КТ в 2022 г. по разным субъектам Российской федерации варьирует от 1168 тыс. в Санкт-Петербурге до 8922 тыс. в Башкирии, в Москве – 3517 тыс. [2].

Увеличение числа КТ-исследований требует внимания к аспектам радиационной безопасности. В 2022 г. средняя годовая эффективная доза облучения населения Российской Федерации составила 4,00 мЗв, из которых 0,89 мЗв пришлось на долю медицинского облучения [2], при этом коллективная доза с 2016 г. к 2022 г возросла с 73,8 тыс. чел.-Зв до 123,1 тыс. чел.-Зв. Вклад КТ в коллективную дозу облучения населения за последние десять лет увеличился более чем в два раза – в 2012 г. составлял 30 %, а в 2022 г. – 74 % (рис. 2). Таким образом, увеличение составило 90,8 тыс. чел.-Зв.

Выбранный период (2020–2023 гг.) охватывает как пик пандемии новой короновирусной инфекции, так и восстановление системы здравоохранения после завершения пандемии, что позволяет оценить изменения в структуре и объеме лучевых исследований. В 2022 г. в связи завершением эпидемии произошло снижение средних доз медицинского облучения при КТ по сравнению с 2021 г., но при этом дозы соответствуют общей косо-восходящей тенденции. В 13 субъектах РФ годовые эффективные дозы медицинского облучения в среднем на одного жителя превысили 1 мЗв, но дозы облучения пациентов при одном КТ значительно выше (от 2 до 45 мЗв за одно исследование) [2].

По результатам анализа состояния службы лучевой диагностики Минздрава РФ за 2014–2019 гг. в целом в структуре лучевых исследований КТ занимает второе место с долей 3,1 % от общего количества исследований, а МРТ – третье место с долей 0,8 % (рис. 3) [6].

В настоящее время в общем объеме лучевых исследований количество МРТ продолжает увеличиваться, несмотря на высокую стоимость метода. В России число проведенных МРТ исследований с 2014 по 2019 гг. возросло на 47,7 % и составляло в 2019 г. 2,9 млн, что можно связать с увеличением количества МРТ отделений на 3,5 % [7]. В целом в мире наблюдается рост МРТ-исследований и единиц оборудования, в то же время значительно увеличилось и соотношение количества сканеров к числу обследований [8]. Например, в Северной Корее количество МРТ-исследований на 1 тыс. человек за период 2011–2020 гг. возросло с 23,3 до 71,7 [8].

В последние годы увеличению на одно КТ-обследование в выбранной популяции в течение года соответствовало увеличение на 0,5 МРТ-обследований, что обусловлено технологическим развитием и совершенствованием протоколов МРТ-диагностики [9].

Объективный стандарт по количеству и соотношению КТ- и МРТ-исследований в рамках лечебного учреждения отсутствует, при этом подразумевается важность

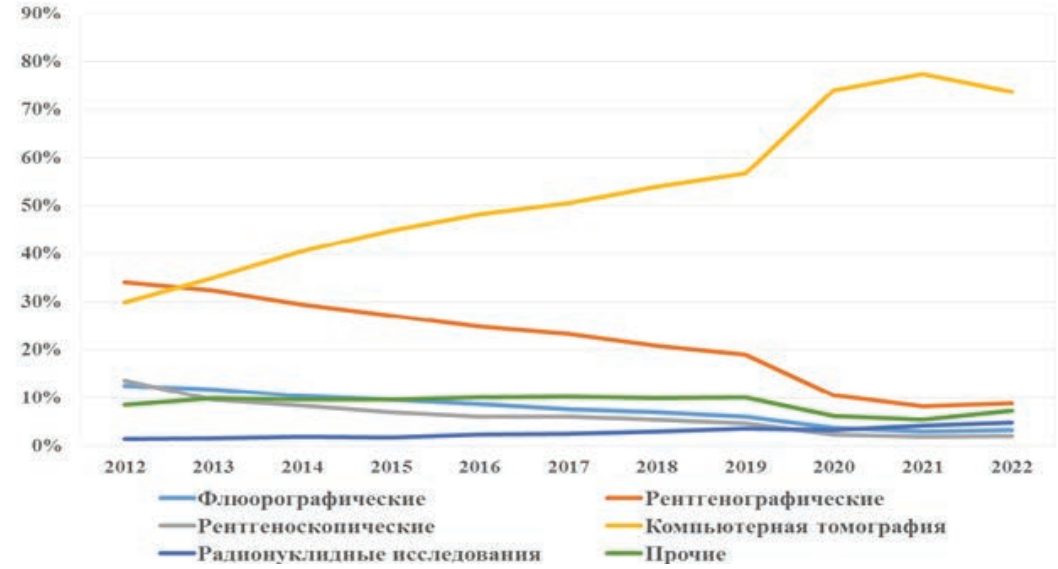


Рис. 2. Динамика вклада основных видов рентгенорадиологических исследований в коллективную дозу медицинского облучения в период 2012–2022 гг., %

Fig. 2. Dynamics of the contribution of major types of x-ray and radiological studies to the collective medical radiation dose from 2012 to 2022, %

Рис. 3. Структура исследований лучевой диагностики в Российской Федерации, 2019 г., %

Fig. 3. Structure of radiological diagnostic studies in the Russian Federation, 2019, %

их непрерывной оценки. Последняя необходима для эффективного использования оборудования, снижения лучевой нагрузки, для лучшего распределения профессиональных, технологических и экономических ресурсов. Этим определяется актуальность данного исследования.

Цель исследования – проанализировать частоту и структуру исследований при компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна за 2020–2023 гг. по основным анатомическим зонам, оценить возможность снижения лучевой нагрузки при проведении КТ.

Материал и методы

В рамках работы проводился анализ данных медицинской статистики по КТ- и МРТ-исследованиям, проведенным в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в период 2020–2023 гг. При этом под КТ-исследованием подразумевается полный цикл обследования определенного органа (части тела) пациента, который может включать несколько процедур (сканирований) [10].

В табл. 1 представлены количественные данные по КТ-исследованиям за 2020–2023 гг.

Таблица 1

Количество процедур и пациентов при КТ-исследованиях за 2020-2023 гг.

Number of procedures and patients in CT examinations for 2020-2023

Календарный год	2020	2021	2022	2023
Количество процедур	13 806	18 573	20 209	24 022
Количество обследованных пациентов	9688	15966	11434	12513

МРТ-исследование одной анатомической области соответствует одной процедуре, общее количество МРТ-исследований соответствует общему количеству пациентов (табл. 2) [11].

Таблица 2

Количество МРТ-исследований за 2020–2023 гг.

Number of MRI examinations for 2020–2023

Календарный год	2020	2021	2022	2023
Количество исследований	5589	7667	8082	8604

Была проведена оценка количества исследований без внутривенного контрастирования (нативных) и с внутривенным контрастированием, а также представлена их структура по основным анатомическим областям. Нативные КТ-исследования обозначались как однофазные исследования (ОФ). Многофазные исследования (МФ) с применением внутривенного контрастирования проводились в несколько процедур и в зависимости от клинической задачи могли содержать до четырех сканирований. Все исследования распределены согласно форме № 30, утвержденной приказом Росстата от 25 декабря

2023 г. № 681, на следующие анатомические области: голова, шея, органы грудной клетки (ОГК), сердце и сосуды, органы брюшной полости (ОБП), забрюшинного пространства (ЗБП), органы малого таза (ОМТ), позвоночник и спинной мозг, кости, мягкие ткани (МТ) и молочные железы (МЖ) [11].

В табл. 3, 4 представлена основная информация по КТ- и МРТ-сканерам, а также параметрам использованных протоколов.

Таблица 3

Характеристика КТ-сканеров и параметры использованных протоколов

Key parameters of the CT scans and study protocols

Параметры	КТ-сканеры		
	Toshiba Aquilion	Philips Ingenuity	Canon Aquilion One
Количество рядов детекторов	64	128	320
Год установки	2008	2013	2020
Коллимация	автоматическая	автоматическая	автоматическая
Питч	0,641–1,5		
Время ротации трубки, с	0,5	0,5	0,5
Напряжение, кВ	120	120	120
Толщина среза, мм	1	1	1
Сила тока на трубке, мАс	автоматическая модуляция	автоматическая модуляция	автоматическая модуляция

Таблица 4

Характеристика МРТ-сканеров и использованных протоколов

Key parameters of the MRI scans and study protocols

Параметры	МРТ-сканеры			
	Siemens Magnetom Symphony	Siemens Magnetom Espree	Siemens Magnetom Solo	GE Signa Architect
Напряженность магнитного поля, Тл	1,5	1,5	1,5	3
Год установки	2003	2008	2023	2022
Режимы сканирования	T_1, T_2, DWI/ADC, FLAIR, SWI (SWAN), PD, STIR, TIRM			

Статистическая обработка данных проводилась с помощью электронных таблиц редактора Excel Microsoft Office-10 и пакета программ STATISTICA v.10.0.

Результаты и обсуждение

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна за 2020–2023 гг. было выполнено всего 62340 КТ-исследований, включающих 76610 КТ-процедур, и 29942 МРТ-исследований (29942 процедуры).

В результате анализа установлено увеличение общего количества КТ-процедур с 2020 к 2023 г. с 13806 до 24022 (рис. 4), прирост количества КТ-процедур в 2021, 2022 и 2023 гг. относительно 2020 г. составил 35, 46 и 74 % соответственно.

При анализе количества МРТ исследований было установлено ежегодное увеличение с 5589 в 2020 г. до 8604 в 2023 г., ежегодный прирост в 2021, 2022 и 2023 гг. по сравнению с 2020 г. составил 39, 45 и 56 % соответственно (рис. 5).

При оценке структуры КТ-исследований (рис. 6) установлено, что основное место в ней занимают исследования ОГК, ОБП и ЗБП. В совокупности они составляли 78–87 % от общего годового количества КТ-исследований. При этом доля ОГК с каждым годом возрастала с 33,4 % в 2020 г. до 42,9 % в 2023 г., а доля исследований ОБП и ЗБП уменьшалась с 53,2 % в 2020 г. до 35,2 % в 2023 г. Годовые доли остальных областей существенно не менялись и составляли от 0,1 % (сосуды) до 10 % (голова).

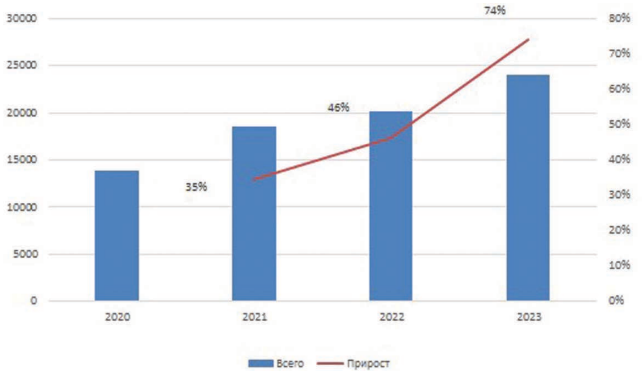


Рис. 4. Динамика объема и прирост общего количества КТ процедур в 2020–2023 гг.

Fig.4. Dynamics of the volume and growth of the total number of CT procedure from 2020 to 2023

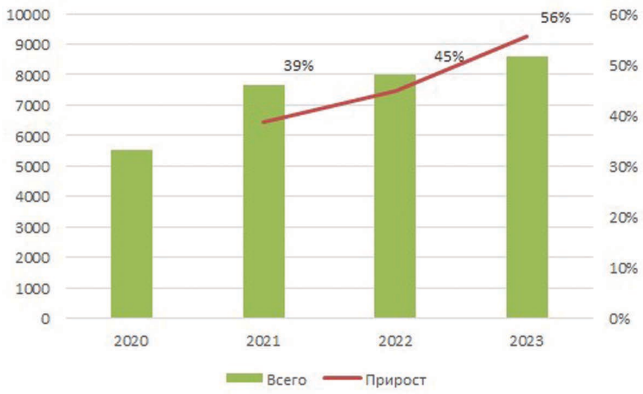


Рис. 5. Динамика количества МРТ-исследований в 2020–2023 гг.

Fig.4. Dynamics of growth of number of MRI studies from 2020 to 2023

В период 2020–2023 гг. растет абсолютное количество как ОФ-, так и МФ-исследований. Ежегодно количество МФ-преобладает над ОФ исследованиями в 1,3–1,4 раза. При этом среднее количество процедур на одного пациента увеличилось с 1,42 до 1,92 (табл. 5).

Таблица 5

Динамика количества КТ-процедур на одного пациента за 2020–2023 гг.

Dynamics of the number of CT procedures per patient for 2020-2023

Период, год	Количество пациентов при КТ -исследованиях	Количество КТ-процедур на одного пациента
2020	9688	1,42
2021	15966	1,16
2022	11434	1,77
2023	12513	1,92

Как видно из табл. 5, в 2021 г. обследованных пациентов было больше по сравнению с другими годами, но так как им преимущественно проводились исследования ОГК, состоящие из 1 процедуры (ОФ), то в результате их количество в расчете на одного пациента заметно меньше, чем в другие годы.

Анализ количества ОФ КТ-исследований по анатомическим областям показывает (рис. 7), что в 2023 г. по отношению к 2020 г. прослеживается рост ОФ исследова-

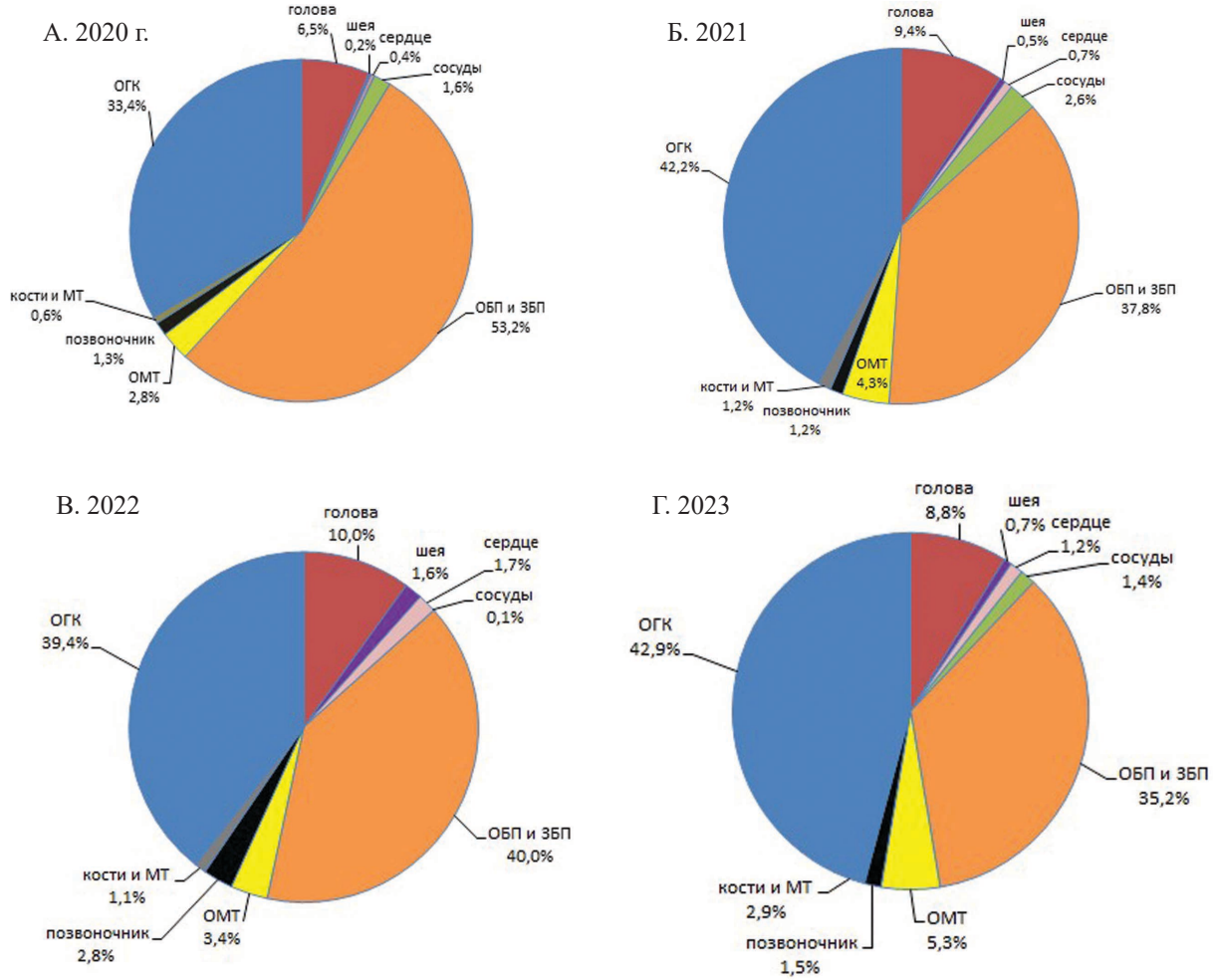


Рис. 6. Структура КТ-исследований по анатомическим областям за 2020–2023 гг.
Fig. 6. Structure of CT studies for 2020–2023

ний головы в 1,6 раз и снижение ОФ-исследований ОБП и ЗБП в 2,1 раза. При анализе МФ-исследований отмечено увеличение доли обследований ОГК на 19,3 %. В то же время прослеживается снижение МФ-исследований ОБП и ЗБП на 20 %, однако абсолютное количество практически не изменилось и составило в 2020 г. 5496, а в 2023 г. 5287 исследований. Количество ОФ и МФ КТ других областей варьировалось из года в год, но в целом изменялось незначительно.

Анализ распределения МРТ-исследований (рис. 8) свидетельствует, что основной вклад в их структуру вносили исследования головы и позвоночника, которые суммарно составляли более 50 %. Однако их доли к 2023 г. сократились для головы с 36,62 до 28,9 %, а для позвоночника – с 26,8 до 20,1 %, при увеличении абсолютных значений с 2025 до 2489 и с 1481 до 1730 соответственно. В этот период количество МРТ-исследований ОБП и ОЗП увеличилось как в долевом (с 5,6 до 10,3 %), так и в абсолютном выражении (в 2,9 раза).

Крайне важен анализ вклада ОФ и МФ КТ в структуру общего количества исследований, так как при МФ КТ дозы облучения пациентов значительно выше и пропорциональны количеству сканирований. Так, по данным литературы [12–16], значения доз при ОФ/МФ КТ исследованиях составляют для головы 1,83–2,65 / 3,21–4,6 мЗв, для шеи 2,3–2,8 / 9,2 мЗв, для ОБП 7,2 / 22,29 мЗв, позвоночника 4 / 12 мЗв, для костей и мягких тканей до 26 мЗв.

На рис. 9 представлено соотношение количества КТ- и МРТ-исследований по различным анатомическим областям от их суммарного числа.

На протяжении рассматриваемого периода исследования области ОБП и ЗБП проводятся преимущественно с помощью КТ исследований (88–96 %) с крайне незначительным увеличением доли МРТ к 2023 г. Для области шеи с 2021 по 2023 гг. прослеживается тенденция к увеличению доли МРТ с 40 до 68 %. В 2020–2022 гг. для области ОМТ доля КТ составляла 31–33 % от суммарного количества КТ и МРТ, а в 2023 г. она увеличилась в 1,4 раза – до 46 %. Это требует дополнительного анализа с разработкой алгоритма маршрутизации пациентов [17,18]. На рис. 9 видно, что имеется потенциал увеличения количества МРТ исследований голова, но учитывая разные диагностические возможности, специфические показания и невысокую дозовую нагрузку при КТ головы нет необходимости редактирования маршрутизации пациентов для исследования этой области [19].

Согласно проведенному анализу, можно полагать, что с учетом оснащенности ФМБЦ им. А.И. Бурназяна современными МРТ-сканерами, возможно расширение показаний к применению МРТ-исследований шеи, ОБП, ЗБП и МТ, так как КТ этих областей сопряжена с высокими дозами облучения пациентов. Это подтверждается тем, что область исследования ОБП и ЗБП имеет самое высокое значение дозового коэффициента перевода поглощенной дозы в эффективную – 0,015 в отличие от остальных областей [20].

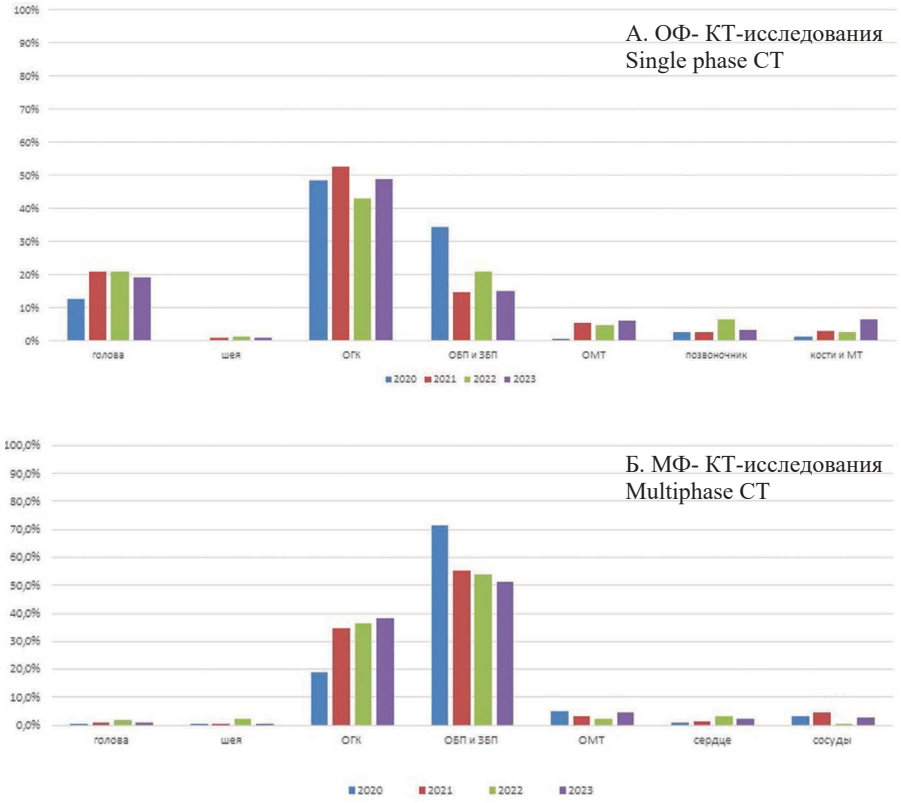


Рис. 7. Структура ОФ- и МФ- КТ-исследований по анатомическим областям за 2020–2023 гг.
Fig. 7. Structure of the of single phase and multiphase CT Studies for 2020–2023

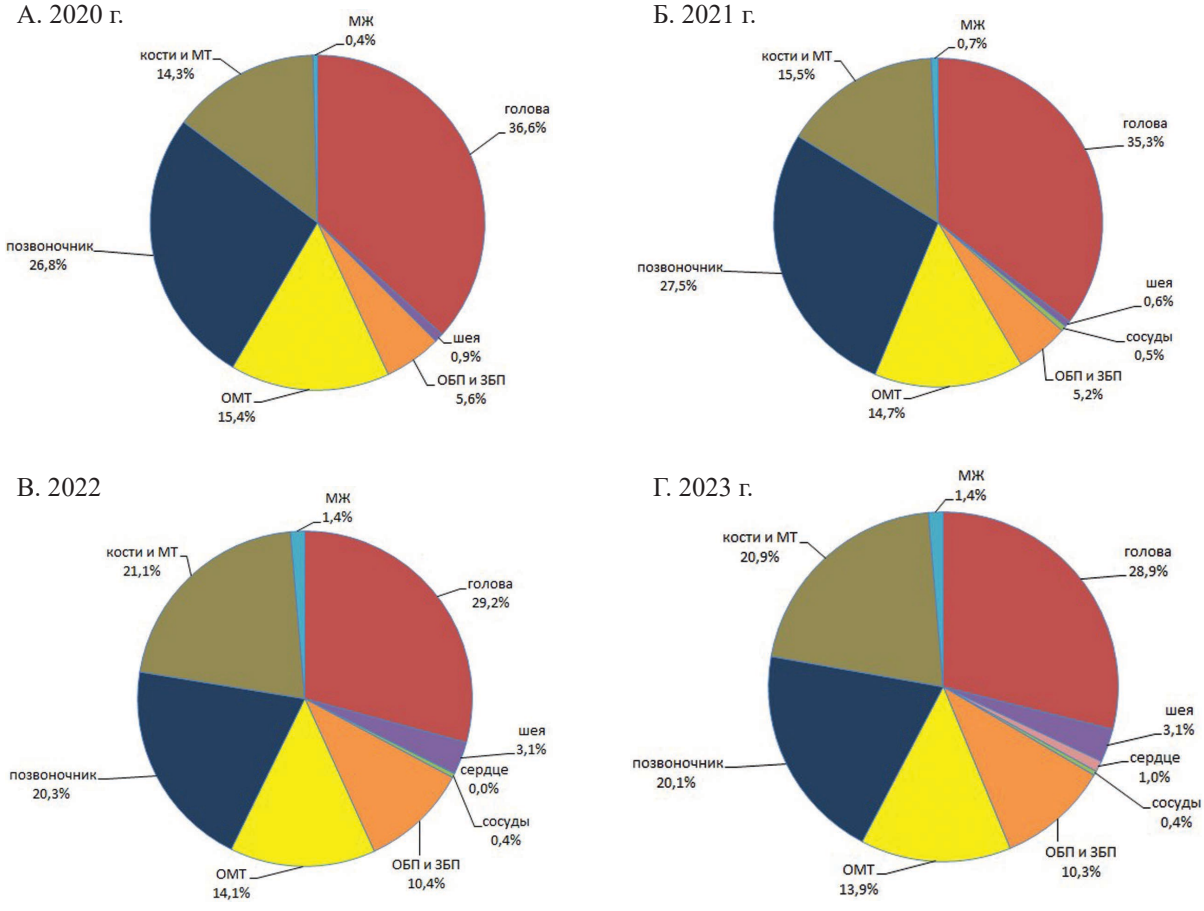


Рис. 8. Структура МРТ-исследований за 2020–2023 гг.
Fig. 8. Structure of the MRI Studies for 2020–2023

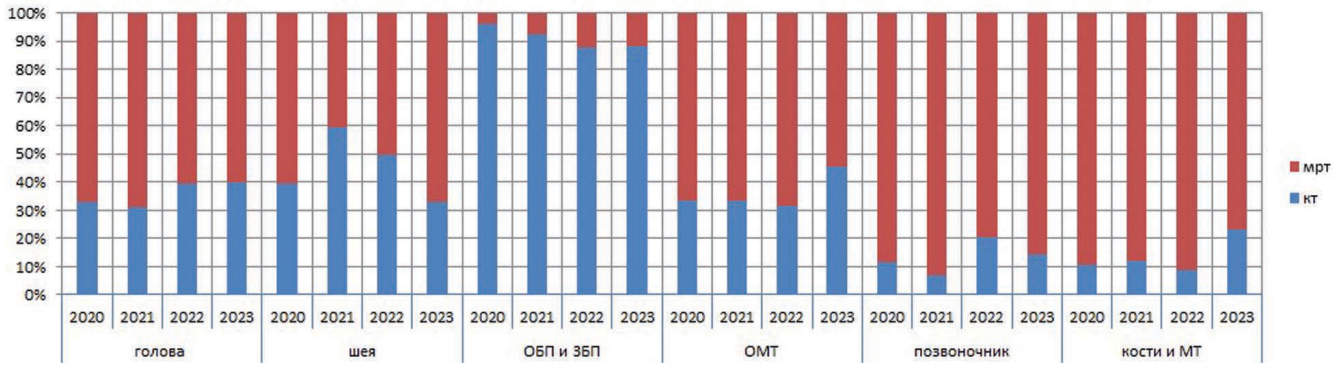


Рис. 9. Соотношение количества проанализированных КТ- и МРТ-исследований по основным анатомическим областям за 2020–2023 гг.
Fig.9. Ratio of the number of analyzed CT and MRI studies by main areas for 2020–2023

Заключение

При имеющейся тенденции переоснащения российской рентгенорадиологии современными диагностическими приборами, в том числе компьютерными томографами, в ближайшие годы можно ожидать значительного роста услуг высокотехнологичной лучевой диагностики, особенно КТ, а также увеличения связанных с этим доз медицинского облучения населения и отдаленных последствий такого облучения [21–24]. По результатам проведенной работы установлена тенденция к росту количества как КТ-, так и МРТ-исследований в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с 2020 до 2023 гг., темпы прироста количества исследований составили: для КТ – 44 %, для МРТ – 56 %, что соответствует другим авторам, которые анонсировали увеличение количества МРТ с 2001 до 2021 гг. в 6 раз [9]. В целом за период 2020–2023 гг. в многопрофильной клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в 2023 г. количество КТ-исследований в 2,2 раза превышало количество МРТ-исследований, это согласуется с данными Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.» [2].

При оценке соотношения частоты КТ и МРТ установлено наибольшее преобладание КТ над МРТ для ОБП и ЗБП (в 2023 г. в 7,5 раза), что сопровождается повышенной дозовой нагрузкой на пациентов. Эта область исследования ОБП и ЗБП может рассматриваться в качестве основного потенциала увеличения доли МРТ-исследований в целях снижения лучевой нагрузки на пациентов, особенно при многофазных и повторяющихся в динамике исследованиях, и именно для нее необходим дальнейший анализ показаний к выбору проведения КТ или МРТ. Разработка мероприятий по совершенствованию алгоритмов применения МРТ и низкодозовых методик КТ крайне актуальна и направлена на защиту пациентов от избыточного медицинского облучения.

Благодарность

Авторы выражают благодарность врачу-статисту Татьяне Сергеевне Бурмистровой за статистический материал, предоставленный для анализа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018. Т.1. №4. С. 43-51. doi: 10.37174/2587-7593-2018-1-4-43-51.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. 206 с.
4. Shuxia Hao, Mengxue Li, Shengnan Fan, Hui Xu, Jinsheng Cheng, Jun Deng. An Analysis of the Status of Diagnostic Radiology Equipment in China // Radiation Medicine and Protection. 2023. V.4. No.4. P. 170-175. doi:10.1016/j.radmp.2023.08.001
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с.
6. Конторович Д.И., Руднев А.О., Пак В.И. К вопросу организации лучевой диагностики в России // Проблемы гигиенической безопасности и профилактики нарушений трудоспособности у работающих: Матер. Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием, Нижний Новгород, 29–30 ноября 2023 г. Нижний Новгород: Медиаль, 2023. С. 232-236.
7. Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Тюрина Е.М. и др. Особенности развития службы лучевой диагностики в Российской Федерации за 2014-2019 гг. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. № 2. С. 356-376. doi 10.24412/2312-2935-2021-2-356-376.
8. Martella M., Lenzi J., Gianino M.M. Diagnostic Technology: Trends of Use and Availability in a 10-Year Period (2011-2020) among Sixteen OECD Countries // Healthcare (Basel). 2023 Jul 20. V.11. No.14. P. 2078. doi: 10.3390/healthcare11142078. PMID: 37510518; PMCID: PMC10378781.
9. Morrill S., Baerlocher M.O., Patlas M.N., Kanani S., Kantarevic J., van der Pol C.B. CT, MRI, and Medical Radiation Technologist Trends in Ontario // Can Assoc Radiol J. 2024 May. V. 75. No.2. P. 432-434. doi: 10.1177/08465371231209923. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37932882.
10. Методические рекомендации по обеспечению радиационной безопасности. Заполнение форм федерального государственного статистического наблюдения № 3-ДОЗ от 16.02.2007 №0100/1659-07-26.
11. Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Приказ Росстата от 25.12.2023 №681.
12. Морозов С.П., Иванова Г.В., Бурмистров Д.С., Шапиева А.Н. Информативность методов лучевой диагностики при различных патологических состояниях. Раздел 6. Лучевая диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы:

Методические рекомендации / Под ред. С.П.Морозова // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып.52. М.: НПКЦ ДиТ ДЗМ, 2020. 24 с.
13. Badawy M.K., Lane H., Galea M. Radiation Dose Associated with Over Scanning in Neck CT // Curr Probl Diagn Radiol. 2019 Jul-Aug. V.48 No.4. P. 359-362. doi:10.1067/j.cpradiol.2018.05.010. Epub 2018 May 24. PMID: 31130179.
14. Garba I., Zarb F., McEntee M.F., Fabri S.G. Computed Tomography Diagnostic Reference Levels for Adult Brain, Chest and Abdominal Examinations: a Systematic Review // Radiography (Lond). 2021 May. V.27. No.2. P. 673-681. doi: 10.1016/j.radi.2020.08.011. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32948454.
15. Маткевич Е.И., Синицын В.Е., Мершина Е.А. Сравнительный анализ доз облучения пациентов при компьютерной томографии в федеральном лечебном учреждении // Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. Т.97. №1. С. 33-39. doi:10.20862/0042-4676-2016-97-1-33-40.
16. Осипов М.В. Компьютерная томография как фактор риска злокачественных новообразований среди населения города атомной промышленности Озёрск // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2023. Т.32. №3. С. 109-121. doi:10.21870/0131-3878-2023-32-3-109-121.
17. Жук Е.Г. Алгоритм применения методов лучевой диагностики при оценке распространенности рака шейки матки // Здравоохранение (Минск). 2022. Т.6. №903. С. 53-58. EDN KOBEBM.
18. Рева С.А., Шадеркин И.А., Зятчин И.В., Арнаутов А.В., Петров С.Б., Шадеркина В.А. Обследование пациентов с раком предстательной железы высокого риска: реальная практика в России // Экспериментальная и клиническая урология 2021. Т.14. №3. С. 80-85. doi:10.29188/2222-8543-2021-14-3-80-85.
19. Морозов С.П., Иванова Г.В., Бурмистров Д.С., Шапиева А.Н. Информативность методов лучевой диагностики при различных патологических состояниях. Раздел 4. Диагностика патологических состояний и заболеваний центральной нервной системы / Под ред. С.П.Морозова // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып.17. М., 2018. 20 с.
20. 2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований // Методические указания 2.6.1.2944-11. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 19.07.2011) (ред. от 30.10.2019).
21. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное излучение и здоровье. М.: Информ-Атом, 2003. 165 с.
22. Калистратова В.С. Роль мощности дозы в появлении стохастических эффектов и сокращении продолжительности жизни при действии инкорпорированных радионуклидов и источников внешнего излучения // Мед. радиология и рад. безопасность. 2004. Т.49. № 3. С. 5-27.
23. Иванов И.В. Исходная реактивность организма и радиационные воздействия в малых дозах. М.: РМАПО, 2010. 272 с.
24. Иванов И.В. Критериальные показатели воздействия ионизирующих излучений в сублетальных и летальных дозах: Методическое пособие. М.: РМАПО, 2005. 56 с.

REFERENCES

1. Tyurin I.Ye. Radiation Diagnostics in the Russian Federation. *Onkologicheskiy Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Oncological Journal: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2018;14:43-51 (In Russ.). doi: 10.37174/2587-7593-2018-1-4-43-51
2. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation in 2022. State report. Moscow, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare Publ., 2023. 368 p. (In Russ.).
3. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation in 2014: State report. Moscow, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare Publ., 2015. 206 p. (In Russ.).
4. Shuxia Hao, Mengxue Li, Shengnan Fan, Hui Xu, Jinsheng Cheng, Jun Deng An Analysis of the Status of Diagnostic Radiology Equipment in China. Radiation Medicine and Protection. 2023;4;4:170-175. doi: 10.1016/j.radmp.2023.08.001 DOI:10.1016/j.radmp.2023.08.001
5. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation in 2017. State report. Moscow Publ., 2018. 268 p. (In Russ.).
6. Kontorovich D.I., Rudnev A.O., Pak V.I. On the Issue of Organizing Radiation Diagnostics in Russia. *Problemy Gigiyenicheskoy Bezopasnosti i Profilaktiki Narusheniy Trudosposobnosti u Rabotayushchikh* = Problems of Hygienic Safety and Prevention of Disabilities in Workers. Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Internet Conference with International Participation. Nizhny Novgorod, November 29-30, 2023. Nizhny Novgorod, Medial' Publ., 2023. P. 232-236 (In Russ.).
7. Golubev N.A., Ogryzko Ye.V., Tyurina Ye.M, et al. Features of the Development of the Radiation Diagnostic Service in the Russian Federation for 2014-2019. *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki* = Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2021;2:356 – 376 (In Russ.). doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-356-376.
8. Martella M., Lenzi J., Gianino M.M. Diagnostic Technology: Trends of Use and Availability in a 10-Year Period (2011-2020) among Sixteen OECD Countries. Healthcare (Basel). 2023 Jul 20;11;14:2078. doi: 10.3390/healthcare11142078. PMID: 37510518; PMCID: PMC10378781.
9. Morrill S., Baerlocher M.O., Patlas M.N., Kanani S., Kantarevic J., van der Pol C.B. CT, MRI, and Medical Radiation Technologist Trends in Ontario. Can Assoc Radiol J. 2024 May;75;2:432-434. doi: 10.1177/08465371231209923. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37932882.
10. Methodological Recommendations for Ensuring Radiation Safety. Filling out Forms of Federal State Statistical Observation No. 3-DOZ dated 16.02.2007 No. 0100/1659-07-26 (In Russ.).
11. On Approval of federal statistical monitoring forms with instructions for filling them out for the organization by the Ministry of Health of the Russian Federation: Order of Rosstat dated 25.12.2023 No. 681 (In Russ.).
12. Morozov S.P., Ivanova G.V., Burmistrov D.S., Shapiyeva A.N. *Informativnost' Metodov Luchevoy Diagnostiki pri Razlichnykh Patologicheskikh Sostoyaniyakh. Razdel 6. Luchevaya Diagnostika Zabolevaniy Serdechno-Sosudistoy Sistemy* = Information Content of Radiation Diagnostic Methods for Various Pathological Conditions. Section 6. Radiation Diagnostics of Cardiovascular Diseases. Guidelines. Ed. S.P. Morozov. Series "Best Practices in Radiation and Instrumental Diagnostics". Issue 52. Moscow Publ., 2020. 24 p. (In Russ.).
13. Badawy M.K., Lane H., Galea M. Radiation Dose Associated with Over Scanning in Neck CT. Curr Probl Diagn Radiol. 2019 Jul-Aug;48;4:359-362. doi: 10.1067/j.cpradiol.2018.05.010. Epub 2018 May 24. PMID: 31130179.
14. Garba I., Zarb F., McEntee M.F., Fabri S.G. Computed Tomography Diagnostic Reference Levels for Adult Brain, Chest and Abdominal Examinations: a Systematic Review. Radiography (Lond). 2021 May;27;2:673-681. doi: 10.1016/j.radi.2020.08.011. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32948454.
15. Matkevich Ye.I., Sinitsyn V.Ye., Mershina Ye.A. Comparative Survey of Radiation Doses to Patients in Computed Tomography in a Federal Hospital. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. = Bulletin of Roentgenology and Radiology. 2016;97;1:33-39 (In Russ.). doi:10.20862/0042-4676-2016-97-1-33-40.
16. Osipov M.V. Computed Tomography as a Risk Factor for Malignant Neoplasms among the Population of the Nuclear Industry City of Ozersk. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation

and Epidemiological Registry). 2023;32;3:109-121 (In Russ.). doi: 10.21870/0131-3878-2023-32-3-109-121.
17. Zhuk Ye.G. Algorithm for the Application of Radiation Diagnostic Methods in Assessing the Prevalence of Cervical Cancer. *Zdravookhraneniye (Minsk)* = Healthcare (Minsk). 2022;6;903:53-58 (In Russ.)
18. Reva S.A., Shaderkin I.A., Zyatchin I.V., Arnautov A.V., Petrov S.B., Shaderkina V.A. Examination of high-risk prostate cancer patients: real practice in Russia. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Urologiya* = Experimental and Clinical Urology, 2021;14;3:80-85 (In Russ.). doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-80-85.
19. Morozov S.P., Ivanova G.V., Burmistrov D.S., Shapiyeva A.N. *Informativnost' Metodov Luchevoy Diagnostiki pri Razlichnykh Patologicheskikh Sostoyaniyakh. Razdel 4. Diagnostika Patologicheskikh Sostoyaniy i Zabolevaniy Tsentral'noy Nervnoy Sistemy* = Information Content of Methods of Radiation Diagnostics in Various Pathological Conditions. Section 4. Diagnostics of Pathological Conditions and Diseases of the Central Nervous System. Ed. S.P.Morozov. Series Best Practices of Radiation and Instrumental Diagnostics. Issue 17. Moscow Publ., 2018. 20 p. (In Russ.).
20. 2.6.1. Ionizing Radiation, Radiation Safety. Monitoring Effective Doses of Radiation to Patients During Medical X-ray Examinations. Guidelines 2.6.1.2944-11. (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 19.07.2011) (as amended on 30.10.2019) (In Russ.).
21. Buldakov L.A., Kalistratova V.S. *Radioaktivnoye Izlucheniye i Zdorov'ye* = Radioactive Radiation and Health. Moscow, Inform-Atom Publ., 2003. 165 p. (In Russ.).
22. Kalistratova V.S. The Role of Dose Rate in the Occurrence of Stochastic Effects and Reduction of Life Expectancy Under the Influence of Incorporated Radionuclides and External Radiation Sources. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2004;49;3:5-27 (In Russ.).
23. Ivanov I.V. *Iskhodnaya Reaktivnost' Organizma i Radiatsionnyye Vozdeystviya v Malykh Dozakh* = Initial Reactivity of Organism and Radiation Effects in Small Doses: Moscow, RMAPO Publ., 2010. 272 p. (In Russ.).
24. Ivanov I.V. *Kriterial'nyye Pokazateli Vozdeystviya Ioniziruyushchikh Izlucheniy v Subletal'nykh i Letal'nykh Dozakh* = Criterial Indicators of the Impact of Ionizing Radiation in Sublethal and Lethal Doses. Methodological manual. Moscow, RMAPO Publ., 2005. 56 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-39-44

М.Н. Зиятдинов, А.Р. Туков, А.М. Михайленко, М.Г. Арчегова

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УЧЁТЕ И АНАЛИЗЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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

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

РЕФЕРАТ

Работа направлена на исследование применения элементов цифровых технологий в отраслевой службе профессионального здоровья. Актуальность исследования обусловлена изменением требований к учёту профессиональных заболеваний и их анализу.
Представлена модель цифрового здравоохранения – Отраслевой регистр лиц, имеющих профессиональные заболевания (ОРПРОФИ), сформулированы задачи, этапы его создания и рекомендации по его внедрению.
Цифровое здравоохранение – проект, аккумулирующий данные в цифровом виде от учреждений здравоохранения ФМБА России о работниках, имеющих профессиональные болезни, с целью их учёта и обработки с принятием эффективного управленческого решения по их социально-медицинской реабилитации.
Разработка и применение цифрового здравоохранения в этом направлении представляет собой инновационную систему управления, которая подразумевает сохранение профессионального долголетия.
Цифровая модель здравоохранения в Отраслевой службе профессионального здоровья была внедрена с исключением существующей модели, принимая от неё полномочия и функции. Такой процесс внедрения исключил потери информации, при этом совершенствовал статистический учёт профессиональных заболеваний и их анализ.
В процессе изменения существующей системы учёта и отчётности в профессиональной службе отрасли одновременно растет информационная прозрачность, построенная на персональной цифровой базе, формирует диалог между ФМБА России и оказанием медицинских услуг в учреждениях здравоохранения отрасли.
Данная технология позволяет осуществлять актуальный мониторинг профессионального здоровья работников предприятий и учреждений, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, и тенденцию его развития.

Ключевые слова: *профессиональные болезни, Отраслевой регистр, этапы создания регистра, цифровые технологии, цифровой двойник*

Для цитирования: Зиятдинов М.Н., Туков А.Р., Михайленко А.М., Арчегова М.Г. Цифровые технологии в учёте и анализе профессиональных заболеваний // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 39–44. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-39-44

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-39-44

M.N. Ziyatdinov, A.R. Tukov, A.M. Mikhailenko, M.G. Archegova

Digital Technologies in Recording Occupational Diseases and their Analysis

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

Contact person: Alexander Romanovich Tukov, e-mail: atukov40@mail.ru

ABSTRACT

The article is aimed at the study of digital technology in the sectoral occupational health service. The relevance of the study is due to the changing requirements to the accounting of occupational diseases and their analysis.
The article presents a model of digital health care – the Industry Register of Persons with Occupational Diseases, formulates the tasks, stages of its creation and recommendations for its implementation.
Digital health care is a project that accumulates data on employees with occupational diseases in digital form from health care institutions of FMBA of Russia in order to record and process them and make effective management decisions on their socio-medical rehabilitation.
The development and application of digital health in this direction represents an innovative management system that implies the preservation of professional longevity.
The digital health model in the Sectoral Occupational Health Service was implemented with the exclusion of the existing model, immediately taking over its powers and functions. This implementation process eliminated the loss of information while improving the culture of statistical recording of occupational diseases and their analysis.
In the process of changing the existing system of accounting and reporting in the professional service of the industry, at the same time, information transparency is growing, built on a personal basis, forms a dialog between FMBA of Russia and producers of medical services in health care institutions of the industry.
This technology makes it possible to carry out actual monitoring of professional health of employees of enterprises and institutions serviced by health care institutions of FMBA of Russia, about its trend.

Keywords: *occupational diseases, Industry register, stages of register creation, digital technologies, digital twin*

For citation: Ziyatdinov MN, Tukov AR, Mikhailenko AM, Archegova MG. Digital Technologies in Recording Occupational Diseases and their Analysis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):39–44. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-39-44

Введение

Процесс цифровой трансформации охватывает все сферы человеческой жизнедеятельности, и система здравоохранения постепенно вслед за другими отраслями переводит все больше процедур в электронный формат. Здравоохранение традиционно более критично относится к вопросам цифровизации по причине высокого уровня рисков для пациента при переводе услуг в электронный вид, что подразумевает сбор и хранение персональной информации и сведений о состоянии здоровья пациентов [1].

Шахабов И.В. с соавт. отмечают неразвитость систем информатизации в стране, отсутствие современных сетей связи, неоправданную бюрократизацию в области здравоохранения. Кроме того, низкое финансирование здравоохранения в совокупности с непродуманной модернизацией, несовершенством правового регулирования телемедицинских услуг и защиты персональных данных, препятствуют развитию современных практик и методов лечения с применением цифровых технологий [2].

В здравоохранении существует ряд проблем, как локальных, так и системных. Системы здравоохранения всех стран мира формировались в определенных социально-экономических условиях, отличных от сегодняшних реалий. Скачок в развитии высокотехнологичной медицинской помощи обусловливает изменение парадигмы медицинской науки, экономики, технологий управления в области организации здравоохранения. Именно поэтому проблема исследования адаптации системы здравоохранения к современным условиям актуальна.

Целью цифрового здравоохранения является создание отвечающей на запросы потребителя развивающейся системы здравоохранения посредством максимальной ликвидации всех видов потерь.

Управление инфраструктурой цифрового здравоохранения включает создание облачной платформы, обеспечивающей доступ персонала и пациента к информации (показатели состояния здоровья, электронные записи на прием и т. д.), например, посредством единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ). Единая система идентификации физических лиц и интегрированная электронная медицинская карта (ИЭМК) представляют собой форму персонификации оказания всех видов медицинской помощи, включая меры информационной безопасности.

ЕГИС позволит решить комплекс задач по повышению эффективности управления, качества оказания медицинской помощи, информированности населения по вопросам здравоохранения. Составными элементами ЕГИС являются:

– специализированные регистры пациентов по отдельным нозологиям и категориям граждан;
– информационно-аналитическая подсистема мониторинга и контроля в сфере закупок лекарственных препаратов для обеспечения государственных и муниципальных нужд;
– подсистема автоматизированного сбора информации о показателях системы здравоохранения из различных источников и предоставления отчетности;
– федеральный реестр нормативно-справочной информации;
– подсистема обезличивания персональных данных;
– геоинформационная подсистема [3].

Один из наиболее болезненных вопросов, требующий обсуждения в связи с пандемией, связан с защитой персональных данных. В России в силу исторического развития среди населения ярко выражено недоверие к государственным органам, аккумулирующим у себя информацию обо всех аспектах жизни граждан, включая ту, которая относится к врачебной тайне. В этой связи для развития телемедицинских технологий важно исключить возможность использования полученных данных, в том числе составляющих врачебную тайну, для использования их в целях, отличных от заявленных [2].

В последние годы в здравоохранении и медицине всё шире внедряются цифровые двойники (ЦД). ЦД – это виртуальная модель физического объекта с динамическими двунаправленными связями между физическим объектом и его соответствующим близнецом в цифровой области. Применительно к медицине и общественному здравоохранению технология ЦД может привести к столь необходимой радикальной трансформации традиционных электронных медицинских записей (с упором на отдельных лиц) и их совокупностей (охватывающих население), чтобы подготовить их к новой эре точной медицины и общественного здравоохранения [4].

ЦД появились как новаторская концепция в персонализированной медицине, предлагая огромный потенциал для преобразования предоставления медицинской помощи и улучшения ее результатов для пациентов. Важно подчеркнуть влияние ЦД на персонализированную медицину в понимании здоровья пациента, оценке рисков, клинических испытаниях и разработке лекарств, а также мониторинге пациентов. Однако их применение выходит за рамки клинических преимуществ, вызывая значительные этические дебаты по вопросам конфиденциальности данных, согласия и потенциальных предубеждений в здравоохранении. Быстрое развитие этой технологии требует тщательного баланса между инновациями и этической ответственностью. Использование человеческих ЦД порождает этические дилеммы, связанные с информированным согласием, владением данными и возможностью дискриминации на основе профилей здоровья [5].

Одним из наиболее многообещающих достижений в здравоохранении является применение технологии ЦД, предлагающей приложения для мониторинга, диагностики и разработки стратегий лечения, адаптированных к пациентам. ЦД также могут быть полезны для поиска новых целей лечения и прогнозирования эффектов лекарственных препаратов и других химических веществ, находящихся в разработке [6].

ЦД в нашем случае – это виртуальные копии профессионального заболевания работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, которые позволяют осуществлять мониторинг, анализ и оптимизацию их профессионального здоровья в режиме реального времени.

В ряде публикаций авторы приводят примеры использования ЦД в самых различных отраслях, таких как автомобильная промышленность, аэрокосмическая отрасль, судостроение и эксплуатация водного и железнодорожного транспорта, архитектурное проектирование и строительство, нефтегазовая отрасль, энергетика, здравоохранение и медицина, сельское хозяйство [7–9].

По мнению экспертов, именно в системе здравоохранения ЦД смогут полностью раскрыть свой потенциал в контуре трех магистральных направлений, таких как: 1) развитие персонализированной медицины; 2) разработка и внедрение новых лекарственных препаратов и медицинских устройств; 3) координация всех бизнес-процессов медицинской организации (оптимизация загрузки коечного фонда, построение логистических цепочек, организация экосистемных партнерств и пр.) [10].

Для создания промышленного ЦД используются данные, которые формализовать легче, чем информацию из социальных сфер деятельности, каковыми являются здравоохранение и медицина.

В организации здравоохранения и общественном здравоохранении области применения ЦД обширны и позволяют моделировать влияние внешних факторов на здоровье человека, социальные взаимодействия, а также оптимизировать ресурсы для органов здравоохранения. В отличие от моделирования в промышленности, создание ЦД в здравоохранении отличает повышенная сложность [8].

ЦД могут на основе постоянного анализа результатов деятельности учреждений здравоохранения различного уровня в режиме реального времени выявлять проблемы, их причины и предлагать решения для их ликвидации.

Одним из вариантов использования ЦД в здравоохранении является разработка различных регистров на основе персональных данных.

В частности, в перечне Федеральных регистров и систем, функционирующих в учреждениях здравоохранения Забайкальского края, представлены:

– Федеральный регистр медицинских и фармацевтических работников (сопровождение).
– Федеральный регистр больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и тканей.
– Федеральный регистр: Программно-аналитический комплекс:
– Подсистема мониторинга реализации государственного задания по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета;
– Подсистема мониторинга санаторно-курортного лечения;
– ГАС «Управление». (Государственная автоматизированная информационная система);
– Федеральный регистр: Диспансеризация детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации;
– Федеральный регистр: Детская диспансеризация «Диспан»;
– Федеральный регистр детей-инвалидов [11].

Ряд авторов приводят примеры других регистров пациентов в Российской Федерации: Государственный онкологический регистр, Государственный регистр больных сахарным диабетом, Регистр пациентов с коагулопатией Измайловской ДГКБ, Регистр пациентов с рассеянным склерозом на базе РКДЦ ДЗ МЗ РТ, Национальный клинический Регистр ингибиторной гемофилии. В 2014 г. Национальное гематологическое общество и Общество детских гематологов-онкологов инициировало создание Национального клинического Регистра ингибиторной гемофилии [12].

Разработка Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания

Создание ЦД, в нашем случае разработка Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания, на основе персональных данных проходил поэтапно. На первом этапе Приказом ФМБА России от 10 декабря 2009 № 856 «О совершенствовании статистического учёта профессиональных заболеваний» были сформулированы цель и задачи исследования: «Во исполнение Решения заседания технической секции № 5 «Медико-биологические аспекты использования атомной энергии» Научно-технического совета ГК «Росатом» ль 29.06.2009 и с целью совершенствования статистического учёта профессиональных заболеваний ФМБА России Гендиректору ФБГУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России обеспечить сбор Извещений об установлении предварительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления) и Актов расследования, их обработку и подготовку аналитических обзоров».

На следующем этапе осуществлялось обследование системы учёта профессиональных болезней в учреждениях здравоохранения ФМБА России и обоснование необходимости создания Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания. Было установлено, что в системе здравоохранения ФМБА России расследование и учёт случая профессионального заболевания проходит согласно Постановлению Правительства РФ от 15.12.2000 № 967 «Положение о расследовании и учете профессиональных заболеваний» и Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 мая 2001 г. № 176 «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации».

Предпроектное обследование системы учёта профессиональных заболеваний показало, что в ФМБА России функционирует форма № 24 «Сведения о числе лиц с впервые установленными профессиональными заболеваниями (отравлениями)», утверждённая Приказом Росстата от 16.10.2013 № 411. В результате обследования показано, что форма № 24 не содержит показателей, необходимых для корректного анализа заболеваемости профессиональными болезнями работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России. В форме отсутствуют ряд признаков: пол заболевшего, его возраст, наименование предприятия, его подразделения, ведомства, профессия, должность работника, заключительного диагноза (диагнозов) профессионального заболевания или отравления (заболеваний или отравлений), даты его (их) постановки, изменения, уточнения или отмены, вредных производственных факторов и причин, вызвавших профзаболевание или отравление, причин изменения, уточнения или отмены диагноза (диагнозов), наименования учреждения, установившего, изменившего, уточнившего или отменившего диагноз (диагнозы). Кроме того, в таблице № 1000 находятся признаки, разведенные во времени – инвалидность может быть установлена не в отчётном году.

Основная же ошибка ф. № 24 состоит в том, что находящиеся в ней профессиональные заболевания привязаны к межрегиональным/региональным управлениям ФМБА России, тогда как профессиональная заболеваемость характеризует состояние здоровья работников предприятий и организаций и в сумме их ведомств.

Результаты предпроектного обследования показали, что форма № 24 не может быть объектом автоматизации, и для того чтобы получить корректные данные о здоровье работающих, ЦД необходимо создавать на базе информации, содержащейся в Извещении об установлении предварительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления) и в Акте расследования.

Далее идёт этап разработки и утверждения технического задания на создание Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания (ОРПРОФИ), в процессе которого провели разработку, оформление,

согласование и утверждение технического задания. ОРПРОФИ разработан как постоянно действующая двухуровневая система организационных и технических мероприятий (региональный и федеральный уровень). В регистре осуществляется сбор, контроль качества данных, долговременное хранение ретроспективной персонифицированной информации о показателях здоровья работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, имеющих профессиональные заболевания, и о вредных профессиональных факторах.

Регистр обеспечивает сбор, хранение, учет и анализ данных о состоянии здоровья лиц, получивших профессиональное заболевание в процессе трудовой деятельности из числа прикреплённых контингентов, состоящих на учёте в учреждениях здравоохранения отрасли.

Задачами разработки ОРПРОФИ является создание информационного ресурса для:
- учёта лиц, имеющих профессиональное заболевание, из числа работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России;
- учёта лиц, которым в профессиональных центрах России установлен заключительный диагноз профессионального заболевания;
- контроля полноты и сроков диспансерного наблюдения за лицами, внесёнными в отраслевой регистр;
- изучения заболеваемости, смертности наблюдаемого контингента их структуры, характера динамики и тенденций;
- оценки состояния здоровья лиц, имеющих профессиональное заболевание, для разработки мероприятий по медико-социальной реабилитации этого контингента лиц, оказания им адресной медицинской помощи;
- проведения специальных и научных программ изучения медицинских последствий воздействия вредных факторов на человека.

Объектами, данные о которых поступают в регистр, являются сведения о лицах, имеющих профессиональное заболевание, возникшее за время работы в контакте с вредными, опасными веществами и производственными факторами.

Входной информацией ОРПРОФИ являются паспортно-административные признаки, медико-биологические параметры, показатели здоровья.

К паспортно-административным признакам относят:
- номер и дата извещения об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), его уточнении или отмене;
- фамилия, имя, отчество;
- место работы: указывается наименование предприятия, организации, учреждения, его ведомственная принадлежность, наименование цеха, отделения, участка;
- профессия, должность;
- наименование учреждения, установившего, изменившего, уточнившего или отменившего диагноз (диагнозы).

Медико-биологические параметры, характеризующие объект наблюдения, включают:
- возраст (полных лет), дата рождения;
- пол;
- вредные производственные факторы и причины, вызвавшие профзаболевание или отравление.

Показатели здоровья объекта наблюдения характеризуют:
- заключительный диагноз (диагнозы) профессионального заболевания или отравления (заболеваний или отравлений);
- дата его (их) постановки, изменения, уточнения или отмены (в случае изменения, уточнения или отмены диагнозов также указываются первоначальные диагнозы).

Одной из проблем ОРПРОФИ является создание потоков информации о лицах, пострадавших от вредных факторов воздействия в процессе трудовой деятельности.

Лица, имеющие контакт в процессе трудовой деятельности с различными вредными факторами воздействия, могут получить:
- острое профессиональное заболевание (отравление);
- хроническое профессиональное заболевание.

Каждый случай регистрируют, расследуют и в межрегиональных/региональных управлениях (МРУ/РУ) ФМБА России заносят в журнал учета профессиональных заболеваний (отравлений) для учёта и слежения за его состоянием здоровья (приказ Минздрава и соцразвития России № 176 от 28. 05. 2001 г. «О совершенствовании системы расследования и учёта профессиональных заболеваний в Российской Федерации»). В течение 10 дней копии Извещения об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), его уточнении или отмене и Акта расследования МРУ/РУ направляют в ФБГУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, осуществляющего эксплуатацию ОРПРОФИ.

Следующим этапом разработки ОРПРОФИ было создание технического проекта, разработка документации регистра. Разработка проектных решений ОРПРОФИ проведена по отдельным видам обеспечения (информационному, программному, математическому, техническому).

Входными документами ОРПРОФИ являются Извещение об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), его уточнении или отмене и Акт расследования. В информационную базу регистра показатели из Извещения переносятся полностью, из Акта о случае профессионального заболевания – дату его составления, так как только после расследования случая и составления Акта случай профессионального заболевания должен быть зарегистрирован. Контроль информации проводят по всему маршруту сбора и обработки данных. Визуальный контроль проводит врач-статистик на этапе сбора документов, при этом он кодирует данные, необходимые для ввода. При вводе данных в информационную базу ОРПРОФИ осуществляется формальный программный контроль. Оценку объёма введённой информации выполняют в конце года запросом в МРУ/РУ о ФИО и возрасте зарегистрированных больных профессиональными болезнями в отчётном году. Эти данные сравнивают с информационной базой регистра, сформированной за отчётный год.

Для функционирования регистра разработаны справочники: «Пол», «Возраст», «Наименование предприятий» с их численностью, «Наименование учреждения, установившего, изменившего, уточнившего или отменившего диагноз (диагнозы)». Для кодирования диагнозов использована Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Для кодирования вредных производственных факторов и причин**,** вызвавших профзаболевание или отравление, применён перечень вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся

предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда».

Защита персональной информации на этапе передачи данных, ведения и их обработки на региональном и федеральном уровнях ОРПРОФИ организована с учётом требований Постановления Правительства РФ от 17.11.2007 № 781 «Об утверждении положения «О безопасности персональных данных при их обработке в информационных системах персональных данных» и Закона РФ о персональных данных № 152-ФЗ от 27.07.2006 г.

Персональная информация в ОРПРОФИ носит конфиденциальный характер. На этапе пересылки учётных документов почта обеспечивает их конфиденциальность. Обработка учётных документов регистра производится в учреждении с пропускным режимом. Информационную базу данных после каждого ввода информации в конце рабочего дня архивируют. Вход в ОРПРОФИ возможен только после набора двух паролей: в компьютер и в базу данных регистра. Бумажные учётные документы не уничтожают и при необходимости могут быть использованы для их углублённого анализа.

ОРПРОФИ не имеет каких-либо специфических требований к техническому обеспечению и способен работать на профессиональном компьютере, если он функционирует под управлением операционной системы Microsoft Windows 2000 и выше.

Программное обеспечение разработано на платформе Microsoft Access 2000 и предназначено для работы в операционных системах Microsoft Windows 2000/XP и выше с установленным пакетом Microsoft Office 2000 или более поздних версий.

Математическое обеспечение осуществляет расчёт абсолютных, относительных показателей заболеваемости профессиональными болезнями. Для оценки динамики заболеваемости разработана оригинальная программа расчёта темпа прироста. Для построения графиков используют блоки Excel.

На этапе «Проведение предварительных испытаний» осуществили: испытания ОРПРОФИ на работоспособность и соответствие техническому заданию на создание регистра в соответствии с программой и методикой предварительных испытаний. Устранены недостатки и внесены изменения в документацию ОРПРОФИ, в том числе эксплуатационную в соответствии с протоколом испытаний. Предварительное испытание окончилось оформлением акта о приемке ОРПРОФИ в опытную эксплуатацию.

Далее следовал этап «Проведение опытной эксплуатации» ОРПРОФИ, в процессе которого проведен анализ результатов опытной эксплуатации регистра, результатов доработки программного и информационного обеспечения, доработку документации на регистр, оформлен Акт о приемке ОРПРОФИ в постоянную эксплуатацию.

Заключение

Выполнена работа по формированию цифрового двойника лица, имеющего профессиональное заболевание. Цифровые двойники суммированы в информационной базе Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания. Промышленную эксплуатацию регистра осуществляет ФБГУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с 2011 г. К 31.12.2023 в регистре находится информация о 2388 случаях профессиональных заболеваний работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России.

Разработка ОРПРОФИ и его внедрение в практику здравоохранения ФМБА России позволило получить следующие результаты:

– впервые на базе персональных данных получены корректные данные о заболеваемости профессиональными болезнями и её динамики по предприятиям и ведомствами, что позволяет лицам, принимающим решения в отрасли, принимать более эффективные решения по медико-социальной реабилитации работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России;
– сокращено время, необходимое для выполнения задач;
– повышена производительность труда медицинских работников, принимающих участие в обработке статистической информации;
– обеспечен более быстрый и надежный доступ к данным о заболеваемости профессиональными болезнями в режиме реального времени;
– усовершенствовано получение знаний и компетенций медработников;
– улучшено качество и своевременность формирования различной отчётной и аналитической документации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Орлов Г.М. Цифровое здравоохранение в России: история трех десятилетий развития и тренды перехода к ориентации на пациента // Врач и информационные технологии. 2024. №1. С. 6-27. doi: 10.25881/18110193_2024_1_6.
2. Шахабов И.В., Мельников Ю.Ю., Смышляев А.В. Особенности развития цифровых технологий в здравоохранении в условиях пандемии COVID-19 // Научное обозрение. Медицинские науки. 2020. № 6. С. 66-71.
3. Русова В.С. Цифровое здравоохранение: разработка и применение в России // Креативная экономика. 2019. Т.13. №1. С. 75-82. doi: 10.18334/ce.13.1.39716.
4. Boulos M.N.K., Zhang P. Digital Twins: From Personalised Medicine to Precision Public Health // J. Pers. Med. 2021. V.11. No.8. P. 745. doi: 10.3390/jpm11080745.
5. Vallée A. Envisioning the Future of Personalized Medicine: Role and Realities of Digital Twins // J Med Internet Res. 2024. No.26. P. e50204. doi: 10.2196/50204.
6. Meijer C., Uh H.W., Bouhaddani E.S. Digital Twins in Healthcare: Methodological Challenges and Opportunities // J Pers Med. 2023. V.13. No.10. P. 1522. doi: 10.3390/jpm13101522.
7. Гапанович Д.А., Тарасова В.А., Сухомлин В.А., Куприяновский В.П. Анализ подходов архитектурного проектирования цифровых двойников // International Journal of Open Information Technologies. 2022. №4. С. 71-83.
8. Зуенкова Ю.А. Опыт и перспективы применения цифровых двойников в общественном здравоохранении // Менеджер здравоохранения. 2022. № 6. С. 69-77.
9. Иванова М. Цифровые двойники полей, виртуальные метеостанции и «послушные» комбайны. Как IT-технологии помогают агрономам «Русагро» - 2019. Электронный ресурс: https://fonar.tv/article/2019/08/14/cifrovye-dvoyniki-poley-virtualnye-meteostancii-i-poslushnye-kombayny-kak-it-tehnologii-pomogayut-agronomam-rusagro (дата обращения: 13.09.2023).

10. Кобякова О.С., Стародубов В.И., Куракова Н.Г., Цветкова Л.А. Цифровые двойники в здравоохранении: оценка технологических и практических перспектив // Вестник РАМН. 2021. Т.76. №5. С. 476–487. doi: https://doi.org/10.15690/vramn1717.
11. Перечень Федеральных регистров и систем, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Забайкальского края. Электронный ресурс: https://www.chitazdrav.ru/node/30.
12. Башлакова Е.Е., Андреев Д.А., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В. Регистры. Виды регистров. Регистры больных гемофилией (обзор) // Региональные проекты информатизации. 2018. №1. С. 33-41.

REFERENCES

1. Orlov G.M. Digital Healthcare in Russia: the History of Three Decades of Development and Trends in the Transition to Patient Orientation. *Vrach i Informatsionnyye Tekhnologii* = Doctor and Information Technology. 2024;1:6-27 (In Russ.). doi: 10.25881/18110193_2024_1_6.
2. Shakhabov I.V., Mel'nikov Yu.Yu., Smyshlyayev A.V. Features of the Development of Digital Technologies in Healthcare in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Nauchnoye Obozreniye. Meditsinskiye Nauki* = Scientific Review. Medical Sciences. 2020;6:66-71 (In Russ.).
3. Rusova V.S. Digital Healthcare: Development and Application in Russia. *Kreativnaya Ekonomika* = Creative Economy. 2019;13;1:75-82 (In Russ.). doi: 10.18334/ce.13.1.39716
4. Boulos M.N.K., Zhang P. Digital Twins: From Personalised Medicine to Precision Public Health. J. Pers. Med. 2021;11;8:745. doi: 10.3390/jpm11080745.
5. Vallée A. Envisioning the Future of Personalized Medicine: Role and Realities of Digital Twins. J Med Internet Res. 2024;26:e50204. doi: 10.2196/50204.
6. Meijer C., Uh H.W., Bouhaddani E.S. Digital Twins in Healthcare: Methodological Challenges and Opportunities. J Pers Med. 2023;13;10:1522. doi: 10.3390/jpm13101522.
7. Gapanovich D.A., Tarasova V.A., Sukhomlin V.A., Kupriyanovskiy V.P. Analysis of Approaches to Architectural Design of Digital Twins. International Journal of Open Information Technologies. 2022;4:71-83 (In Russ.).
8. Zuyenkova Yu.A. Experience and Prospects of Using Digital Twins in Public Healthcare. *Menedzher Zdravookhraneniya* = Healthcare Manager. 2022;6:69-77 (In Russ.).
9. Ivanova M. Digital Twins of Fields, Virtual Weather Stations and "Obedient" Combines. How IT Technologies Help Agronomists of Rusagro - 2019. URL: https://fonar.tv/article/2019/08/14/cifrovye-dvoyniki-poley-virtualnye-meteostancii-i-poslushnye-kombayny-kak-it-tehnologii-pomogayut-agronomam-rusagro (date of access: 13.09.2023) (In Russ.).
10. Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Kurakova N.G., Tsvetkova L.A. Digital Twins in Healthcare: Assessment of Technological and Practical Prospects. *Vestnik RAMN* = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76;5:476–487 (In Russ.). doi: https://doi.org/10.15690/vramn1717.
11. List of Federal Registers and Systems Under the Jurisdiction of the Ministry of Health of the Zabaikalsky Krai. URL: https://www.chitazdrav.ru/node/30. (In Russ.).
12. Bashlakova Ye.Ye., Andreyev D.A., Khachanova N.V., Davydovskaya M.V. Types of Registers. Registers of Patients with Hemophilia (Review). *Regional'nyye Proyekty Informatizatsii* = Regional Informatization Projects. 2018;1:33-41 (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: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-45-52

П.С. Микляев[1, 2], Е.И. Кайгородов[2], Т.Б. Петрова[3], А.М. Маренный[2], Л.Э. Карл[2], Д.В. Щитов[4], П.А. Сидякин[4], М.А. Мурзабеков[4], Д.Н. Цебро[4], Ю.К. Губанова[2], М.Р. Мнацаканян[2], Г.П. Герцен[2]

КАРТИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ РАДОНООПАСНОСТИ ТЕРРИТОРИИ г. ПЯТИГОРСКА С УЧЕТОМ ГЕОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

[1] Институт геоэкологии им. Е.М. Сергеева РАН, Москва

[2] Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены, Москва

[3] Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

[4] Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь

Контактное лицо: Петр Сергеевич Микляев, e-mail: peterm7@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Картирование потенциальной радоноопасности территорий на основе результатов выборочных измерений эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона в помещениях общественных зданий в совокупности с анализом геологической информации, отраженной на Государственных геологических картах масштаба 1:200 000, подкрепленных результатами рекогносцировочных измерений содержания естественных радионуклидов в пробах грунта, на примере г. Пятигорска.

Материал и методы: Использовались результаты измерений ЭРОА радона в помещениях г. Пятигорска, проведенные преимущественно в детских садах, школах и ВУЗах города отдельно в летний и зимний периоды с помощью трекового метода с применением комплекта аппаратуры ТРЕК-РЭИ_1М (детекторы LR-115–2, помещенные в экспозиметры РЭИ-4). Всего проанализировано 2851 измерение ЭРОА радона в 97 зданиях. Измерения удельной активности естественных радионуклидов в 20 пробах грунта проведены с помощью гамма-спектрометра NaI(Tl) с программным обеспечением «Прогресс-2000».

Результаты: Проведено районирование территории г. Пятигорска по степени потенциальной радоноопасности. Предложены критерии выделения радоноопасных территорий. Установлено, что потенциально радоноопасными являются районы, сложенные покровными суглинками и майкопскими глинами с удельной активностью ^{226}Ra 40–84 Бк/кг. Среднее арифметическое значение ЭРОА радона в зданиях в таких районах составляет 125 и 109 Бк/м^3, а доля значений ЭРОА, превышающих допустимый уровень 200 Бк/м^3, – 18 и 13 % соответственно. Районы, сложенные относительно слаборадиоактивными аллювиальными отложениями, а также коренными мергелями, характеризуются относительно низким содержанием радия в грунтах (15–32 Бк/кг) и низкими значениями ЭРОА радона в помещениях (в среднем 50–70 Бк/м^3), доля значений ЭРОА радона, превышающих допустимый уровень 200 Бк/м^3, в таких районах не превышает 5 %. Для корректного выделения областей, характеризующихся грунтами различного типа, использовались карты как дочетвертичных, так и четвертичных отложений. В ряде случаев разрешение и детальность масштаба 1:200 000 оказалась недостаточной, что требует дополнительных геологических исследований для уточнения положения геологических границ на местности. В дальнейшем планируется проведение более детальных исследований удельной активности радионуклидов в грунтах, а также дополнение имеющихся данных результатами измерений плотности потока радона с поверхности грунта.

Заключение: Полученный опыт районирования может быть использован при разработке теоретических основ картирования потенциально радоноопасных территорий.

Ключевые слова: *потенциальная радоноопасность, ЭРОА радона, удельная активность радия, картирование, районирование, геологические данные, Пятигорск*

Для цитирования: Микляев П.С., Кайгородов Е.И., Петрова Т.Б., Маренный А.М., Карл Л.Э., Щитов Д.В., Сидякин П.А., Мурзабеков М.А., Цебро Д.Н., Губанова Ю.К., Мнацаканян М.Р., Герцен Г.П. Картирование потенциальной радоноопасности территории г. Пятигорска с учетом геологических данных // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 45–52. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-45-52

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-45-52

P.S. Miklyaev[1, 2], E.I. Kaygorodov[2], T.B. Petrova[3], A.M. Marennyy[2], L.E. Karl[2], D.V. Shchitov[4], P.A. Sidyakin[4], M.A. Murzabekov[4], D.N. Tsebro[4], Yu.K. Gubanova[2], M.P. Mnatsakanyan[2], G.P. Gertsen[2]

Radon Hazard Mapping of Pyatigorsk City Considering Geological Data

[1] E.M. Sergeev Institute of Environmental Geoscience, Moscow, Russia

[2] Enterprise Research and Technical Center of Radiation-Chemical Safety and Hygiene, Moscow, Russia

[3] M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

[4] North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

Contact person: P.S. Miklyaev, e-mail: peterm7@inbox.ru

ABSTRACT

Aim: To map the potential radon hazard of territories based on the results of sample measurements of radon equivalent equilibrium concentration (EEC) in the premises of public buildings in connection with the analysis of geological information reflected in the state geological maps at the scale of 1:200 000, supported by the results of reconnaissance measurements of the content of natural radionuclides in soil samples, using Pyatigorsk as an example.

Material and methods: The results of measurements of radon EEC in the premises of Pyatigorsk were used, which were carried out mainly in kindergartens, schools and higher educational institutions of the city separately in summer and winter periods with the help of the track

method using the equipment set TREC-REI_1M (LR-115-2 detectors placed in REI-4 exposimeters). A total of 2851 measurements of radon EEC in 97 buildings were analysed. Measurements of the specific activity of natural radionuclides in 20 soil samples were carried out using the gamma spectrometer NaI(Tl) with 'Progress-2000' software.
Results: The territory of Pyatigorsk was mapped according to the degree of potential radon hazard. It was found that potentially radon-hazardous areas are those composed of cover loams and clays with specific activity of ^{226}Ra 30–64 Bq/kg. The arithmetic mean value of radon EEC in buildings in these areas is 125 and 109 Bq/m^3, and the proportion of EEC values exceeding the permissible level of 200 Bq/m^3 is 18 and 13 %, respectively. Areas consisting of relatively low radioactive alluvial sediments and marls are characterised by a relatively low radium content in the soil (11–32 Bq/kg) and low radon EEC values in buildings (on average 50–70 Bq/m^3); the proportion of radon EEC values exceeding the permitted level of 200 Bq/m^3 in these areas does not exceed 5 %. Maps of both preQuaternary bedrocks and Quaternary sediments were used to correctly delineate areas characterised by different soil types. In some cases, the resolution and detail of the 1:200,000 scale proved to be insufficient, requiring additional geological investigations to clarify the position of geological boundaries on the ground. In the future it is planned to carry out more detailed studies of the specific activity of radionuclides in soils and to supplement the available data with the results of surface radon flux density measurements. The experience gained in zoning can be used in the development of theoretical bases for the mapping of potentially radon-hazardous areas.

Keywords: *potential radon hazard, EEC, soil radium content, mapping, zoning, geological data, Pyatigorsk*

For citation: Miklyaev PS, Kaygorodov EI, Petrova TB, Marennyy AM, Karl LE, Shchitov DV, Sidyakin PA, Murzabekov MA, Tsebro DN, Gubanova YuK, Mnatsakanyan MP, Gertsen GP. Radon Hazard Mapping of Pyatigorsk City Considering Geological Data. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):45–52. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-45-52

Введение

Как известно, облучение радоном и его дочерними продуктами распада в помещениях является второй по значимости причиной развития рака легкого после курения [1]. В соответствии с руководящими принципами Международной комиссии по радиационной защите (Публикация 126 МКРЗ) [2], объемная активность (ОА) радона в жилых помещениях не должна превышать 300 Бк/м^3. Отечественными Нормами радиационной безопасности (НРБ-99/2009) регулируется эквивалентная равновесная объемная активность (ЭРОА) дочерних продуктов распада радона, которая не должна превышать 200 Бк/м^3 в помещениях существующих зданий и 100 Бк/м^3 в новых зданиях. В последние десятилетия во многих странах мира в рамках национальных и международных программ, направленных на снижение облучения населения радоном, составляются карты содержания радона в помещениях с целью выявления областей наибольшего риска. Одна из первых таких карт была создана в 1990-е гг. в США [3]. Недавно была создана Европейская карта содержания радона в домах. В Европейском союзе в 2013 г. принята Директива 2013/59/Euroatom, которая предписывает выделять т.н. радоновые приоритетные области (Radon priority areas или RPA) – территории, где ожидается, что в значительном количестве домов среднегодовая концентрация радона будет превышать национальный референсный уровень [4]. В настоящее время в законодательстве большинства европейских стран к RPA относят области, где не менее чем в 10 % домов прогнозируемая среднегодовая объемная активность радона на 1-ом этаже превышает референсный уровень, который в разных странах составляет 100, 200 или 300 Бк/м^3 [5].

Вместе с тем, крайне неравномерное пространственное распределение измерений содержания радона в домах, недостаточная достоверность таких измерений, а иногда и полное отсутствие возможности их проведения, заставляет использовать для составления карт радонового риска различные косвенные признаки. Прежде всего это геологические данные, такие как содержание радона в грунтовом газе, концентрация урана в почвах и горных породах, наличие определенных геологических формаций, разломов, карстовых пустот и т.п. [5–7]. Впервые полноценная детальная карта потенциальной радоноопасности, базирующаяся на геологической информации, была построена для территории штата Кентукки, США. Карта основана на сопоставлении 71 930 результатов краткосрочных тестов на радон (продолжительностью 4 сут) с детальной геологической картой масштаба 1:24 000 [8]. Здесь необходимо указать, что во всем мире есть лишь немного территорий, для которых имеются столь детальные геологические карты, что делает данный опыт в своем роде уникальным. Однако исследования в этом направлении активно проводятся во всем мире. В Евросоюзе в настоящее время разрабатывается концепция Индекса геогенной радоновой опасности (Geogenic Radon Hazard Index – GRHI), где пытаются объединить все доступные геологические и радоновые данные для составления единой карты радонового риска на территориях, характеризуемых разным набором измеренных параметров и детальностью геологических данных [9].

В российских нормативных документах требование выделения зон повышенного радонового риска в масштабах страны отсутствует. Вместе с тем, в соответствии с ОСПОРБ-99/2010 при строительстве зданий необходимо выбирать участки, где плотность потока радона не превышает 80 мБк/м^{2}с для жилых и общественных зданий и 250 мБк/м^{2}с для производственных зданий, в противном случае в проекте зданий должна быть предусмотрена защита от радона. В Методических указаниях «Радиационный контроль и санитарно-эпидемиологическая оценка земельных участков под строительство жилых домов, зданий и сооружений общественного и производственного назначения в части обеспечения радиационной безопасности» (МУ 2.6.1.2398–08) введено понятие «потенциально радоноопасная территория» — территория, где геологические и геофизические характеристики подстилающих пород могут быть источником повышенного поступления радона в воздух зданий и сооружений. Основным признаком потенциальной радоноопасности считается значение плотности потока радона с поверхности грунта, согласно ОСПОРБ-99/2010. В качестве дополнительных признаков радоноопасности указано превышение допустимых уровней ЭРОА радона в воздухе помещений близлежащих зданий, повышенные значения удельной активности ^{226}Ra в подстилающих породах и объемной активности радона в почвенном воздухе на глубине 0,5–1,0 м. Таким образом, в России также существует требование выявления территорий, где по геологическим признакам возможны повышенные концентрации радона в зданиях. Огромная территория России и высокая неоднородность ее освоения делает использование косвенной геологической информации для составления

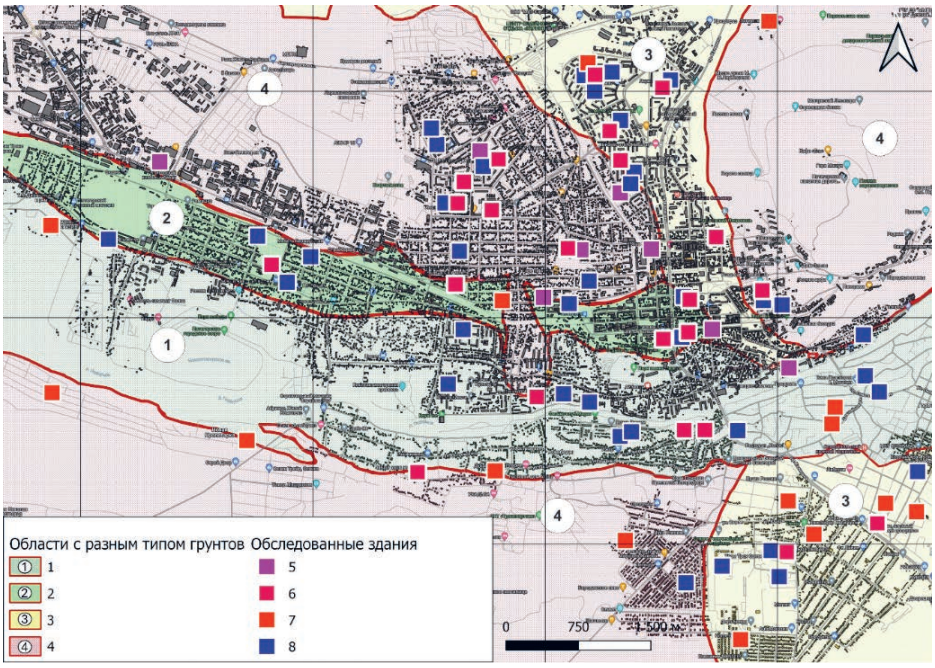


Рис. 1. Районирование территории г. Пятигорска по типу грунтов основания зданий и расположение обследованных зданий. Тип грунтов: 1 – гравийно-галечниковые грунты, 2 – суглинки покровные, 3 – майкопские глины, 4 – мергели с прослоями известняков и глин. Тип обследованных зданий: 5 – ВУЗы, 6 – школы, 7– жилые дома, 8 – детские сады

Fig. 1. Mapping of the Pyatigorsk according to the type of soil and the location of the surveyed buildings. The type of soil: 1 – gravel-pebble soils, 2 – loams, 3 – maikop clays, 4 – marls. The type of buildings surveyed: 5 – universities, 6 – schools, 7 – residential buildings, 8 – kindergartens

карт радонового риска весьма актуальным.

Пятигорск – крупнейший город агломерации Кавказских минеральных вод с численностью населения 145 тыс. чел. Регион в целом известен повышенной радиоактивностью геологической среды, присутствием урановых руд, разгрузкой радоновых минеральных вод [10], радоновыми аномалиями [11], повышенным содержанием радона в домах [12]. Таким образом, Пятигорск можно отнести к потенциально радоноопасным территориям, так ли это? Для решения этого вопроса были начаты наши исследования.

Цель данной работы – картирование потенциальной радоноопасности территории на основе результатов выборочных измерений ЭРОА радона в помещениях общественных зданий в совокупности с анализом доступной геологической информациии, прежде всего, данных, отраженных на Государственных геологических картах масштаба 1:200 000, подкрепленных результатами рекогносцировочных измерений удельной активности естественных радионуклидов в пробах грунта, на примере г. Пятигорска.

Материал и методы

В ходе исследования использовались результаты измерений ЭРОА радона в помещениях г. Пятигорска полученные в период с ноября 2019 по сентябрь 2021 гг. НТЦ РХБГ ФМБА России при содействии кафедры «Строительство» инженерного факультета Пятигорского филиала СКФУ [13]. Измерения проводились в образовательных учреждениях (детские сады, школы, ВУЗы), а также выборочно в жилых зданиях. В каждом помещении детекторы экспонировались отдельно в летний (теплый) и зимний (холодный) периоды. Зимний сезон принимался в соответствии с отопительным периодом, который в Пятигорске продолжается с конца октября до середины апреля. Время экспозиции трековых детекторов составляло от 22 до 200 сут. В единичном случае время экспозиции составило 435 сут, что было связано с ограничением доступа в некоторые помещения в связи с пандемией COVID-19. Измерения проводились интегральным трековым методом в лаборатории природных источников ионизирующего излучения НТЦ РХБГ ФМБА России с применением комплекта аппаратуры ТРЕК-РЭИ_1М с трековыми детекторами LR-115–2, помещенными в экспозиметры РЭИ-4. В результате измерений получали величину ОА радона в помещениях, переход к значениям ЭРОА радона осуществлялся с помощью коэффициента равновесия F=0,5.

Расположение исследованных зданий по территории города приведено на рис. 1. Количество и назначение обследованных зданий, а также количество выполненных измерений в целом и по сезонам года, а также основные характеристики обследованных зданий представлены в табл. 1. В каждом здании было проведено от 10 до 70 измерений (в среднем 33 измерения). Среди обследованных зданий преобладают 1–3-этажные здания, разных годов постройки (начиная с 1866 до 2020), преимущественно из кирпича, тип вентиляции, в основном, естественный. Подвалами оборудовано 65 % зданий. В основном измерения проводились на первом и втором этажах. Так, на 1-х этажах было проведено 1507 измерений, что составляет 60 % от общего количества измерений. На 2-х этажах выполнено в общей сложности 670 измерений (27 %). В подвалах и на цокольных этажах было выполнено 136 измерений (около 10 %). На 3-х и 4-х этажах измерения проводились выборочно: 67 (2,7 %) и 20 (1 %) измерений соответственно.

Для предварительной характеристики содержания ^{226}Ra в грунтах исследуемой территории, в районах города, характеризующихся различным типом грунтов, было отобрано по 5 проб грунта каждого литологического типа для определения удельной активности естественных радионуклидов. Пробы грунта отбирались из заброшенных карьеров, дорожных выемок, а также их небольших скважин, глубиной до 1,0 м, пройденных с помощью ручного бура. Измерения удельной активности

радионуклидов в пробах проводились на сцинтилляционном гамма-спектрометре с детектором NaI(Tl), оснащенном программным обеспечением «Прогресс-2000» в геометрии Маринелли 1 л.

Таблица 1

Количество и тип обследованных зданий и количество проведенных измерений

The number and type of buildings surveyed and the number of measurements taken

Вид обследованных учреждений	Количество зданий, шт	Количество измерений, шт		
		Лето	Зима	Всего
Детские сады	39	621	620	1 363
Школы	27	511	561	1 139
ВУЗы	12	107	226	337
Жилые здания	19	–	19	19
Всего	97	1 239	1 425	2 851

Пробы перед измерением гомогенезировались и высушивались. Пробы не выдерживались предварительно в герметичных контейнерах для восстановления радиоактивного равновесия между радием и его дочерними продуктами распада, эманирование радона учитывалось путем введения поправки с учетом коэффициента эманирования, принятого равным в среднем 0,24 по результатам предыдущих исследований [14].

Результаты и обсуждение

Результаты измерений представлены в табл. 2 и на рис. 2. Были построены гистограммы распределения значений ЭРОА и их натуральных логарифмов, а также Q-Q диаграммы. Анализ полученных данных свидетельствует о логнормальном характере распределении значений ЭРОА радона в помещениях, что подтверждается тестом Шапиро–Уилки и критерием Колмогорова–Смирнова.

Таблица 2

Параметры распределения значений ЭРОА радона в зданиях г. Пятигорска

Parameters of the distribution of EEC radon values of buildings in Pyatigorsk

Кол-во измерений	Среднее, Бк/м^3	Медиана, Бк/м^3	Среднее геометр., Бк/м^3	Геометр. стандарт	Диапазон, Бк/м^3	Доля значений ЭРОА радона > 200 Бк/м^3, %
2851	91	52	54	2,8	<10 – 2408	11

Как видно из табл. 2, среднее арифметическое значение ЭРОА радона составляет 91 Бк/м^3, что существенно выше, чем в большинстве городов России [15, 16], а также выше среднего содержания радона в домах Европы [6]. В то же время, это значение ниже, чем средние ЭРОА радона в пределах территорий, известных как зоны повышенного радонового риска, таких, например, Забайкальский край, Республика Алтай, Тыва, Еврейская АО [17]. Доля измеренных значений ЭРОА радона, превышающих уровень 200 Бк/м^3, составляет 11 %, что соответствует показателям, характерным для территорий с наиболее высокими уровнями радона, перечисленных выше [18].

Сравнивая с зарубежными стандартами регулирования радонового риска, можно сказать, что среднегодовое значение ОА радона в помещениях Пятигорска, равное 182 Бк/м^3 (с учетом коэффициента равновесия 0,5), превышает принятый в США уровень «красной» радоновой зоны (148 Бк/м^3). Доля измеренных значений ОА радона, превышающих уровень, рекомендованный Европейским законодательством (300 Бк/м^3) составляет 16 %. Таким образом, территория города может быть уверенно отнесена к приоритетным радоновым областям (Radon Priority Areas), для которых необходима разработка первоочередных противорадоновых мероприятий.

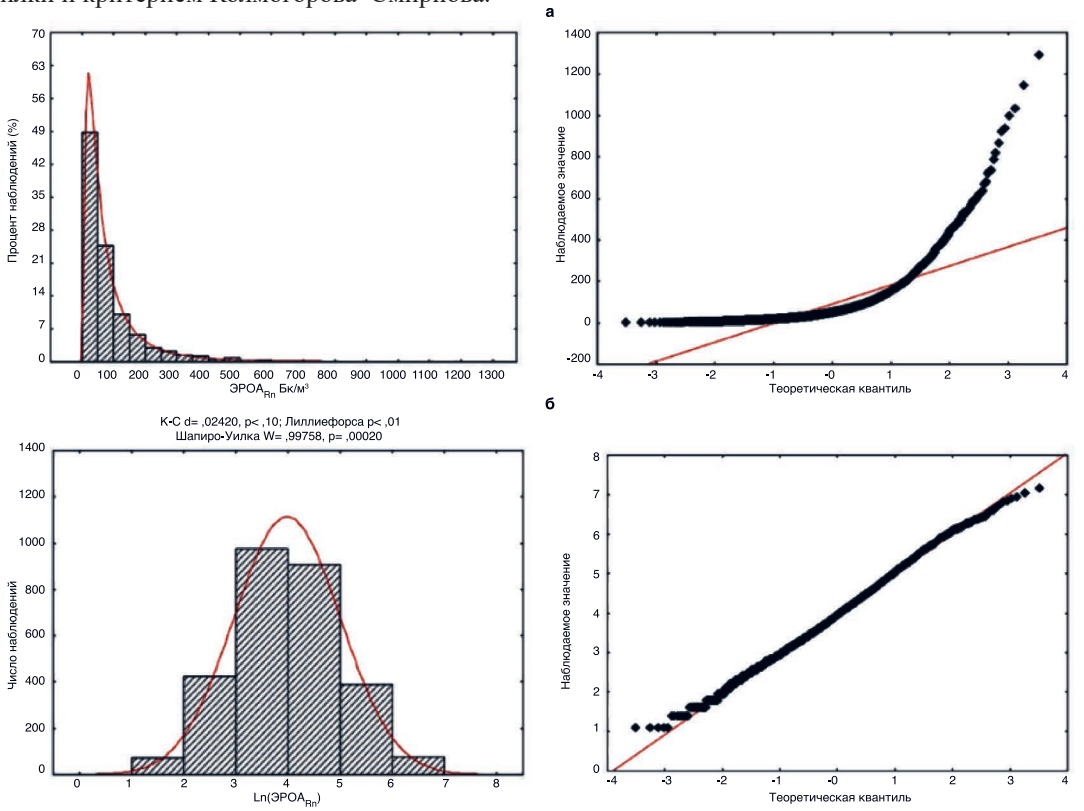


Рис. 2. Гистограммы частотного распределения и Q-Q диаграммы распределения измеренных значений ЭРОА радона (а) и их логарифмов (б) на территории г. Пятигорска

Fig. 2. Histograms of the frequency distribution and Q-Q diagrams of the distribution of the measured values of the EEC radon (a) and their logarithms (b) in buildings in Pyatigorsk

Вместе с тем, пространственное распределение повышенных значений ЭРОА радона в зданиях на территории Пятигорска неоднородно. В некоторых районах города здания, в которых норматив по ЭРОА радона превышен в большей части помещений, встречаются чаще, чем в других. Очевидно, что повышенное содержание радона в отдельных зданиях связано с особенностями их конструкции, допускающей проникновение радона в помещения, однако вероятность регистрации таких зданий на той или иной территории зависит от геологических и геофизических характеристик подстилающих пород, то есть, от потенциальной радоноопасности территории. Для дифференцированной оценки потенциальной радоноопасности территории г. Пятигорска было проведено районирование территории по типу приповерхностных отложений, являющихся основанием зданий. Для районирования использовались как геологические карты коренных дочетвертичных пород, так и карты четвертичных отложений, входящие в комплект Государственной геологической карты масштаба 1:200 000. Территория города была разделена на следующие четыре района с разным составом грунтов в основании зданий (см. рис. 1):

1. Область распространения поймы, I и II надпойменных террас р. Подкумок, протягивающиеся широкой полосой по обоим берегам реки. Территория сложена четвертичными аллювиальными гравийно-галечниковыми отложениями, песками, супесями с гравием и галькой, мощностью 3–20 м. Удельная активность ^{226}Ra в гравийно-галечниковых отложениях по результатам рекогносцировочных исследований составляет 15–29 Бк/кг, при среднем значении 22 Бк/кг.
2. Область распространения III надпойменной террасы р. Подкумок вытянута в меридиональном направлении вдоль северного (левого) борта речной долины, с поверхности покрыта слоем покровных суглинков, высокопористых, местами просадочных, мощностью до 12 м. Удельная активность ^{226}Ra в суглинках колеблется в диапазоне 40–72 Бк/кг, при среднем значении 52 Бк/кг.
3. Центральная часть города, а также водораздельные поверхности на правом берегу Подкумка, сложенные глинами майкопской серии. Майкопские глины характеризуются повышенными значениями удельной активности ^{226}Ra, которые по результатам предварительных измерений на исследуемой территории колеблются от 40 до 84 Бк/кг, среднее значение 68 Бк/кг.
4. Северо-восточная часть города, а также склоны горы Машук, сложенная преимущественно мергелями с прослоями глин и известняков палеогенового возраста с удельной активностью ^{226}Ra 14–32 Бк/кг, среднее 22 Бк/кг.

Для корректной оценки потенциальной радоноопасности территории по результатам выборочных измерений ЭРОА радона в зданиях необходим учет влияния на ЭРОА радона конструктивных особенностей зданий и других факторов, не связанных с геологией. На рис. 3 показано распределение среднеарифметических значений ЭРОА радона в помещениях в зависимости от различных факторов.

Как видно из рис. 3а, наибольшие значения ЭРОА радона регистрируются в подвалах и на первых этажах зданий. Это свидетельствует о ведущей роли грунтов основания как основного источника поступления радона в помещения. Учитывая, что в зданиях выше 2-го этажа выполнялись только выборочные измерения, а в подвалах, как правило, расположены помещения, не предусматривающие постоянного пребывания людей

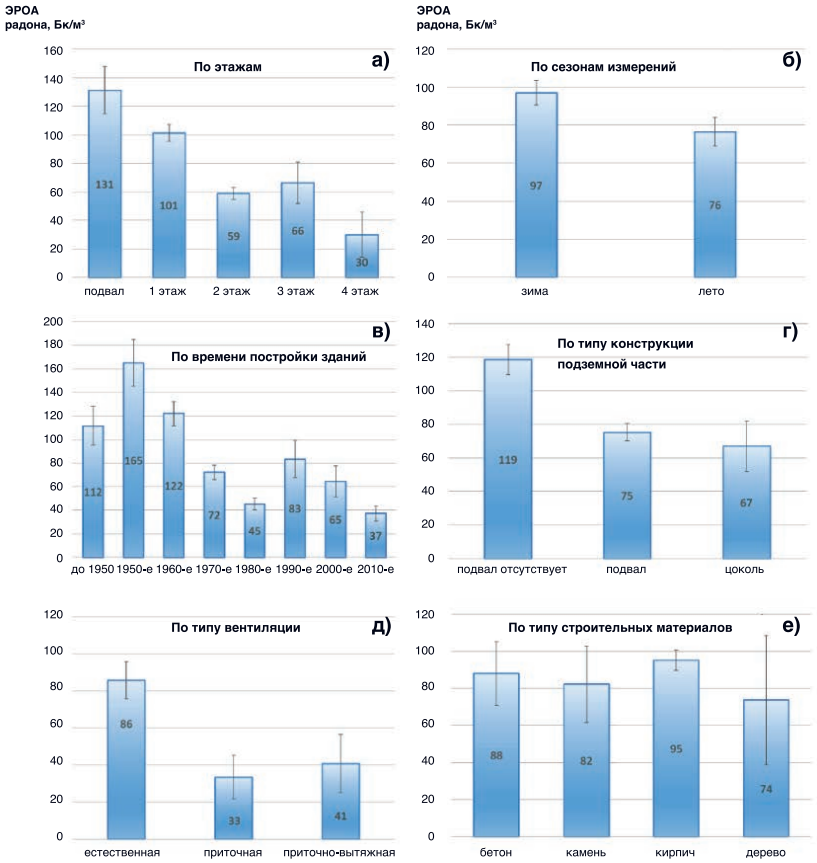


Рис. 3. Влияние различных факторов на ЭРОА радона в помещениях г. Пятигорска

Fig. 3. The influence of various factors on EEC radon in buildings of Pyatigorsk

(бойлерные, кладовые, подсобные и складские помещения) в дальнейшем анализ проводился для результатов измерений, полученных на 1-х и 2-х этажах. Анализ сезонной изменчивости ЭРОА радона в помещениях показывает, что в зимний период ЭРОА радона в среднем на 20 % выше, чем в летний (рис. 3б), что в целом соответствует общеизвестному тренду [6]. Здания постройки до 1970 г. характеризуются более высокими значениями ЭРОА радона, чем более поздние (рис. 3в). Наиболее высокие значения ЭРОА, в среднем, характерны для домов, построенных в 1950-е годы, которые имеют в основном ленточный фундамент и часто земляной пол в подвале. Близкие закономерности были установлены и в других городах России [16]. В зданиях, не оборудованных подвалами, ЭРОА радона на 1-х и 2-х этажах в среднем выше, чем в зданиях с подвалами и/или цокольными этажами, т.к. радон, по-видимому, напрямую поступает из грунтов основания в помещения 1-го этажа (рис. 3г). Наличие принудительной вентиляции ожидаемо приводит к снижению средних значений ЭРОА радона (рис. 3д). Наконец, тип строительных материалов не влияет существенно на содержание радона в помещениях исследуемых зданий (рис. 3е).

Таким образом, среднегодовое значение ЭРОА радона в обследованных помещениях в наибольшей степени зависит от года постройки здания, определяющего его конструктивные особенности и износ конструкций, а также от наличия в здании подвала и принудительной вентиляции. В связи с тем, что принудительной вентиляцией оборудовано только 12 % обследованных зданий, эти здания были выключены из дальнейшего анализа. По годам постройки и наличию подвалов выделенные районы отличаются друг от друга несущественно, не более чем на 20–25 %, что демонстрирует табл. 3. То есть, эти параметры не могут существенно повлиять на результаты оценки потенциальной радоноопасности территории.

Таблица 3

Характеристика обследованных зданий по году постройки и наличию в них подвалов в районах с разным типом грунта

Characteristics of the surveyed buildings by year of construction and the presence of basements in them in areas with different types of soil

Район	1	2	3	4
Доля зданий до 1970 г постройки, %	31	51	35	37
Доля зданий с подвалами, %	50	70	71	66

Для каждой из четырех выделенных областей, различающихся типом грунтов основания зданий, были рассчитаны параметры распределения ЭРОА радона в помещениях, результаты приведены в табл. 4. Полученные данные показывают, что наибольшие значения ЭРОА радона характерны для районов 2 и 3, сложенных грунтами с повышенным содержанием ^{226}Ra. В обоих районах средние по району значения ЭРОА радона превышают 100 Бк/м^3 (допустимый уровень для новых зданий), а доля значений ЭРОА радона, превышающих допустимый уровень 200 Бк/м^3, составляет более 10 %. Всего в пределах этих двух районов выявлено 77 помещений, где ЭРОА радона превышает допустимый уровень. Доля домов, в которых среднегодовое значение ОА радона хотя бы в одном помещении превышает 300 Бк/м^3, составляет более 50 %. Таким образом, районы 2 и 3 могут быть отнесены к потенциально радоноопасным территориям.

На остальной территории города, для которой характерно низкое содержание ^{226}Ra в грунтах (районы 1 и 4), средние по районам значения ЭРОА радона ниже допустимых пределов, а превышения допустимых

Таблица 4

Параметры распределения ЭРОА радона в помещениях в пределах районов с грунтом различных типов

Parameters of the distribution of EEC radon in buildings within areas characterized by different types of soils

№ района (состав грунта)	Содержание ^{226}Ra в грунтах, Бк/кг	ЭРОА радона в помещениях						
		Кол-во измерений	Среднее AM, Бк/м^3	Среднее геометр. GM Бк/м^3	Медиана Med, Бк/м^3	Геометр. стандарт GSD	Диапазон Max-Min, Бк/м^3	Доля значений ЭРОА радона > 200 Бк/м^3, %
1 (галька, гравий, песок)	15–29	515	59	42	41	2,2	<10–591	2,5
2 (покровные суглинки)	40–72	418	125	74	70	2,7	<10–1293	18
3 (майкопские глины)	40–84	680	109	67	64	2,5	<10–2408	13
4 (мергели, известняки)	15–32	692	67	47	46	2,3	<10–513	4,3

уровней содержания радона встречается в отдельных помещениях менее чем в 5 % измерений. То есть, нет оснований для того чтобы считать данные территории потенциально радоноопасными. Однако в этих областях все же выявлены 24 помещения, в которых зарегистрированы превышения допустимого уровня ЭРОА радона 200 Бк/м^3. Следует отметить, что в основном это единичные помещения с затрудненным воздухообменом. Возможность присутствия зданий с повышенным содержанием радона вне радоноопасных зон широко известна [19]. Повышенное содержание радона в домах на безопасных по радону территориях могут быть обусловлены особенностями конструкции здания, например, неудачной системой вентиляции, подсасывающий воздух из подвалов и/или коллекторов подземных коммуникаций, применением отделочных материалов с повышенным содержанием радия. Кроме того, на геологических картах масштаба 1: 200 000 (в 1 см 2 км) за счет высокой степени генерализации данных могут быть не отражены отдельные распространенные локально геологические слои, возможно содержащие повышенные концентрации радия, также возможны неточности в привязке геологических границ на местности.

Интерес представляет тот факт, что в зданиях, расположенных вблизи горы Горячка, где происходит разгрузка радоновых вод, превышения допустимых уровней ЭРОА радона практически не выявлено. Возможно, это связано с недостаточной плотностью сети обследованных зданий, что требует дополнительных исследований в будущем. Однако на данный момент можно предположить, что повышенные уровни ЭРОА радона в зданиях Пятигорска не связаны с переносом радона по разломам из более глубоких областей земной коры, а обусловлены поступлением радона, образующегося непосредственно в толще грунтов основания зданий за счет распада радия, содержащегося в этих грунтах.

Таким образом, опыт проведенных исследований показывает, что целесообразно введение понятия потенциальной радоноопасности территории не только для отдельных участков застройки, но и для крупных тер-

риторий, например, территорий городов, районов или областей. Это необходимо для обоснования первоочередных мер по проведению массовых измерений (скрининга) ЭРОА радона в зданиях и разработки комплекса радонозащитных мероприятий, направленных на снижение доз облучения населения за счет радона в зонах наибольшего риска, а также для информирования населения об условиях проживания и рисках для здоровья.

Полученные результаты позволяют предложить следующие критерии для выделения потенциально радоноопасных территорий: а) долю значений ЭРОА радона в помещениях, превышающих допустимый уровень (более 10 %), б) значение удельной активности ^{226}Ra в грунтах (более 40 Бк/кг), в) значение плотности потока радона с поверхности грунта (более 80 мБк/м^{2}с). Территорию следует относить к потенциально радоноопасной в случае превышения указанных уровней хотя бы по одному из критериев. Выборочные измерения ЭРОА радона целесообразно проводить в помещениях общественных зданий, таких, как детские сады и школы, доступ в которые упрощён по сравнению с частным жилым фондом.

В качестве основы для районирования территорий удобно и эффективно использовать Государственные геологические карты масштаба 1:200 000, которые находятся в открытом доступе и не являются секретными. Необходимо использовать карты как дочетвертичных, так и четвертичных отложений. Геологические карты дочетвертичных отложений показывают пространственное распространение разных типов коренных горных пород и геологических разломов, эти карты необходимы для районировании горных районов, где четвертичные отложения слабо развиты. Карты четвертичных отложений важны на равнинных территориях, во впадинах и долинах рек, где четвертичные отложения широко распространены и имеют значительную мощность. В предгорных областях требуется комплексное применение карт обоих типов. В ряде случаев разрешение и детальность масштаба 1:200 000 недостаточна, что требует дополнительных геологических исследований для уточнения границ на местности и выяснения характера приповерхностных грунтов с обследованием горных пород в карьерах, дорожных выемках и строительных котлованах, бурением небольших скважин до глубины 1–1,5 м, а также анализом доступных материалов инженерно-геологических и инженерно-экологических изысканий для строительства.

Заключение

В результате проведенных исследований была впервые проведена оценка содержания радона в жилых и общественных зданиях г. Пятигорска. Установлено, что значения ЭРОА радона в помещениях выше, чем в большинстве городов России. Доля значений ЭРОА радона, превышающих допустимый уровень 200 Бк/м^3, составляет в среднем по городу 11 %, что сопоставимо со значениями, характерными для территорий наибольшего радонового риска не только в России, но и в мире. Проведено районирование города по степени потенциальной радоноопасности с использованием Государственных геологических карт масштаба 1:200 000, а также результатов выборочных измерений ЭРОА радона в зданиях и рекогносцировочных исследований содержания ^{226}Ra в грунтах, на основе чего выделены потенциально радоноопасные районы, где необходимо проведение первоочередных противорадоновых мероприятий.

Предложено в качестве критериев для выделения потенциально радоноопасных территорий использовать долю значений ЭРОА радона в помещениях, превышающих допустимый уровень (более 10 %), значение удельной активности ^{226}Ra в грунтах (более 40 Бк/кг) и значение плотности потока радона с поверхности грунта (более 80 мБк/м^{2}с).

В дальнейшем планируется провести более детальные исследования удельной активности радионуклидов в грунтах исследуемой территории, а также дополнить имеющиеся данные результатами измерений плотности потока радона с поверхности грунта. Полученный опыт районирования может быть использован при разработке теоретических основ картирования потенциально радоноопасных территорий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. WHO Handbook on Indoor Radon. A Public Health Perspective / Ed. Hajo Zeeb and Ferid Shannoun. Geneva: WHO Press, 2009. doi: 10.1080/00207230903556771.
2. Lecomte J.F., Solomon S., Takala J., Jung T., Strand P., Murith C., Kiselev S.M., Zhuo W., Shannoun F., Janssens A. Radiological Protection Against Radon Exposure // Annals of the ICRP. 2014. V.43. No.3. P. 4-54.
3. Киселев С.М., Жуковский М.В., Стамат И.П., Ярмошенко И.В. Радон: от фундаментальных исследований к практике регулирования. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. 432 с.
4. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 Laying Down Basic Safety Standards for Protection against the Dangers Arising from Exposure to Ionising Radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj.
5. Bossew P. Radon Priority Areas-Definition, Estimation and Uncertainty // Nucl. Technol. Radiat. Prot. 2018. No.33. P. 286–292. DOI: 10.2298/NTRP180515011B.
6. Cinelli G., De Cort M., Tollefsen T. European Atlas of Natural Radiation. Luxembourg: Publication Office of the European Union, 2019. doi: 10.2760/46388.
7. Čeliković I., Pantelić G., Vukanac I., Nikolić J.K., Živanović M., Cinelli G., Gruber V., Baumann S., Ciotoli G., Poncela L.S.Q, et al. Overview of Radon Flux Characteristics, Measurements, Models and Its Potential Use for the Estimation of Radon Priority Areas // Atmosphere. 2022. V.13. No.12. P. 2005. https://doi.org/10.3390/atmos13122005.
8. Haneberg W.C., Wiggins A., Curl D.C., Greb S.F., Andrews Jr. W.M., Rademacher K., Kay Rayens M., Hahn E.J. A Geologically Based Indoor-Radon Potential Map of Kentucky // GeoHealth. 2020. V.4. No.11. P. e2020GH000263. doi: 10.1029/2020GH000263.
9. Bossew P., Cinelli G., Ciotoli G., Crowley Q.G., De Cort M., Elío Medina J., Gruber V., Petermann E., Tollefsen T. Development of a Geogenic Radon Hazard Index-Concept, History, Experiences // Int. J. Environ. Res. Public Health 2020. No.17. P. 4134. doi: 10.3390/ijerph17114134.
10. Бондарева Г.Л. Гидрогеодинамические и гидрогеохимические особенности Пятигорского месторождения минеральных вод: Автореф. дис …. канд. геол.-минерал. наук. Пермь, 2011. 24 с.
11. Miklyaev P.S., Petrova T.B., Shchitov D.V., Sidyakin P.A., Murzabekov M.A., Tsebro D.N., Marennyy A.M., Nefedov N.A., Gavriliev S.G. Radon Transport in Permeable Geological Environments // Science of The Total Environment. 2022. V.852. P. 158382. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158382.
12. Пахолкина О.А., Жуковский М.В., Ярмошенко И.В., Лежнин В.Л., Верейко С.П. Исследование связи рака легкого с профессионально-бытовым облучением радоном в городе Лермонтов по принципу случай – контроль // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т.51. №6. С. 705.
13. Кайгородов Е.И., Губанова Ю.К., Мнацаканян М.Р., Карл Л.Э. Обследование детских учреждений Пятигорска на содержание радона в помещениях // Матер. X Российской конференции с международным участием «Радиохимия-2022». Санкт-Петербург, 26-30 сентября 2022 г. СПб., 2022. С. 207.
14. Маренный А.М., Цапалов А.А., Микляев П.С., Петрова Т.Б. Закономерности формирования радонового поля в геологической среде. М.: Перо, 2016. 394 с.
15. Маренный А.М., Романов В.В., Астафуров В.И., Губин А.Т., Киселёв С.М., Нефёдов Н.А., Пенезев А.В. Проведение обследований

зданий различного назначения на содержание радона на территориях, обслуживаемых ФМБА России // Радиационная гигиена. 2015. Т. 8. № 1. С. 23-29.
16. Жуковский М.В., Ярмошенко И.В., Онищенко А.Д., Малиновский Г.П., Васильев А.В., Назаров Е.И. Оценка уровней содержания радона в многоэтажных зданиях на примере восьми крупных городов России // Радиационная гигиена. 2022. Т.15. №1. С. 47-58. doi: 10.21514/1998-426X-2022-15-1-47-58.
17. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Романович И.К., Барковский А.Н., Кормановская Т.А., Шевкун И.Г. Радиационно-гигиеническая паспортизация и ЕСКИД – информационная основа принятия управленческих решений по обеспечению радиационной безопасности населения Российской Федерации. Сообщение 2. Характеристика источников и доз облучения населения Российской Федерации // Радиационная гигиена. 2017. Т.10. №3. С. 18-35. doi: 10.21514/1998-426X-2017-10-3-18-35.
18. Романович И.К., Кормановская Т.А., Кононенко Д.В. К обоснованию изменений в нормировании содержания радона в воздухе помещений // Здоровье населения и среда обитания. 2019. Т.6. №315. С. 42-48. doi: 10.35627/2219-5238/2019-315-6-42-48.
19. Petermann E., Bossew P., Hoffmann B. Radon Hazard vs. Radon Risk – on the Effectiveness of Radon Priority Areas // Journal of Environmental Radioactivity. 2022. V.244-245. doi: 10.1016/j.jenvrad.2022.106833.

REFERENCES

1. WHO Handbook on Indoor Radon. A Public Health Perspective. Ed. Hajo Zeeb and Ferid Shannoun. Geneva, WHO Press, 2009. doi: 10.1080/00207230903556771.
2. Lecomte J.F., Solomon S., Takala J., Jung T., Strand P., Murith C., Kiselev S.M., Zhuo W., Shannoun F., Janssens A. Radiological Protection Against Radon Exposure. Annals of the ICRP. 2014;43;3:4-54.
3. Kiselev S.M., Zhukovskiy M.V., Stamat I.P., Yarmoshenko I.V. *Radon: ot Fundamental'nykh Issledovaniy k Praktike Regulirovaniya* = Radon: from Fundamental Research to Regulatory Practice. Moscow, A.I. Burnazyan FMBC FMBA Publ., 2016. 432 p. (In Russ.).
4. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 Laying Down Basic Safety Standards for Protection against the Dangers Arising from Exposure to Ionising Radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom: URL: https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj.
5. Bossew P. Radon Priority Areas-Definition, Estimation and Uncertainty. Nucl. Technol. Radiat. Prot. 2018;33:286-292. doi: 10.2298/NTRP180515011B.
6. Cinelli G., De Cort M., Tollefsen T. European Atlas of Natural Radiation. Luxembourg, Publication Office of the European Union, 2019. doi: 10.2760/46388.
7. Čeliković I., Pantelić G., Vukanac I., Nikolić J.K., Živanović M., Cinelli G., Gruber V., Baumann S., Ciotoli G., Poncela L.S.Q, et al. Overview of Radon Flux Characteristics, Measurements, Models and Its Potential Use for the Estimation of Radon Priority Areas. Atmosphere. 2022;13;12:2005. https://doi.org/10.3390/atmos13122005.
8. Haneberg W.C., Wiggins A., Curl D.C., Greb S.F., Andrews Jr. W.M., Rademacher K., Kay Rayens M., Hahn E.J. A Geologically Based Indoor-Radon Potential Map of Kentucky. GeoHealth. 2020;4;11:e2020GH000263. doi: 10.1029/2020GH000263.
9. Bossew P., Cinelli G., Ciotoli G., Crowley Q.G., De Cort M., Elío Medina J., Gruber V., Petermann E., Tollefsen T. Development of a Geogenic Radon Hazard Index-Concept, History, Experiences. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020;17:4134. doi: 10.3390/ijerph17114134.
10. Bondareva G.L. *Gidrogeodinamicheskiye i Gidrogeokhimicheskiye Osobennosti Pyatigorskogo Mestorozhdeniya Mineral'nykh Vod* = Hydrogeodynamic and Hydrogeochemical Features of the Pyatigorsk Mineral Water Deposit. Extended Abstract of Candidate's Thesis (Geological and Mineral Sciences). Perm Publ., 2011. 24 p. (In Russ.).
11. Miklyaev P.S., Petrova T.B., Shchitov D.V., Sidyakin P.A., Murzabekov M.A., Tsebro D.N., Marennyy A.M., Nefedov N.A., Gavriliev S.G. Radon Transport in Permeable Geological Environments. Science of The Total Environment. 2022;852:158382. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158382.
12. Pakholkina O.A., Zhukovskiy M.V., Yarmoshenko I.V., Lezhnin V.L., Vereyko S.P. Study of the Relationship between Lung Cancer and Occupational and Household Radon Exposure in the City of Lermontov Based on the Case-Control Principle. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2011;51;6:705 (In Russ.).
13. Kaygorodov Ye.I., Gubanova YU.K., Mnatsakanyan M.R., Karl L.E. Survey of Children's Institutions of Pyatigorsk for Radon Content in the Premises. *Radiokhimiya-2022* = Radiochemistry-2022. Proceedings of the X Russian Conference with International Participation. St. Petersburg, September 26-30, 2022. Moscow Publ., 2022. P. 207 (In Russ.).
14. Marennyy A.M., Tsapalov A.A., Miklyayev P.S., Petrova T.B. *Zakonomernosti Formirovaniya Radonovogo Polya v Geologicheskoy Srede* = Regularities of Formation of Radon Field in Geological Environment. Moscow, Pero Publ., 2016. 394 p. (In Russ.).
15. Marennyy A.M., Romanov V.V., Astafurov V.I., Gubin A.T., Kiselev S.M., Nefedov N.A., Penezev A.V. Conducting Surveys of Buildings of Various Purposes for Radon Content in the Territories Served by the FMBA of Russia. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2015;8;1:23-29 (In Russ.).
16. Zhukovskiy M.V., Yarmoshenko I.V., Onishchenko A.D., Malinovskiy G.P., Vasil'yev A.V., Nazarov Ye.I. Assessment of Radon Levels in Multi-Story Buildings Using the Example of Eight Large Russian Cities. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2022;15;1:47-58 (In Russ.). doi: 10.21514/1998-426X-2022-15-1-47-58.
17. Onishchenko G.G., Popova A.YU., Romanovich I.K., Barkovskiy A.N., Kormanovskaya T.A., Shevkun I.G. Radiation-Hygienic Passportization and ESKID - an Information Basis for Making Management Decisions to Ensure Radiation Safety of the Population of the Russian Federation. Communication 2. Characteristics of Sources and Doses of Radiation Exposure to the Population of the Russian Federation. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2017;10;3:18-35 (In Russ.). doi: 10.21514/1998-426X-2017-10-3-18-35.
18. Romanovich I.K., Kormanovskaya T.A., Kononenko D.V. To the Substantiation of Changes in the Standardization of Radon Content in Indoor Air. *Zdorov'ye Naseleniya i Sreda Obitaniya* = Public Health and Life Environment. 2019;6;315:42-48 (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2019-315-6-42-48.
19. Petermann E., Bossew P., Hoffmann B. Radon Hazard vs. Radon Risk – on the Effectiveness of Radon Priority Areas. Journal of Environmental Radioactivity. 2022;244-245. doi: 10.1016/j.jenvrad.2022.106833.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 24-17-00217.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 24-17-00217.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-53-59

И.А. Галстян, А.Ю. Бушманов, Ф.С. Торубаров, З.Ф. Зверева, О.В. Щербатых, В.Ю. Нугис, Н.А. Метляева, В.И. Пустовойт, А.С. Умников, М.В. Кончаловский, А.В. Аксененко, В.В. Кореньков, Л.А. Юнанова, О.Г. Каширина

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ЛУЧЕВОГО КОСТНОМОЗГОВОГО СИНДРОМА, РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННЫХ РАДИАЦИОННО-МЕХАНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение возможностей использования для ранней диагностики острого лучевого костномозгового синдрома (ОЛКМС), развивающегося при комбинированных радиационно-механических поражениях (КРМП), симптомов первичной реакции на облучение (время появления тошноты и рвоты, кратность последней), а также оценки глубины абсолютной лимфопении в течение первой недели после радиационного воздействия.

Материал и методы: 1. Сравнительный анализ литературных данных о ранней симптоматике травматического повреждения головы и ранее опубликованных собственных данных о первичной реакции на облучение при острой лучевой болезни (ОЛБ) различной степени тяжести у 134 пострадавших 26.04.1986 г. в аварии на ЧАЭС. 2. Сравнительный анализ динамики абсолютного количества лимфоцитов периферической крови 36 пострадавших с механической политравмой (средний возраст – 40,24 ± 4,07 лет) и 11 больных, перенесших ОЛБ I (группа сравнения 1, средний возраст – 30,00 ± 2,01 лет), а также 15 больных, перенесших ОЛБ II (группа сравнения 2, средний возраст – 28,47 ± 2,03 лет). Статистическая обработка материала – пакет программ IBM SPSS Statistics.23, критерии Краскала–Уоллиса и U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Полученные результаты рассматривались как статистически достоверные при $p < 0,05$.

Результаты: 1. При поступлении пораженного с подозрением на черепно-мозговую травму (ЧМТ) в рамках КРМП, у которого отмечается тошнота и рвота, отсутствует сознание и имеются повреждения кожных покровов головы, диспепсический синдром не может рассматриваться только как проявление первичной реакции на облучение. При отсутствии подозрения на ЧМТ, при ясном сознании и интактности кожных покровов тошнота и рвота могут быть использованы для прогнозирования степени тяжести развивающегося ОЛКМС. 2. Анализ динамики лимфоцитов периферической крови у 15 (41,7 %) больных с политравмой выявил абсолютную лимфопению в течение первой недели после механического воздействия. При этом глубина абсолютной лимфопении при травме без воздействия ионизирующего излучения в сроки, когда обычно она исследуется и определяется степень тяжести ОЛКМС, у отдельных больных соответствует показателям, характерным для ОЛБ I и ОЛБ II (может достигать $0,3 \times 10^9$/л).

Выводы: Использование методов ранней диагностики степени тяжести ОЛКМС имеет некоторые особенности при КРМП. Использование критериев первичной реакции на облучение для диагностики степени тяжести развивающегося ОЛКМС можно рекомендовать только при условии отсутствия у пациента явных признаков ЧМТ: сознание сохранено, в области головы нет признаков механической травмы (гематомы, ссадины, открытой раны, переломов костей). У 42 % больных при наличии механической политравмы в течение первой недели наблюдения может выявляться посттравматическая абсолютная лимфопения, которая в сочетании с пострадиационной абсолютной лимфопенией может привести к завышению степени тяжести развивающегося ОЛКМС. Окончательное решение о прогнозе тяжести ОЛКМС, а также КРМП в целом и тактике ведения больного должно приниматься только после оценки поглощенной дозы цитогенетическим методом.

Ключевые слова*: комбинированное радиационно-механическое поражение, острый лучевой костномозговой синдром, черепно-мозговая травма, биодозиметрия, ранняя диагностика, первичная реакция на облучение, лимфоцитарный тест*

Для цитирования: Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф., Щербатых О.В., Нугис В.Ю., Метляева Н.А., Пустовойт В.И., Умников А.С., Кончаловский М.В., Аксененко А.В., Кореньков В.В., Юнанова Л.А., Каширина О.Г. Возможности ранней диагностики острого лучевого костномозгового синдрома, развивающегося при комбинированных радиационно-механических поражениях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 53–59. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-53-59

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-53-59

I.A. Galstian, A.Yu. Bushmanov, F.S. Torubarov, Z.F. Zvereva, O.V. Shcherbatykh, V.Yu. Nugis, N.A. Metlyaeva, V.I. Pustovoit, A.S. Umnikov, M.V. Konchalovsky, A.V. Aksenenko, V.V. Korenkov, L.A. Yunanova, O.G. Kashirina

The Possibilities of Early Diagnosis of Acute Radiation Syndrome Combined with Mechanical Injury

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

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

ABSTRACT

Purpose: To study the possibilities of using for early diagnosis of acute radiation bone marrow syndrome (ARBMS) combined mechanical injuries (CRMI) symptoms of the primary reaction to radiation (time of onset of nausea and vomiting, the multiplicity of the vomiting), as well as to assess the depth of absolute lymphopenia during the first week after radiation exposure.

Material and methods: 1. Comparative analysis of the literature data on the early symptoms of traumatic brain injury (TBI) and previously published own data on the primary reaction to radiation exposure in acute radiation syndrome (ARS) of varying severity in 134 victims on 04/26/1986 in the Chernobyl accident. 2. Comparative analysis of the dynamics of the absolute number of peripheral blood lymphocytes in 36 patients with mechanical polytrauma (average age – 40.24 ± 4.07 years) and 11 ARS I patients (comparison group 1, average age – 30.00 ± 2.01 years), as well as 15 ARS II patients (comparison group 2, average age – 28.47 ± 2.03 years). Statistical processing of the material is the IBM SPSS Statistics.23 software package, the Kraskal–Wallis criteria and the Mann–Whitney U-criterion for independent samples. The results obtained were considered statistically reliable at $p < 0.05$.
Results: 1. Upon admission of a patient with suspected TBI within the framework of CRMI, who has nausea and vomiting, is unconscious and has damage to the skin of the head, dyspeptic syndrome cannot be considered only as a manifestation of the primary reaction to radiation. In the absence of suspicion of TBI, with clear consciousness and intact skin, nausea and vomiting can be used to predict the severity of developing ARBMS. 2. Analysis of the dynamics of peripheral blood lymphocytes in 15 (41.7 %) patients with polytrauma revealed absolute lymphopenia during the first week after mechanical exposure. At the same time, the depth of absolute lymphopenia in trauma without exposure to ionizing radiation at the time when it is usually examined and the severity of ARBMS is determined in individual patients corresponds to the indicators characteristic of ARS I and ARS II (can reach 0.3×10^9/l).
Conclusions: The use of methods for early diagnosis of the severity of ARBMS will have some features in CRMI. The use of criteria for the primary reaction to radiation to diagnose the severity of developing ARBMS can be recommended only if the patient has no obvious signs of TBI: consciousness is preserved, there are no signs of mechanical trauma in the head area (hematomas, abrasions, open wounds, bone fractures). In 42 % of patients with mechanical polytrauma, posttraumatic fever may be detected during the first week of follow-up post-traumatic absolute lymphopenia in combination with post-traumatic absolute lymphopenia can lead to an overestimation of the severity of developing ARBMS. The final decision on the prognosis of the severity of ARBMS, as well as CRMI in general and patient management tactics should be made only after evaluating the absorbed dose by cytogenetic method.

Keywords: *combined radiation-mechanical injury, acute radiation bone marrow syndrome, traumatic brain injury, biodosimetry, early diagnosis, primary reaction to radiation, lymphocyte test*

For citation: Galstian IA, Bushmanov AYu, Torubarov FS, Zvereva ZF, Shcherbatykh OV, Nugis VYu, Metlyaeva NA, Pustovoit VI, Umnikov AS, Konchalovsky MV, Aksenenko AV, Korenkov VV, Yunanova LA, Kashirina OG. The Possibilities of Early Diagnosis of Acute Radiation Syndrome Combined with Mechanical Injury. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):53–59. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-53-59

Введение

В последние годы увеличилась актуальность изучения клинических аспектов комбинированных радиационных поражений (КРП). Материалы, касающиеся возможностей диагностики и лечения этих поражений у человека, немногочисленны. Массовые КРП описаны у жертв атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, но по вполне понятным причинам, включающим неожиданность первого применения подобного оружия, большое количество пострадавших, разрушение медицинской инфраструктуры, тяжесть поражений и гибель медицинского персонала, детального изучения течения КРП в остром периоде в 1945 г. проведено не было.

Однако при обследовании японских пациентов были установлены следующие основные особенности комбинированных поражений.

1. Сочетание у пострадавшего различных патологических состояний, включая острый лучевой синдром (ОЛС), одновременно проявляющиеся симптомы которых складываются в своеобразную клиническую картину, отличающуюся от таковой при соответствующих изолированных поражениях (ОЛС, механическая травма, термический ожог, химическое отравление и др.). При этом предполагается, что для диагностики каждого синдрома в рамках КРП могут использоваться те же методы и критерии, что и для соответствующих отдельных поражений.
2. В каждом периоде течения КРП в клинической картине преобладают признаки воздействия одного из этиологических факторов, и они вызывают наиболее выраженные нарушения состояния пострадавшего в данный конкретный период патологического процесса. По мере течения КРП значение ведущего компонента может меняться (ОЛС, механическая травма и др.).
3. Одновременное развитие различных синдромов приводит к взаимному отягощению их течения и, в целом, утяжеляет прогноз для жизни пораженного [1–4].

Позднее в литературе были упоминания об отдельных случаях КРП у человека [5, 6], но, в целом, изучение проблемы КРП, как правило, проводилось в условиях эксперимента, хотя понятно, что во многих аспектах течение КРП у человека и животных может различаться.

Известно, что механическая травма приводит к развитию симптомов, аналогичных в раннем периоде лучевого поражения (ранняя лимфопения, тошнота и рвота при травме головы) [7–11], что может затруднять диагностику степени тяжести ОЛС.

Целью настоящего исследования было изучение возможностей применения обычно используемых способов ранней диагностики острого лучевого костномозгового синдрома (ОЛКМС) у больных с наличием тяжелых травматических повреждений.

Материал и методы

На первом этапе работы проводилось изучение возможности применения критериев первичной реакции на облучение для определения степени тяжести развивающегося ОЛКМС при наличии механической травмы головы у пострадавшего.

Отсутствие доступного клинического материала (медицинских документов больных с комбинированными радиационно-механическими поражениями (КРМП) при наличии травмы головы) привело к необходимости сопоставления литературных данных о ранней симптоматике травматического повреждения головы и собственных данных о ранних проявлениях острой лучевой болезни (ОЛБ) различной степени тяжести, положенных в основу её диагностики. Материалы обследования 134 пострадавших 26.04.1986 г. в аварии на ЧАЭС были ранее обобщены, а результаты проведенного анализа опубликованы в виде статьи в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» [12].

На втором этапе работы по данным общего анализа крови в течение ближайших 10 дней после получения механической политравмы изучена динамика абсолютного количества лимфоцитов у 36 больных, среди них 35 мужчин и одна женщина. Средний возраст пострадавших в момент травмы 40,24 ± 4,07 лет. Для сопоставления 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 варьировало от одного до 16 за указанный период наблюдения, составляя, в среднем, 6.

Статистическая обработка материала была 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 $p < 0,05$.

Возможности использования цитогенетического метода диагностики степени тяжести лучевого синдрома, развивающегося в рамках КРП, в отсутствии доступного клинического материала изучались по данным литературных источников.

Результаты и обсуждение

Первичная реакция на облучение

В ранние сроки организм на воздействие внешнего излучения в дозе, превышающей 1 Гр, отвечает рядом неспецифических симптомов, которые являются первичной реакцией на облучение. Общие проявления первичной реакции при ОЛБ объединяются в 3 синдрома: диспептический – анорексия, тошнота, рвота, диарея; нейромоторный – утомляемость, общая слабость; вегетативно-сосудистый – потливость, гипертермия, головная боль, артериальная гипотензия.

Выраженность первичной реакции зависит от величины дозы облучения и ее мощности: чем они выше, тем раньше, дольше и интенсивнее клинические проявления первичной реакции. Это позволяет использовать проявления диспептического синдрома в качестве теста прогнозирования степени тяжести ОЛБ (табл. 1).

Таблица 1

Время возникновения и интенсивность рвоты при ОЛБ различной степени тяжести и соответствующие им диапазоны доз общего кратковременного облучения [2]

Time of onset and intensity of vomiting in ARS of varying severity and corresponding dose ranges for total short-term exposure [2]

Степень тяжести ОЛБ	Доза облучения	Время появления рвоты		Интенсивность рвоты
		Гамма-облучение малой мощности	Гамма- и гамма-нейтронное облучение большой мощности	
I	1–2 Гр	4–6 ч	2–4 ч	Однократная
II	2–4 Гр	2–4 ч	1–2 ч	Повторная
III	4–6 Гр	1–1,5 ч	от 30 мин до 1 ч	Многократная
IV	>6 Гр	от 30–40 мин до 1 ч	10–20 мин	Очень частая

Диагностика ОЛБ по симптомам первичной реакции носит предварительный и ориентировочный характер. При ОЛБ I и в отдельных случаях ОЛБ II рвота может отсутствовать.

Следует иметь в виду, что рвота может возникать и при других состояниях. Для диагностики КРМП очень важно, что при черепно-мозговой травме (ЧМТ) тошнота и рвота также, как при ОЛБ, являются важными диагностическими симптомами (табл. 2). При комбинации ОЛКМС и ЧМТ очень сложно понять, каким патологическим состоянием обусловлено появление диспепсического синдрома. Соответственно, тошнота и рвота в этом случае могут терять свое диагностическое значение в отношении раннего прогнозирования степени тяжести развивающегося ОЛКМС.

Таблица 2

Клинические симптомы ЧМТ различной степени тяжести

Clinical symptoms of TBI of varying severity

Клинические симптомы	Виды ЧМТ		
	Сотрясение головного мозга	Ушиб головного мозга легкой степени тяжести	Ушиб головного мозга средней степени тяжести
Состояние сознания	Ясное или потеря сознания до 30 с	Потеря сознания от 2 мин до 1 ч	Потеря сознания от 10 мин до 5–6 ч
Рвота	Нет или однократная	На высоте головной боли однократная или повторная	Многократная
Тошнота	Нет или лёгкая	На высоте головной боли однократная или повторная	Многократная, не связана с рвотой
Головная боль	Умеренная	Сильная	Сильная
Головокружение	Умеренное	Умеренное	Сильное
Общая слабость	Нет или лёгкая	Лёгкая	Умеренная
Состояние кожных покровов головы и костей черепа	Ссадины, кровоподтёки, раны	Ссадины, кровоподтёки, раны	Ссадины, кровоподтёки, раны, перелом костей черепа
Длительность начальной стадии клинических проявлений	От нескольких секунд до 10 мин	10–60 мин	Более 2 сут

Результаты сравнительного анализа данных табл. 2 демонстрируют, что при всех трёх видах ЧМТ отмечаются следующие симптомы:

– головная боль + наличие наружных повреждений + потеря сознания.

При сотрясении головного мозга отмечаются: головная боль + наружные повреждений в виде ссадин, кровоподтеков, ран + кратковременная потеря сознания (от нескольких секунд до 10 мин).

При ушибе головного мозга легкой степени тяжести отмечаются: головная боль + наружные повреждения в виде ссадин, кровоподтеков, ран, переломов костей черепа + потеря сознания (до 1 ч).

При ушибе головного мозга средней степени тяжести выявляются: головная боль + наружные повреждения в виде ссадин, кровоподтеков, ран, переломов костей черепа + потеря сознания (до 5–6 ч).

Симптомы первичной реакции при ОЛБ были далее сопоставлены с симптомами ЧМТ (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что такие симптомы как рвота, тошнота, головная боль, головокружение при ушибе головного мозга средней степени тяжести – самой тяжёлой форме ЧМТ из рассматриваемых – диагностируются чаще, чем в раннем периоде ОЛБ I–III степени тяжести. При менее тяжёлых формах ЧМТ – сотрясении головного мозга и ушибе головного мозга легкой степени тяжести – частота и степень выраженности этих симптомов близка к таковой при ОЛБ I–III степени тяжести. Таким образом, клиническая картина КРМП с ЧМТ с высокой вероятностью будет включать симптомы, которые могут трактоваться как проявления первичной реакции ОЛБ. Однако причиной появления этих симптомов (тошноты, рвоты) может быть как лучевое поражение, так и ЧМТ.

Однако в картине ОЛБ и ЧМТ есть клинические проявления, которые позволяют в ранние сроки различить эти заболевания. К ним относятся состояние сознания и характеристика кожных покровов. Сознание при ОЛБ

I, II, и III-й степени тяжести остается ясным, и только при ОЛБ IV-й степени оно может быть спутанным. При ЧМТ отмечается потеря сознания: до 30 с при сотрясении головного мозга, от 2-х мин. до 1 ч при ушибе головного мозга легкой степени тяжести и от 10 мин. до 5–6 ч при ушибе головного мозга средней степени тяжести.

Кожные покровы при ОЛБ обычно не изменены (100 %), а при ЧМТ, как правило, имеются их повреждения. При сотрясении головного мозга ссадины, кровоподтёки, раны отмечаются у 84 % больных. При ушибе головного мозга – у 100 % пациентов. При ушибе головного мозга средней степени тяжести они могут сочетаться с переломами костей черепа.

Соответственно, при поступлении больного с подозрением на КРМП, у которого отмечается тошнота и рвота, отсутствует сознание и имеются повреждения кожных покровов головы, диспепсический синдром не может рассматриваться как проявление первичной реакции на облучение. И он не должен приниматься во внимание при раннем прогнозировании степени тяжести развивающегося ОЛКМС. В случае ясного сознания и интактности кожных покровов тошнота и рвота могут быть расценены как симптомы первичной реакции на облучение. Однако полученный на основании оценки этих симптомов прогноз должен быть подкреплен результатами других методов биодозиметрии.

Абсолютное количество лимфоцитов периферической крови в течение первой недели после облучения

При анализе динамики лимфоцитов периферической крови в течение 15 дней после механической политравмы у 15 (41,7 %) больных выявлена абсолютная лимфопения. При этом глубина этого отклонения при травме без воздействия ионизирующего излучения в сроки, когда обычно она исследуется и определяется степень тяжести ОЛКМС [6, 7], соответствует показателям, характерным для ОЛБ I и ОЛБ II (может достигать $0,3 \times 10^9$/л).

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 обнаружено отсутствие достоверных различий ($p<0,05$) в среднем абсолютном количестве лимфоцитов с 4 по 7 сут ($0,99 \pm 0,11$ и $1,10 \pm 0,11 \times 10^9$/л), на 2–6 сут ($0,88 \pm 0,08$ и $1,15 \pm 0,16 \times 10^9$/л), в минимальном абсолютном количестве лимфоцитов с 1 по 8 сут ($0,58 \pm 0,07$ и $0,76 \pm 0,13 \times 10^9$/л), в абсолютном количестве лимфоцитов через 48 часов после травмы/облучения ($1,02 \pm 0,17$ и $0,99 \pm 0,20 \times 10^9$/л) (рис. 1).

Таким образом, динамика абсолютного количества лимфоцитов при механической политравме в течение первых 7 дней сходна с таковой при ОЛБ I степени (рис. 1).

Такая же ситуация складывается в отдельные временные периоды и при сопоставлении с динамикой абсолютного количества лимфоцитов при ОЛБ II (рис. 2).

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

Результаты исследования демонстрируют, что при КРМП в ранние сроки у 42 % больных глубина абсолютной лимфопении может складываться из лимфопении, обусловленной травматическим повреждением, и лимфопении, обусловленной величиной поглощенной дозы ионизирующего излучения. Соответственно, использование лимфоцитарного теста для прогнозирования степени тяжести развивающегося ОЛКМС у части больных КРМП может привести к утяжелению итоговой оценки.

Углубление абсолютной лимфопении при КРМП, по-видимому, является одним из проявлений феномена вза-

Таблица 3

Клинические симптомы, общие для первичной реакции при ОЛБ и при ЧМТ различной степени тяжести, и частота (%) выявления

Clinical symptoms common to the primary reaction in ARS and TBI of varying severity, and frequency (%) of detection

Клинические симптомы	Степень тяжести ОЛБ				Виды ЧМТ		
	I	II	III	IV	Сотрясение головного мозга	Ушиб головного мозга легкой степени тяжести	Ушиб головного мозга средней степени тяжести
Сознание	Ясное 100 %	Ясное 100 %	Ясное 100 %	Может быть спутанным	Ясное / потеря сознания до 30 сек 68 %	Потеря сознания от 2 мин. до 1 ч 100 %	Потеря сознания от 10 мин.до 5–6 ч 100 %
Рвота	Через 2–3 ч однократная 54,1 %	Через 1–2 ч повторная 93 %	Через 30 мин многократная 95,2 %	Через 5–20 мин неукротимая 100 %	Нет или однократная 25 %	На высоте головной боли однократная или повторная 53 %	Многократная 98 %
Тошнота	16,6 %	23,8 %	75 %	95,3 %	Нет или лёгкая 25 %	На высоте головной боли однократная или повторная 53 %	Многократная, не связана с рвотой 98 %
Головная боль	Кратковременная 51,1 %	Умеренная 62,5 %	Умеренная 85,7 %	Сильная 100 %	Умеренная 98 %	Сильная 100 %	Сильная 100 %
Головокружение	Лёгкое 16,6 %	Лёгкое 23,8 %	Умеренное 95,3 %	Умеренное 100 %	Умеренное 56 %	Умеренное 77 %	Сильное 100 %
Состояние кожных покровов головы и костей черепа	Нормальное 100 %	Нормальное 100 %	Нормальное 100 %	Нормальное 100 %	Ссадины, кровоподтёки, раны 84 %	Ссадины, кровоподтёки, раны 100 %	Ссадины, кровоподтёки, раны, перелом костей черепа 100 %

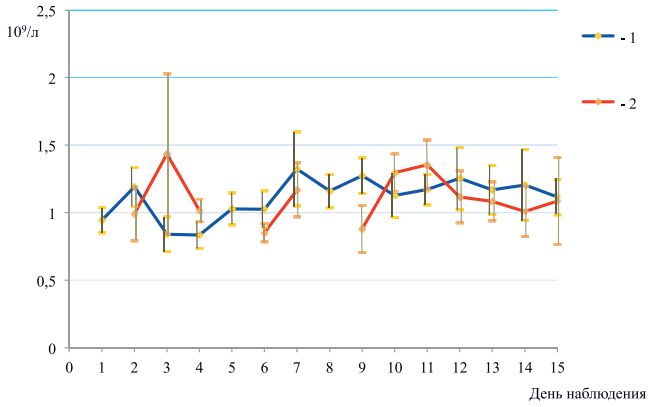


Рис. 1. Динамика абсолютного количества лимфоцитов в течение первых 15 сут после лучевого воздействия (ОЛБ I) и получения механической травмы (графики: 1 – абсолютное количество лимфоцитов у больных с политравмой и выявленной лимфопенией; 2 – абсолютное количество лимфоцитов у больных ОЛБ I)

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

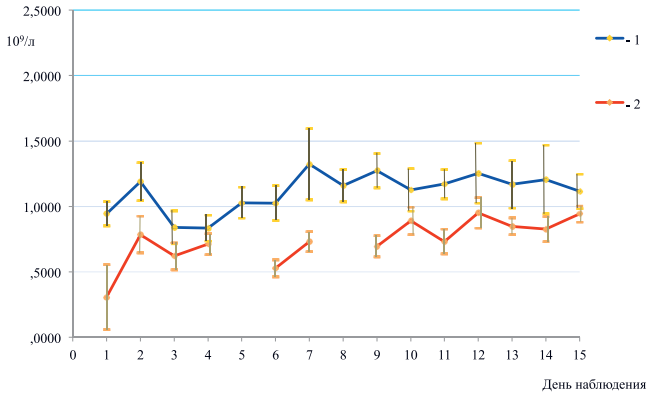


Рис. 2. Динамика абсолютного количества лимфоцитов в течение первых 15 сут после лучевого воздействия (ОЛБ II) и получения механической травмы (графики: 1 –абсолютное количество лимфоцитов у больных с политравмой и выявленной лимфопенией; 2 – абсолютное количество лимфоцитов у больных ОЛБ II)

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

имного отягощения, способного привести в 42 % наблюдений в раннем периоде к утяжелению прогнозируемой степени тяжести развивающегося в рамках заболевания ОЛКМС. Можно предположить, что это утяжеление может составлять + 1 степень тяжести, в редких случаях – +2 степени тяжести к истинной, обусловленной величиной поглощенной дозы (табл. 1, рис. 1, 2). То есть прогнозируемый на основании лимфоцитарного теста ОЛКМС II степени тяжести у больных КРМП может впоследствии на основании оценки поглощенной дозы другими методами биодозиметрии оказаться ОЛКМС I степени, а ОЛКМС III степени – ОЛКМС легкой и средней степени тяжести.

Цитогенетическое исследование аберраций хромосом

В настоящее время одним из основных (наряду с выявлением радиационно-индуцированных сигналов в спектре ЭПР эмали зубов и одежды) способов биологической индикации дозы является подсчёт аберраций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови, стимулированных к делению каким-либо митогеном (обычно фитогемагглютинином – ФГА).

В крови подавляющая часть лимфоцитов находится в фазе покоя G_0 клеточного цикла, когда в основе каждой хромосомы лежит одна двойная спираль ДНК. Поэтому при облучении в них происходит индукция аберраций хромосомного типа, классифицируемых при классической однородной окраске хромосом как дицентрики и другие полицентрики, парные фрагменты, центрические кольца, ацентрические кольца (часто с выделением небольших интерстициальных делеций в виде так называемых «минут»), атипичные хромосомы (результат транслокаций, инверсий и инсерций). Среди всего этого набора перестроек дицентрики (полицентрики) считаются основным цитогенетическим индикатором радиационного воздействия. Их анализ в культурах лимфоцитов периферической крови называют золотым стандартом в биодозиметрии [13–16]. Данная точка зрения обусловлена их специфичностью для действия радиации, они отличаются характерным внешним видом, низкой фоновой частотой и хорошо выраженной дозовой зависимостью.

Можно предполагать, что при КРМП результат цитогенетического исследования будет отражать истинное значение поглощенной дозы ионизирующего излучения.

Заключение

При обследовании пациентов с ОЛБ без сопутствующих утяжеляющих течение синдромов прогнозная оценка степени тяжести развивающегося заболевания традиционно основывается на:

1. Оценке тяжести и длительности диспепсического синдрома первичной реакции на облучение.
2. Оценке глубины абсолютной лимфопении в течение первой недели после облучения.
3. Результатах цитогенетического анализа хромосомных аберраций в культурах лимфоцитов периферической крови и / или костного мозга.

Первые два метода дают ориентировочный результат, но удобны быстротой его получения. Оценка первичной реакции основывается на данных расспроса пострадавшего, и результат может быть получен в первые сутки после облучения. Оценка глубины абсолютной лимфопении требует проведения повторных анализов периферической крови. Предварительный, ориентировочный результат может быть получен в первые двое суток после облучения. Более точный результат – в течение первых 7 сут после облучения. Прогнозные оценки этими двумя способами могут быть сделаны при обследовании пострадавшего в условиях любого лечебного учреждения.

Проведение цитогенетического анализа возможно только в условиях специализированного стационара, так как требует специального оборудования и высококвалифицированных кадров, что резко ограничивает применимость этого метода при массовых поражениях. Кроме того, результат исследования может быть получен не ранее, чем через 5 дней после забора материала.

Проведенное исследование позволяет заключить, что использование первых двух методов диагностики степени тяжести ОЛКМС будет иметь некоторые особенности при КРМП.

Использование критериев первичной реакции на облучение для ранней прогнозной оценки развивающегося в рамках КРМП ОЛКМС можно рекомендовать только при условии отсутствия у пациента явных признаков

ЧМТ: сознание сохранено, в области головы нет признаков механической травмы (гематомы, ссадины, открытой раны, переломов костей).

У 42 % больных при наличии механической политравмы в течение первой недели наблюдения может выявляться посттравматическая абсолютная лимфопения, что может приводить к завышению степени тяжести развивающегося ОЛКМС. Несмотря на это, представляется разумным все же использовать этот простой и удобный в исполнении в любом лечебно-профилактическом учреждении тест. Желательно определять концентрацию лимфоцитов ежедневно в течение первой недели после облучения. Однако установленная по его результатам степень развивающегося ОЛКМС должна рассматриваться как предварительная и нуждаться в подтверждении другими методами биодозиметрии.

Полученные в результате этих двух исследований результаты должны быть сопоставлены. На основании их могут разрабатываться предварительные планы лечения ОЛКМС у данного больного. При использовании лимфоцитарного теста у пострадавших с КРМП на раннем этапе нужно планировать оказание специализированной медицинской помощи с поправкой на более тяжелое течение ОЛКМС, т.е. всем пострадавшим с ОЛКМС I–III степени тяжести.

Традиционно считается, что при КРМП сочетание ОЛКСМ III степени и механической травмы любой степени тяжести определяет неблагоприятный прогноз для жизни больного и, соответственно, объем оказываемой медицинской помощи сводится к паллиативной. Так как у 42 % пострадавших с КРМП при оценке тяжести ОЛКМС на основании глубины абсолютной лимфопении как тяжелой и крайне тяжелой после уточнения другими методами биодозиметрии может быть установлена менее тяжелая степень (средняя или даже легкая), то окончательное решение о прогнозе тяжести ОЛКМС, а также КРМП в целом и тактике ведения больного должно приниматься только после оценки поглощенной дозы цитогенетическим методом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Военно-полевая хирургия: Учебник / Под ред. Е.К.Гуманенко. М.: Гэотар-медиа, 2022. 768 с.
2. Военно-полевая хирургия: Национальное руководство / Под ред. И.М.Самохвалова. М.: Гэотар-медиа, 2023 г. 1056 с.
3. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Том 1. Теоретические основы радиационной медицины / Под общ. ред. Л.А.Ильина. М.: ИздАТ, 2001. 992 с.
4. Хромов Б.М. Комбинированные лучевые поражения. Л.: Медгиз, 1959. 343 с.
5. Саркисов А.А., Высоцкий В.Л. Ядерная авария в бухте Чажма. Реконструкция событий и анализ последствий // Вестник РАН. 2018. Т.88. №7. С. 599-618.
6. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Бушманов А.Ю. и др. Острая лучевая болезнь человека: Атлас. Ч. 1. Пострадавшие при радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г. / Под редакцией А.С.Самойлова, В.Ю.Соловьева. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2017. 139 с.
7. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб.: Фолиант, 2015. 216 с.
8. 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.
9. 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.
10. Soulaiman E.S., Datal D., Al-Batool T.R., Walaa H., Niyazi I., Al-Ykzan H., Hussam A.S., Moufid D. Cohort Retrospective Study the Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Outcomes at the Presentation of the Multi-Trauma Patient International // International Journal of Emergency Medicine. 2020. No.13. P. 5. doi: 10.1186/s12245-020-0266-3.
11. Гайворонская В.И., Персичкина Н.В. Диагностическая значимость клинико-морфологических проявлений черепно-мозговой травмы разной степени тяжести // Проблемы экспертизы в медицине. 2001. Т.1. №4. С. 17-19.
12. Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф., Галстян И.А., Метляева Н.А. Особенности клинических проявлений первичной реакции при комбинированном радиационном поражении (радиационное воздействие и механическая травма головы) // Радиационная медицина. 2023. Т.68. №3. С. 16-20.
13. M'kacher R., Maalouf E.E.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. V.770. No.1. P. 45-53. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.09.007.
14. Abe Yu., Yoshida M.A., Fujioka K., Kurosu Y., Ujiie R., Yanagi A., Tsuyama N., Miura T., Inaba T., Kamiya K., Sakai A. Dose–Response Curves for Analyzing of Dicentric Chromosomes and Chromosome Translocations Following Doses of 1000 mGy or Less, Based on Irradiated Peripheral Blood Samples from Five Healthy Individuals // Journal of Radiation Research. 2018. V.59. No.1. P. 35–42. doi: 10.1093/jrr/rrx05.
15. Rogan P.K., Mucaki E.J., Shirley B.C., Li Y., Wilkins R., et al. Automated Cytogenetic Biodosimetry at Poplation-Scale // Radiation. 2021. No.1. P. 79-94. doi: 10.3390/radiation1020008.
16. Пяткин Е.К., Покровская В.Н., Триска В.В. Частота хромосомных аберраций в культурах лимфоцитов костного мозга и периферической крови человека после γ-облучения *in vitro* // Медицинская радиология. 1980. Т.25. №2. С. 44-48.

REFERENCES

1. *Voyenno-Polevaya Khirurgiya* = Military Field Surgery. Textbook. Ed. Gumanenko Ye.K. Moscow, Geotar-Media Publ., 2022. 768 p. (In Russ.).
2. *Voyenno-Polevaya Khirurgiya* = Military Field Surgery. Ed. Samokhvalov I.M. National Guide. Moscow, Geotar-Media Publ., 2023. 1056 p. (In Russ.).
3. *Radiatsionnaya Meditsina Rukovodstvo dlya Vrachey-Issledovateley i Organizatorov Zdravookhraneniya. T. 1. Teoreticheskiye Osnovy Radiatsionnoy Meditsiny* = Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Healthcare Organizers. Vol. 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine / Ed. Il'in L.A. 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. Sarkisov A.A., Vysotskiy V.L. Nuclear Accident in Chazhma Bay. Reconstruction of Events and Analysis of Consequences. *Vestnik RAN* = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2018;88;7:599-618 (In Russ.).
6. Barabanova A.V., Baranov A.Ye., Bushmanov A.Yu., et al. *Ostraya Luchevaya Bolezn' Cheloveka. Atlas. CH. 1. Postradavshiye pri Radiatsionnoy Avarii na CHAES 1986 g* = Acute Radiation Sickness in Humans. Atlas. Part 1. Victims of the 1986 Chernobyl Radiation Accident. Ed. A.S. Samoylov, V.Yu.

Solov'yev. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2017. 139 p. (In Russ.).
7. 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.).
8. 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.
9. 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.
10. Soulaiman E.S., Datal D., Al-Batool T.R., Walaa H., Niyazi I., Al-Ykzan H., Hussam A.S., Moufid D. Cohort Retrospective Study the Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Outcomes at the Presentation of the Multi-Trauma Patient International. International Journal of Emergency Medicine. 2020;13:5. doi: 10.1186/s12245-020-0266-3.
11. Gayvoronskaya V.I., Persichkina N.V. Diagnostic Significance of Clinical and Morphological Manifestations of Traumatic Brain Injury of Varying Severity. *Problemy Ekspertizy v Meditsine* = Problems of Examination in Medicine. 2001;1;4:17-19 (In Russ.).
12. Torubarov F.S., Zvereva Z.F., Galstyan I.A., Metlyayeva N.A. Features of Clinical Manifestations of the Primary Reaction in Combined Radiation Damage (Radiation Exposure and Mechanical Head Injury). *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. 2023;68;3:16-20 (In Russ.).
13. M'kacher R., Maalouf E.E.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. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.09.007.
14. Abe Yu., Yoshida M.A., Fujioka K., Kurosu Y., Ujiie R., Yanagi A., Tsuyama N., Miura T., Inaba T., Kamiya K., Sakai A. Dose–Response Curves for Analyzing of Dicentric Chromosomes and Chromosome Translocations Following Doses of 1000 mGy or Less, Based on Irradiated Peripheral Blood Samples from Five Healthy Individuals. Journal of Radiation Research. 2018;59;1:35–42. doi: 10.1093/jrr/rrx05.
15. Rogan P.K., Mucaki E.J., Shirley B.C., Li Y., Wilkins R., et al. Automated Cytogenetic Biodosimetry at Poplation-Scale. Radiation. 2021;1:79-94. doi: 10.3390/radiation1020008.
16. Pyatkin Ye.K., Pokrovskaya V.N., Triska V.V. Frequency of Chromosomal Aberrations in Cultures of Human Bone Marrow and Peripheral Blood Lymphocytes After γ-Irradiation *in vitro*. *Meditsinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1980;25;2:44-48 (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: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-60-66

И.Н. Сачков

О КОНЦЕНТРАЦИИ НАПРЯЖЕННОСТИ ВНЕШНЕГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ НА ВНУТРЕННИХ ПОВЕРХНОСТЯХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Уральский федеральный университет, Екатеринбург

Контактное лицо: Игорь Николаевич Сачков, e-mail: insatch-47@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Показать, что соединительная ткань, образующая внутренние поверхности кровеносных сосудов, может являться концентратором внешнего электрического поля.
Материал и методы: Ранее при изучении воздействия электромагнитных полей и излучений на организм человека использовались, как правило, расчетный метод SAR и экспериментальный метод тканеэквивалентных фантомов-манекенов. Их реализация предполагала, как правило, что поглощающая среда является однофазной. При этом не учитывались эффекты, связанные с тем, что биологическая ткань является смесью компонент, диэлектрические проницаемости которых отличаются в десятки раз, а размеры частиц фазовых составляющих, как правило, не превышают одного миллиметра. В статье представлены результаты разработки компьютерной модели, позволяющей анализировать неравномерное распределение электрического поля в подобном объекте. Выполнены вычислительные эксперименты с использованием авторской программы на основе метода конечных элементов.
Результаты: Структура ткани, содержащей кровеносные капилляры, имитировалась матричными системами, содержащими цилиндрические включения, сечения которых характеризовались круглой и прямоугольной формами. Проведены компьютерные эксперименты по расчетам картин пространственных распределений напряженности электрического поля. Варьировались значения диэлектрической проницаемости матрицы и включений, относительные размеры и взаимное положение включений. Процессы считались стационарными и осесимметричными. Обнаружено, что если внешнее электрическое поле направлено вдоль оси цилиндрического капилляра, напряженности поля внутри капилляра и в окружающей ткани оказываются близкими друг другу. Если же внешнее поле направлено перпендикулярно оси капилляра, возникает значительная (десятки раз) концентрация напряженности в соединительной ткани, окружающей капилляр. Полученные результаты могут использоваться при анализе воздействий на организм человека стационарных электромагнитных полей, а также электромагнитных волн, длина которых существенно превышает размер кровеносных капилляров. Обращается внимание, что в область концентрации напряженности электрического поля и мощности выделения тепла попадает эндотелий, выполняющий ряд важных физиологических функций.
Заключение: Полученные данные свидетельствуют, что при анализе механизмов возникновения патологических изменений, создаваемых электрическим полем и электромагнитным излучением в живой ткани, необходимо учитывать, что повышенным риском характеризуются прежде всего внутренние поверхности кровеносных сосудов. Особое внимание должно уделяться областям, в которых происходит сближение сосудов друг с другом.

Ключевые слова: *неионизирующее излучение, многофазные ткани человека, кровеносные сосуды, электромагнитное поле, метод конечных элементов, концентрация электрических полей, эндотелий, компьютерное моделирование*

Для цитирования: Сачков И.Н. О концентрации напряженности внешнего электрического поля на внутренних поверхностях кровеносных сосудов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 60–66. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-60-66

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-60-66

I.N. Sachkov

On the Concentration of External Electric Field Intensity on the Internal Surfaces of Blood Vessels

Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

Contact person: I.N. Sachkov, e-mail: insatch-47@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To show that connective tissue forming the inner surfaces of blood vessels can act as a concentrator of an external electric field.
Material and methods: Previously, when studying the effects of electromagnetic fields and radiation on the human body, the SAR calculation method and the experimental method of tissue-equivalent phantom dummies were used. Their implementation usually assumed that the absorbing medium is homophase. At the same time, the effects associated with the fact that biological tissue is a mixture of components whose permittivities differ by tens of times, and the particle sizes of the phase components, as a rule, do not exceed one millimeter, were not taken into account. The article presents the results of developing a computer model that allows analyzing the uneven distribution of the electric field in such an object. Computational experiments were performed using the author's program based on the finite element method.
Results: The structure of tissue containing blood capillaries was simulated by matrix systems containing cylindrical inclusions, the cross-sections of which were characterized by round and rectangular shapes. Computer experiments were conducted to calculate the patterns of spatial distributions of the electric field strength. The values of the permittivity of the matrix and inclusions, the relative sizes and mutual positions of the inclusions were varied. The processes were considered stationary and axisymmetric. It was found that if the external electric field is directed along the axis of the cylindrical capillary, the field strengths inside the capillary and in the surrounding tissue are close to each other. If the external field is directed perpendicu-

lar to the capillary axis, a significant (tens of times) concentration of tension occurs in the connective tissue surrounding the capillary. The results obtained can be used to analyze the effects of stationary electromagnetic fields on the human body, as well as electromagnetic waves whose length significantly exceeds the size of blood capillaries. It is noted that the endothelium, which performs a number of important physiological functions, falls into the area of concentration of electric field intensity and heat generation power.

Conclusion: The data obtained indicate that when analyzing the mechanisms of occurrence of pathological changes created by an electric field in living tissue, it is necessary to take into account that the internal surfaces of blood vessels are characterized primarily by an increased risk. Particular attention should be paid to areas in which vessels converge with each other. Further development of specialized computer programs and their implementation in clinical research practice is expected.

Keywords: *non-ionizing radiation, multiphase human tissues, blood vessels, electromagnetic field, finite element method, concentration of electric fields, endothelium, computer modeling*

For citation: Sachkov IN. On the Concentration of External Electric Field Intensity on the Internal Surfaces of Blood Vessels. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):60–66. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-60-66

Введение

В последнее десятилетие продолжился интерес к прогнозированию результатов воздействия электромагнитных полей на организм человека. В частности, в работе [1] представлены статистические данные, которые свидетельствуют, что расширение сотовой мобильной связи приводит к росту числа опухолей головного мозга. Подобным образом, в [2] осуществлен обзор новых исследований, указывающих на влияние сотовой связи на состояние щитовидной железы человека. В статье [3] обращено внимание на патогенное действие электромагнитных излучений на слизистую оболочку кишечника. Общие проблемы воздействия электромагнитных полей были сформулированы в работе [4]. Обращено внимание на резкий рост мощности источников электромагнитных полей в жизнедеятельности человека. Авторы цитируемой работы указывают на то, что за последние 50 лет суточная мощность радиоизлучений суммарно возросла более чем в 50 тыс. раз.

Делаются предположения о существовании возможных механизмов повреждения ДНК лимфоцитов [5], возникновения гемобластозов, опухолей центральной нервной системы и ряда других новообразований человека [6], производимых под действием электромагнитных излучений.

В обширном клиническом исследовании [7] показано, что облучение от постоянно действующей радиолокационной установки разрушает у работников систему функциональных процессов регуляции и иммунной системы. В частности, сделан вывод, что облучение работников приводило к «угнетению и истощению процессов нервной и эндокринной регуляции, к сдвигу в обмене веществ, угнетению синтетических процессов и ряду других последствий».

При анализе механизмов воздействия электромагнитных полей на организм человека основное внимание было обращено на тепловые эффекты. При этом использовались экспериментальные методы, связанные с применением фантомов, содержащих биоэквивалентную ткань, а также расчетные численные методы, позволяющие оценить нагрев биоэквивалентных тканей различных органов организма человека [8]. Наиболее распространенным подходом, позволяющим оценивать физическое воздействие электромагнитных полей на человеческий организм, являлась замена реального объекта фантомом, содержащим биоэквивалентную ткань [9]. Процесс нагрева живой ткани СВЧ-излучением характеризовался величиной SAR (Specific Absorption Rate) [10–11]. Она равна отношению мощности, поглощаемой в данной ячейке, к массе биологической ткани в ней. При расчете SAR использовались значения напряженности электрического поля E, а также электрической проводимости σ и плотности биологической ткани ρ:

$$\mathrm{SAR} = \sigma \left| E \right|^2 / \rho \ , \qquad (1)$$

Значения напряженности E могут быть получены как экспериментально, так и расчетными методами на основе метода конечных элементов и метода конечных разностей [8].

Следует отметить, что имеются работы, в которых обсуждаемый вред электромагнитных полей представляется несущественным на фоне природных явлений (см. в частности, [12]). Необходимо выяснить, насколько основательны предлагаемые сомнения.

Заметим далее, что в последнее десятилетие был обнаружен ряд механизмов нетеплового биологического действия электромагнитных излучений на живые организмы. Прежде всего, установлено, что как стационарное электрическое, так и поле СВЧ-волны, значительно меняют физико-химические свойства воды, одного из основных компонентов живого организма. Показано, что облучение приводит к уменьшению удельного сопротивления, изменению коэффициента вязкости и реакционной способности дистиллированной воды [13]. В работе [14] получено, что облучение приводит к увеличению pH и изменению ИК-спектров поглощения дистиллированной воды. Ряд новых результатах отражен в материалах ежегодной конференции, проводимой институтом ИОФ РАН, (см. в частности, [15]).

Можно полагать, что обсуждавшиеся выше работы, связанные с нетепловым действием электромагнитных полей, нуждаются в дальнейших исследованиях. При этом следует особо отметить, что объектами цитированных выше исследований являлись однофазные системы.

Подводя итог представленному выше краткому обзору литературных данных, можно сделать следующие выводы. При исследованиях результатов воздействия электромагнитных полей основное внимание уделялось изучению тепловых процессов, реализующихся в однофазных средах. Представляется необходимым развитие новых методов исследования в обсуждаемой области. По мнению автора, проблема экспериментального изучения распространения электромагнитных полей в многофазных биологических объектах заключается в том, что размеры частиц фазовых составляющих оказываются в ряде случаев порядка единиц микрон. Кроме того, введение зондов в ткань существенно возмущает электрическое поле, так и функциональное состояние организма. Дополнительные возможности изучения многофазных объектов, характеризуемых микронными размерами компонент, предоставляет компьютерное моделирование процессов распространения электрических полей в них. Компью-

терное моделирование позволяет учесть, что фазовые составляющие живой ткани значительно различаются по значению диэлектрической проницаемости, а также по форме частиц и взаимном расположению частиц.

Основная цель предлагаемой работы состоит в создании подобной методики и проведении компьютерных экспериментов, направленных на выявление закономерностей процессов распространения электрического поля в микронеоднородных средах. В качестве объекта целесообразно выбрать ткань, содержащую систему кровеносных капилляров. Как известно, вода и кровь обладают значением диэлектрической проницаемости, в десятки раз превышающей таковую иных компонентов живой ткани [16]. Можно ожидать, что в подобной системе должна существовать значительная пространственная неоднородность распределения напряженности электрического поля [17]. Следует выяснить общие закономерности формирования картины пространственного распределения электрического поля в живой многокомпонентной ткани.

Вторая цель работы связана с тем, что для получения корректных значений тепловыделения, характеризуемых традиционным методом SAR, необходимо учитывать, что величины как локальной, так и эффективной макроскопической напряженности электрического поля E существенно зависят от микроструктуры и значений диэлектрической проницаемости компонент многофазной ткани. При этом плотность тепловыделения СВЧ-излучений зависит от квадрата величины E и, соответственно, от эффективной диэлектрической проницаемости данного типа ткани.

Материал и методы

Рассмотрим живую ткань, содержащую кровеносные капилляры. В реальности они характеризуются достаточно сложным строением. Осуществим идеализацию рассматриваемой системы. Будем полагать что в рассматриваемых фрагментах ткани сосуды и капилляры характеризуются цилиндрической формой, при этом оси их параллельны друг другу. Будем учитывать нерегулярнсть взаимного расположения и полидисперсность величин радиусов кровеносных сосудов. Будем считать, что соединительная ткань, содержащая их, является однофазной. В рассматриваемых условиях можно считать, что структура является матричной [17, с.23]. На рис. 1 изображены характерные схемы сечений рассматриваемой среды. Области, заполненные кровью, выделены серым цветом. Относительные диэлектрические проницаемости матрицы и включений считаем различающимися на порядок величины и равными ε_m и ε_i соответственно.

Ограничимся рассмотрением ситуаций, когда электрическое поле либо стационарно, либо длина электромагнитной волны оказывается много большей, чем размер расчетной области. Считаем процессы электрической релаксации достаточно быстрыми в сравнении с периодом колебаний волны. В описываемых условиях электрическое поле можно считать потенциальным и стационарным.

В модели не учитывался кровоток в сосудах, поскольку он не влияет на напряженность электрического поля.

Рассмотрим два характерных вида процессов. В случае поперечных сечений среды учитываем наличие плоской симметрии, описываемой системой декартовых координат (x, y). В случае продольных сечений распространение электрического поля носит одномерный характер. Описание одномерной ситуации проведем в последующих разделах статьи. Обратимся здесь к двумерным процессам.

Учтем, что распространение электрического поля в многофазной среде можно рассматривать как процесс переноса электрического поля, в котором диэлектрическая проницаемость является коэффициентом переноса, а локальные величина и направление вектора напряженности определяются пространственным распределением электрического потенциала, $E = -\operatorname{grad}(\varphi)$ [17, с. 7].

Рассчитаем далее пространственное распределение потенциала $\varphi(x, y)$, реализующееся в рабочих областях, рис. 1. С этой целью используем вариационную формулировку уравнений переноса [18]. Учитываем условие экстремальности функционала:

$$\chi = \int_v (\varepsilon \operatorname{grad} \varphi)^2 \, dV, \qquad (2)$$

где φ – электрический потенциал, ε – локальная проводимость, V – объем расчетной области, dV – элемент ее объема. Функционал χ имеет смысл производства энтропии, при этом (grad φ) и (ε grad φ) играют роль термодинамической силы и термодинамического потока соответственно.

Для нахождения пространственного распределения электрического потенциала $\varphi(x, y)$ в подобной двухфазной среде используем формализм метода конечных элементов (МКЭ). Общие особенности его реализации очень хорошо описаны в цитировавшейся выше книге [18]. Используем также ряд методических приемов, представленных в работе [19], в которой была установлена зависимость электрической проводимости многофазных композиционных резистивных материалов от формы включений.

На рис. 1 изображены схемы расчетных областей, применявшиеся для изучения особенностей пространственных распределений напряженности электрического поля в плоскости, перпендикулярной осям капилляров, конфигурации C, S, B при распространении поля параллельно осям сосудов.

Система «C» характеризует ситуацию, когда центры осей соседних цилиндров образуют прямоугольную решетку, параметр Δ характеризует близость сосудов друг к другу. Конфигурация «S» описывает отклонения в расположении центров осей от симметрии, параметр φ описывает «несоосность» [16]. «B» – отражает возможную бидисперсность радиусов капилляров, характеризуемую параметром R_2/R_1. Конфигурация «L» представляет ситуацию, когда напряженность внешнего электрического поля ориентирована вдоль осей сосудов, Λ_m и Λ_m – проводимости областей для потока напряженности электрического поля [17, с.7].

Используем расчетные области прямоугольной формы, подобные изображенным на рис.1 штриховыми линиями. Учитываем следующие граничные условия. Границы типа ab и cd полагаем изопотенциальными, а типа ad и bc – адиабатическими [19].

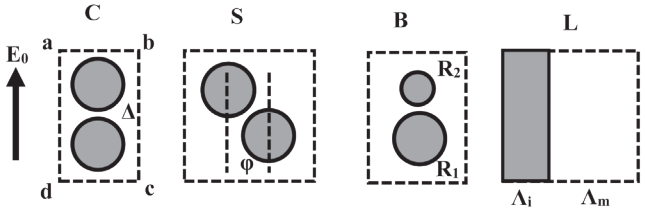


Рис. 1. Схемы основных вариантов формирования расчетных областей при распространении электрического поля через системы кровеносных капилляров

Fig. 1. Schemes of the main options for the formation of computational domains during the propagation of an electric field through systems of blood capillaries

На основе описанного ранее формализма [19], в настоящей работе была создана компьютерная программа объемом около 800 операторов на языке Фортран. Она состояла из головной программы и девяти подпрограмм. Основная программа обеспечивала ввод–вывод данных и организовывала циклы, способные имитировать течение процесса во времени. Подпрограммы осуществляли ряд последовательных действий. Первая из подпрограмм генерировала исходную сетку равномерных разбиений с использованием треугольных симплекс-элементов. Следующая подпрограмма производила коррекцию координат узлов в соответствии с расположением произвольного числа круглых включений и присвоение треугольникам соответствующих значений проводимости. Затем использовались стандартные подпрограммы, хорошо описанные в книге Л. Сегерлинда [18], позволяющие реализовать и решать систему уравнений для искомых узловых значений потенциала.

В заключение работы организовывался вывод массивов цифровой информации, позволяющей далее визуализировать результаты расчетов напряженностей электрических полей, плотностей тепловыделений и рассчитывать значения эффективной диэлектрической проницаемости, присущей данному типу структуры.

На рис. 2 представлена блок-схема программы. Цифры на схеме соответствуют следующим элементам: 1 – головная подпрограмма, обеспечивающая ввод исходных данных, 2 – подпрограмма исходной триангуляции равномерной сетки; 3 – корректировка положений узлов в соответствии с границами включений и идентификация локальных проводимостей симплекс-элементов; 4 – решение системы уравнений относительно узловых значений потенциала; 5 – подпрограмма расчета напряженностей электрического поля и эффективной диэлектрической проницаемости; 6 – организация файлов, предназначенных для последующего анализа и визуализации распределений напряженностей и для передачи данных в архив с целью возможного дальнейшего использования иными специализированными программами.

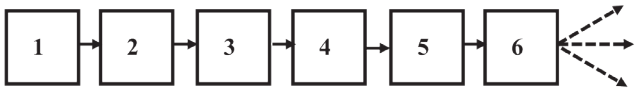


Рис. 2. Блок-схема программы
Fig. 2. Program flow chart

Использование языка Фортран обеспечивало высокую эффективность расчетов и возможность последующей стыковки с другими обособленными программами и развитие различных сценариев деградации ткани.

Результаты расчетов

В представленной работе проведены вычислительные эксперименты по исследованию геометрических особенностей пространственных распределений напряженности электрического поля $E(x, y)$ в живой ткани, содержащей кровеносные капилляры. Расчеты выполнены на сетках с плотностью разбиения в сечении 200 × 200 элементов.

Погрешность расчета значений электрического потенциала оценивалась с помощью методик, представленных подробно в [19]. Они основаны на воспроизводимости результатов расчетов, выполненных при различном числе включений, представленных в рабочей области, различной плотности разбиений, а также путем использования соотношений дуальности Дыхне. При этом во внимание принимались лишь те результаты, относительная погрешность которых не превышала 0,1 %.

На рис. 3 представлены типичные зависимости относительной локальной напряженности E / E_0 от локальных значений координат (x, y) для конфигурации «С». Справа изображена схема системы отсчета. Применялась локальная система декартовых координат, центр которой 0 располагался на внутренней поверхности одного из капилляров, рис. 4. Ось y ориентирована параллельно направлению невозмущенного электрического поля, а x – перпендикулярно ей. При этом использовались безразмерные координаты, $x = X/L$, $y = Y/L$, где L – размер расчетной области в направлении y.

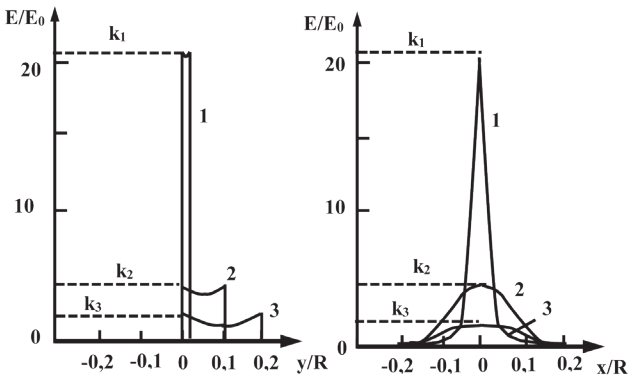


Рис. 3. Схемы пространственных распределений относительной напряженности электрического поля в продольном (слева) и поперечном (справа) направлениях для конфигурации «С» при Δ/R, равных 0,04, 0,1 и 0,2 для кривых 1–3 соответственно, рассчитанные при $\varepsilon_i / \varepsilon_m = 20$

Fig. 3. Schemes of spatial distributions of the relative electric field strength in the longitudinal (left) and transverse (right) directions for configuration “C” with Δ/R equal to 0.04, 0.1 and 0.2 for curves 1–3, respectively, calculated at $\varepsilon_i / \varepsilon_m = 20$

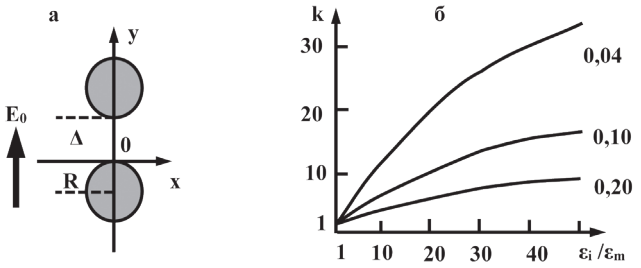


Рис. 4. Схема локальной системы координат (слева) и характерные зависимости коэффициента концентрации электрического поля от контраста диэлектрических проницаемостей; цифры у кривых – значения параметра Δ/R

Fig. 4. Scheme of the local coordinate system (left) and characteristic dependences of the electric field concentration coefficient on the contrast of dielectric constants; the numbers on the curves are the values of the parameter Δ/R

Обращает внимание, что внешнее электрическое поле существенно трансформируется в результате взаимодействия с пространственно-неоднородной двухфазной средой биологической ткани. При этом в направлении оси y электрическое поле концентрируется в пространстве между соседними капиллярами. Эффект концентрации напряженности можно охарактеризовать параметром концентрации $k = E_m / E_0$, где E_m – максимальное значение локальной напряженности, E_0 – не-

возмущенное ее величина. Систематизация результатов расчетов показала, что максимальное значение напряженности формируется в точке, расположенной на внутренней поверхности капилляра при $x = 0$, $y = 0$. Значение параметра концентрации k существенно зависит от относительного расстояния между поверхностями соседних капилляров Δ/R, а также от контраста значений диэлектрической проницаемости крови, содержащейся в капилляре, и проницаемости соединительной ткани, окружающей его, $\varepsilon_i / \varepsilon_m$ (рис. 4).

Распределение напряженности электрического поля $E(y)$ в продольном направлении имеет вид ступенчатой функции, а в поперечном направлении, $E(x)$, – подобно гауссовой функцией, характеризуемой дисперсией, близкой к величине радиуса капилляра. Более подробный анализ формы распределений как в продольном, так и в поперечном направлениях выходит за рамки настоящей публикации. Отметим лишь следующее.

Систематизация результатов расчетов для конфигурации «С» приводит к выводу, что важнейшим фактором, приводящим к эффекту концентрации напряженности электрического поля, является контраст значений диэлектрической проницаемости компонент ткани, $\varepsilon_i / \varepsilon_m$. На рис. 4 представлены зависимости коэффициента концентрации k от величины отношения диэлектрических проницаемостей включения и матрицы при варьируемых значениях параметра близости Δ для конфигурации «С». При этом необходимо учитывать, что если $\varepsilon_i = \varepsilon_m$, электрическое поле является однородным, то есть k =1. Увеличение контраста диэлектрических проницаемостей крови и стенки капилляра приводит к увеличению концентрации напряженности электрического поля на границе раздела фаз. Эффект резко усиливается, если сосуды значительно сближаются друг с другом. При тесном соседстве (Δ/R=0,04) локальное значение напряженности превышает среднюю по образцу более чем в 30 раз.

Следует отметить, что величина k не зависит от масштаба, то есть от радиуса включения. Размер сосуда влияет лишь на дисперсии и, соответственно, на объем области, характеризуемой повышенным значением напряженности.

Далее, систематизация результатов расчетов показала, что дополнительным фактором, влияющим на эффект концентрации является параметр несоосности φ, иллюстрируемый системой «S». Выяснилось, что эффект концентрации усиливается, если центры соседних включений располагаются соосно направлению внешнего поля, то есть центры осей цилиндрических капилляров находятся на линии, параллельной направлению невозмущенного электрического поля, φ=0. Более подробное исследование влияния несоосности на эффекты концентрации электрического поля представлены в [16].

Рассмотрение конфигурации «В» привело к выводу, что бидисперсность радиусов сосудов, характеризуемая параметром бидисперсности, равным отношению радиусов сосудов, R_2 / R_1 , не влияет существенно на величину параметра концентрации k.

Для ситуации «L», при которой вектор напряженности направлен параллельно осям сосудов, целесообразно использовать метод сеток сопротивлений Дульнева [17]. При этом оказывается, что величины термодинамических потоков в обеих фазах, изображенных на рис. 1, пропорциональны проводимостям фаз Λ_i и Λ_m, а локальные значения и направления вектора напряженности E одинаковы и равны E_0. Таким образом, если внешнее электрическое поле направлено параллельно кровеносным сосудам, оно оказывается однородным, эффект концентрации отсутствует. Метод конечных элементов использовался в случае «L» также для тестирования погрешностей расчетов.

Обсуждение

Выше были представлены результаты расчетов значений напряженности электрического поля в живой ткани, представляющей микронеоднородную среду, содержащую смесь компонентов, различающихся по значению диэлектрической проницаемости. Рассмотрен модельный объект, имитирующий соединительную ткань, пронизанную системой цилиндрических кровеносных сосудов. Выяснилось, что локальное значение напряженности E в подобном объекте может превышать среднее значение E_0 в десятки раз. Оказалось, что внутренние поверхности кровеносных сосудов образуют своеобразные концентраторы внешнего электрического поля.

Основным фактором, обеспечивающим наличие эффекта концентрации, является контраст значений диэлектрических проницаемостей рассматриваемых компонент ткани. Эффект концентрации электрического поля существенно усиливается для участков близко расположенных участков соседних кровеносных сосудов.

Необходимо учитывать наличие контрастов диэлектрической проницаемости и эффектов концентрации электрического в легочной ткани, по границам воздушной среды.

Выяснилось также, что эффект концентрации имеет существенно анизотропный характер, зависит от направления внешнего электрического поля. В частности, если электрическое поле направлено параллельно осям цилиндрических кровеносных сосудов, поле оказывается однородным и его напряженность равна значению невозмущенного внешнего. В реальности эффект концентрации носит «выборочный» характер и обеспечивается наличием хаотического характера направленности осей кровеносных сосудов в различных участках ткани.

Необходимо отметить, что в случае переменных электромагнитных полей мгновенное направление вектора напряженности электрического поля E_0 меняет свое направление, оказываясь либо параллельным, либо перпендикулярным оси капилляра. При этом локальное значение напряженности колеблется от E_0 до kE_0.

Вихревое электрическое поле создает также и тепловые эффекты. При этом следует учитывать, что величина локального значения SAR оказывается пропорциональной квадрату напряженности электрического поля, то есть пропорциональной квадрату значения коэффициента концентрации k. Это означает, что существует также и эффект значительной концентрации удельной тепловой мощности, реализующийся на границах радела компонент ткани с различающимся значением диэлектрической проницаемости, в частности, на внутренних поверхностях кровеносных сосудов и капилляров. При интерпретации результатов измерения или расчета температуры фантомов-эквивалентов реальные локальные значения величины нагрева многокомпонентной ткани могут в сотни раз превышать средние по образцу значения. Проведение расчетов температурных эффектов требует учета локальных значений электрической проводимости. Корректное решение задачи выходит за рамки настоящей работы.

Представленные выше данные могут иметь значение при анализе обсуждавшихся выше работ [1, 2, 4], в которых связывались действие СВЧ-излучений радиотелефонов и рост онкологических заболеваний головного мозга и щитовидной железы. Следует, по мнению

автора, учитывать эффекты концентрации электромагнитных полей на слизистых оболочках при объяснении влияния электромагнитных излучений на кишечник [3]. Возможно также, что эффекты многочисленных нарушений функциональных состояний работников в зоне действия радиолокационной установки обусловлена воздействием на эндотелий [7]. Следует заметить, что в зоны наибольшей концентрации электрического поля и нагрева попадают внутренние поверхности кровеносных сосудов и капилляров, содержащих эндотелий, играющий значительную роль в формировании физиологической системы организма человека, (см. в частности, [20] и ссылки там). Можно предположить, что ряд последствий воздействия СВЧ-излучений, обсуждавшихся во введении настоящей статьи, могут быть связаны с концентрацией электрической и тепловой нагрузки на эндотелий.

Таким образом, необходимо учитывать, что электрическое поле в точках его концентрации существенно выше, в сравнении со средним по ткани. Поэтому требования безопасности СВЧ-излучений необходимо ужесточить. Можно предположить, что воздействие на кровь, обсуждавшееся в [5, 6], связано не с электрической, а с магнитной компонентой электромагнитного поля. Подобным образом, воздействие электрического поля на плазму крови, находящуюся внутри кровеносных сосудов, требует дополнительного рассмотрения. Полученные результаты по концентрации электрических полей могут иметь место также для лимфатических сосудов и слизистых оболочек.

В настоящей работе использовались специализированные компьютерные программы. Опыт автора показал ряд достоинств подобного подхода, в сравнении со стандартным. К ним относятся: возможность стыковки с другими программами, возможность решения нестандартных задач, дешевизна, а также перспективы их внедрения в практику клинических исследований.

Заключение

При анализе процессов воздействия электрических полей на человека необходимо учитывать процессы концентрации напряженности электрического поля в определенных точках многокомпонентной ткани. В частности, на внутренних поверхностях кровеносных сосудов и капилляров концентрация напряженности может достигать десятков раз в сравнении со средней по ткани.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Григорьев Ю.Г. От электромагнитного смога до электромагнитного хаоса. К оценке опасности мобильной связи для здоровья населения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. Вып.3. С. 28-33. doi: 10.12737/article_5b168a752d92b1.01176625.
2. Григорьев Ю. Г., Хорсева Н.И., Григорьев П.Е. Щитовидная железа – новый критический орган воздействия электромагнитных полей мобильной связи: оценка возможных последствий для детей и подростков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. Вып. 2. С. 67-75. doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-2-67-75.
3. Самойлов А.С., Ушаков И.Б., Попов В.И., Попова О.А. Анализ адаптационно-приспособительных возможностей отдельных систем организма в условиях воздействия электромагнитного фактора экологического риска // Экология человека. 2019. Вып. 5. С. 37-42. doi: 10.33396/1728-0869-2019-5-31-42.
4. Довгуша В.В., Тихонов М.Н., Довгуша Л.В. Влияние естественных и техногенных электромагнитных полей на безопасность жизнедеятельности // Экология человека. 2009. Вып.12. С. 3-9.
5. Текуцкая Е.Е., Василиади Р.В. Структурные повреждения ДНК лимфоцитов периферической крови человека при воздействии физических факторов // Экология человека. 2017. Вып.12 С. 9-14. doi: 10.33396/1728-0869-2017-12-9-14.
6. Пинаев С.К. Роль гема в экологически обусловленном онкогенезе (обзор литературы) // Экология человека. 2023. Вып.1. С. 5-15. doi: 10.17816/humeco115234.
7. Зюзина И.В., Христофорова Н.К. Воздействие электромагнитных полей сверхвысоких частот на здоровье работников судоремонтного завода // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2009. Вып.4. С. 62-67.
8. Перов С.Ю., Кудряшов Ю.Б., Рубцова Н.Б. Оценка информативности теоретических основ и ограничений расчетной дозиметрии радиочастотных электромагнитных излучений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. Вып.2. С. 181-188.
9. Пальцев Ю.П., Походзей Л.В., Рубцова Н.Б., Богачева Е.В. Проблемы гармонизации гигиенических регламентов электромагнитных полей мобильных средств радиосвязи // Гигиена и санитария. 2013. Т. 92. Вып. 3. С. 39-42.
10. Квашнин Г. М., Квашнина О.П., Сорокина Т.П. Модель поглощения СВЧ-энергии в биологических тканях// Вестник КрасГАУ. 2009. № 2(29). С. 199-203.
11. Курушин А.А. Вычисление температуры нагрева головы человека при пользовании сотовым телефоном // Журнал радиоэлектроники. 2011. № 4. С. 3-14.
12. Яргин С.В. Мобильные телефоны: о биологическом действии электромагнитного излучения радиочастотного диапазона // Главный врач Юга России. 2020. № 1(71). С. 47-51.
13. Павленко В.И., Лаптева С.Н. Изучение воды, активированной сверхвысокочастотным электромагнитным полем // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2017. Т. 60. Вып. 8. С. 47-52. doi: 10.6060/tcct.2017608.5552.
14. Бессонова А.П., Стась И.Е. Влияние высокочастотного электромагнитного поля на физико-химические свойства воды и ее спектральные характеристики // Ползуновский вестник. 2008. №3. С. 305–309.
15. Сборник трудов Пятой Всероссийской конференции «Физика водных растворов». 21-23 ноября 2022 г., Москва. М.: Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, 2022. 100 с.
16. Сачков И.Н., Чистяков М.А., Куанышев В.Т., Шнайдер А.В. Техносферная безопасность. 2019. № 2 (23). С 33-41.
17. Дульнев Г.Н., Новиков В.В. Процессы переноса в неоднородных средах. Л.: Энергоатомиздат, 1991. 258 с.
18. Сегерлинд Л. Применение метода конечных элементов. М.: Мир, 1979. 392 с.
19. Сачков И.Н. Влияние формы включений на проводимость двумерных регулярных матричных систем // Журнал технической физики. 1996. Т. 66 (12). С. 48–58.
20. Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Терешкина Н.Е. Вазомоторная функция эндотелия // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51 (4). С. 82-104. doi: 10.31857/S0301179820030066.

REFERENCES

1. Grigor'yev Yu.G. From Electromagnetic Smog to Electromagnetic Chaos. To Assess the Danger of Mobile Communications for Public Health. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63;3:28-33 (In Russ.). doi: 10.12737/article_5b168a752d92b1.01176625.
2. Grigor'yev Yu.G., Khorseva N.I., Grigor'yev P.E. Thyroid Gland – a New Organ Affected by Electromagnetic Fields of Mobile Communications: Assessment of Possible Consequences for Children and Adolescents. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radia-

tion Safety. 2021;66;2:67-75 (In Russ.). doi: 10.12737/ 1024-6177-2021-66-2-67-75.
3. Samoylov A.S., Ushakov I.B., Popov V.I., Popova O.A. Analysis of Adaptive and Adaptive Capabilities of Individual Body Systems under the Influence of Electromagnetic Factors of Environmental Risk. *Ekologiya Cheloveka* = Human Ecology. 2019;5:37-42 (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2019-5-31-42.
4. Dovgusha V.V., Tikhonov M.N., Dovgusha L.V. The Influence of Natural and Man-Made Electromagnetic Fields on Life Safety. *Ekologiya Cheloveka* = Human Ecology. 2009;12:3-9 (In Russ.).
5. Tekutskaia E.E., Vasiliadi R.V. Structural Damage to DNA of Human Peripheral Blood Lymphocytes under the Influence of Physical Factors. *Ekologiya Cheloveka* = Human Ecology. 2019;5:37-42 (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2017-12-9-14.
6. Pinaev S.K. The Role of Heme in Environmentally Induced Oncogenesis (Literature Review). *Ekologiya Cheloveka* = Human Ecology. 2019;5:37-42 (In Russ.). doi: 10.17816/humeco115234.
7. Zyuzina I.V., Khristoforova N.K. Impact of Ultra-High Frequency Electromagnetic Fields on the Health of Ship Repair Yard Workers. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriia Ekologiya i Bezopasnost Zhiznedeyatelnosti* = Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Ecology and Life Safety. 2009;4:62-67 (In Russ.).
8. Perov S.U., Kudryashov U.B., Rubtsova N.B. Evaluation of the Informativeness of the Theoretical Foundations and Limitations of the Calculated Dosimetry of Radiofrequency Electromagnetic Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2012;52;2:181-186 (In Russ.).
9. Paltsev U.P., Pokhodzey L.V., Rubtsova N.B., Bogacheva E.V. Problems of Harmonization of Hygienic Regulations of Electromagnetic Fields of Mobile Radio Communication Devices. *Gigiena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2013;92;3:39-42 (In Russ.).
10. Kvashnin G.M., Kvashnina O.P., Sorokina T.P. Model of Microwave Energy Absorption in Biological Tissues. *Vestnik KrasGAU* = Bulletin of the Krasnoyarsk State Agronomic University. 2009;2;29:199-203 (In Russ.).
11. Kurushin A.A. Calculation of the Heating Temperature of a Person's Head when Using a Cell Phone. *Zhurnal Radioelektroniki* = Journal of Radio Electronics. 2011;4:3-14 (In Russ.).
12. Yargin S.V. Mobile Phones: on the Biological Effects of Radiofrequency Electromagnetic Radiation. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii* = Chief Physician of the South of Russia. 2020;1;71:47-51 (In Russ.).
13. Pavlenko V.I., Lapteva S.N. Study of Water Activated by Ultra-High Frequency Electromagnetic Field. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya* = News of Universities. Chemistry and Chemical Technology. 2017;60;8:47-52 (In Russ.). doi: 10.6060/tcct.2017608.5552.
14. Bessonova A.P., Stas' I.E. Influence of High-Frequency Electromagnetic Field on Physical and Chemical Properties of Water and its Spectral Characteristics. *Polzunovskiy Vestnik* = Polzunovsky Vestnik. 2008;3:305-309 (In Russ.).
15. *Fizika Vodnykh Rastvorov* = Physics of Aqueous Solutions. Proceedings of the Fifth All-Russian Conference. November 21-23, 2022, Moscow. Moscow Publ., 2022. 100 p. (In Russ.).
16. Sachkov I.N., Chistyakov M.A., Kuanyshev V.T., Shnayder A.V. The Influence of the Synergistic Mechanism of Surface Interdroplet Breakdown on the Risk of Electrical Injuries. *Tekhnosfernaya Bezopasnost'* = Technosphere Safety. 2019;2;23:33-41 (In Russ.).
17. Dul`nev G.N., Novikov V.V. *Protsessy Perenosa v Neodnorodnykh Sredakh* = Transfer Processes in Heterogeneous Media. Leningrad Publ., 1991. 258 p. (In Russ.).
18. Segerlind L. *Primeneniye Metoda Konechnykh Elementov* = Application of the Finite Element Method. Moscow Publ., 1979. 392 p. (In Russ.).
19. Sachkov I.N. Influence of the Shape of Inclusions on the Conductivity of Two-Dimensional Regular Matrix Systems. *Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki* = Journal of Technical Physics. 1996;66;12:48–58 (In Russ.).
20. Ivanov A.N., Popykhova E.B., Tereshkina N.E. Vasomotor Function of the Endothelium. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk* = Advances in Physiological Sciences. 2020;51;4:82-104. (In Russ.). doi: 10.31857/S0301179820030066.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 23-29-00411, «Разработка компьютерных программ и методики их применения для создания новых технологий, использующих эффекты концентрации термодинамических сил в многофазных и неоднородных материалах».
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 23-29-00411, "Development of computer programs and methods of their application to create new technologies using the effects of concentration of thermodynamic forces in multiphase and heterogeneous materials".
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-67-73

А.В. Вертинский[1, 2], Е.А. Селихова[2], Е.С. Сухих[2, 3], В.В. Великая[3], О.В. Грибова[3], Ж.А. Старцева[3]

МОДЕРНИЗАЦИЯ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ РАСЧЕТА И ОПТИМИЗАЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ В ГОМОГЕННОЙ СРЕДЕ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ

[1] Томский областной онкологический диспансер, Томск
[2] Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск
[3] Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

Контактное лицо: Андрей Владимирович Вертинский, e-mail: avvertinskiy@tpu.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Модернизировать программное обеспечения для расчета и оптимизации распределения изоэффективной и поглощенной дозы в гомогенной среде при планировании терапии быстрыми нейтронами злокачественных опухолей.
Материал и методы: Обновленную систему расчета поглощенной дозы применили на пациентах с двумя опухолевыми локализациями – рак молочной железы (РМЖ) и рак области головы и шеи (ОГШ). В исследовании приняли участие данные 12 пациентов, из которых 7 – больные первичным местнораспространенным (МР) раком молочной железы и 5 пациентов – раком головы и шеи. У больных МР РМЖ проводилось комплексное лечение. Больным со злокачественными опухолями области головы и шеи нейтронная и нейтронно-фотонная лучевая терапия проводилась как в плане комбинированного лечения, так и в плане самостоятельного вида лечения. РМЖ облучался в режиме фракционирования 4 фракции по 1,6 Гр. Использовалась стыковка полей. Пациенты с диагнозом рака области головы и шеи облучались в режиме 3 фракции с разовой дозой 2,4 Гр с длительностью полного курса лечения 8 дней. Облучение происходило на терапевтическом канале циклотрона У-120, расположенном в Томском политехническом университете.
Результаты: Результаты планирования показали, что доза на коже в зоне облучения составила 3,190 Гр и 3,143 Гр для пучков 1 и 2 соответственно. В центре опухоли доза составила 3,253 Гр (изоэффективная доза 7,980 изоГр). Для критических точек (сердце) максимальные значения доз варьировали от 0,507 Гр до 1,943 Гр). Продолжительность облучения с каждого пучка – 4 мин 26 с. Для пяти пациентов с раком в области головы и шеи планирование осуществлялось с применением 2 полей, разнесенных на угол 90° (углы облучения 45° и 315°). Режим фракционирования включал 3 сеанса с РОД 2,4 Гр, суммарная доза 7,2 Гр за курс лечения. Показатели ВДФ в зоне опухоли составили 55,4 ед., при предельно допустимом значении в 130 ед. Доза коже составляла от 5,8 до 7,5 Гр. Доза в центре опухоли составляла от 7,1 до 7,23 Гр (с учетом ОБЭ = 2,686 изоэффективная доза составляла от 37,9 до 38,4 изоГр). Продолжительность фракции – от 12,3 до 13,5 мин.

Ключевые слова: *лучевая терапия, быстрые нейтроны, дозиметрическое планирование, моделирование распределения поглощенной дозы, циклотрон У-120, рак молочной железы, злокачественные новообразования головы и шеи*

Для цитирования: Вертинский А.В., Селихова Е.А., Сухих Е.С., Великая В.В., Грибова О.В., Старцева Ж.А. Модернизация программного обеспечения для расчета и оптимизации распределения поглощенной дозы в гомогенной среде при лучевой терапии быстрыми нейтронами // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 67–73. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-67-73

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-67-73

A.V. Vertinskiy[1, 2], E.A. Selikhova[2], E.S. Sukhikh[2, 3], V.V. Velikaya[3], O.V. Gribova[3], Zh.A. Starceva[3]

Modernized Software for Calculation and Optimization of Absorbed Dose Distribution in a Homogeneous Medium during Radiation Therapy with Fast Neutrons

[1]Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia
[2] National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia
[3]Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: A.V. Vertinskiy, e-mail: avvertinskiy@tpu.ru

ABSTRACT

Purpose: To modernize software for calculation and optimization of isoeffective and absorbed dose distributions in a homogeneous media when planning fast neutron therapy for malignant tumours.
Material and Methods: The updated absorbed dose calculation system was applied to patients with two localisations, breast cancer (BC) and head and neck cancer (HNC). The study included data from 12 patients, of which 7 were patients with primary locally advanced breast cancer and 5 patients with head and neck cancer. In patients with BC, comprehensive treatment was performed. Patients with malignant tumours of the head and neck region underwent neutron and neutron-photon radiation therapy both in terms of combined treatment and as an independent type of treatment. Breast cancer was irradiated in fractionation mode with 4 fractions of 1.6 Gy each. Field docking was used. Patients diagnosed with head and neck cancer were irradiated in the mode of 3 fractions with a single dose of 2.4 Gy with the duration of the full course of treatment of 8 days. Irradiation took place on the therapeutic channel of the U-120 cyclotron located at Tomsk Polytechnic University.
Results: The planning results showed that the dose to the skin in the irradiation zone was 3.190 Gy and 3.143 Gy for beams 1 and 2, respectively. In the tumour centre, the dose was 3.253 Gy (isoeffective dose 7.980 isoGy). For critical sites (heart), the maximum doses

ranged from 0.507 Gy to 1.943 Gy.). The duration of exposure from each beam was 4 minutes and 26 seconds. For five patients with cancer in the head and neck region, planning was performed using 2 fields separated by an angle of 90 degrees (irradiation angles of 45 and 315 degrees). The fractionation regime included: 3 sessions with tumour dose 2.4 Gy, total dose 7.2 Gy per treatment course. The full course of neutron therapy was carried out in 8 days. TDF in the tumour zone was 55.4 units, with the maximum permissible value of 130 units. As a result, the dose to the skin was from 5.8 to 7.5 Gy. The dose to the tumour centre ranged from 7.1 to 7.23 Gy (taking into account RBE = 2.686 isoeffective dose ranged from 37.9 to 38.4 isoGy). Total treatment time per fraction was from 12.3 to 13.5 minutes.

Keywords: *radiation therapy, fast neutron, dosimetric planning, modeling of absorbed dose distribution, U-120 cyclotron, breast cancer, head and neck malignant neoplasms*

For citation: Vertinskiy AV, Selikhova EA, Sukhikh ES, Velikaya VV, Gribova OV, Starceva ZhA. Modernized Software for Calculation and Optimization of Absorbed Dose Distribution in a Homogeneous Medium during Radiation Therapy with Fast Neutrons. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):67–73. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-67-73

Введение

История развития лучевой терапии быстрыми нейтронами началась в середине XX века, когда ученые впервые осознали потенциал нейтронов в лечении злокачественных новообразований [1]. К ключевым особенностям нейтронного облучения относится: подавление процессов пострадиационного восстановления клеток, слабая зависимость радиочувствительности от фаз клеточного цикла и низкая зависимость выживаемости клеток от концентрации кислорода [2, 3]. Источниками быстрых нейтронов выступают специально сконструированные для медицинских целей циклотроны, каналы ядерных реакторов и нейтронные генераторы. В России первая нейтронная терапия была проведена в городе Томске на циклотроне У-120 НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете [4].

Данный вид лучевой терапии до сих пор применяется в НИИ онкологии ТНИМЦ в сотрудничестве с Национальным исследовательским Томским политехническим университетом, накоплен достаточно большой клинический опыт [5–9].

Важным аспектом успешного применения терапии быстрыми нейтронами является точное дозиметрическое планирование. В отличие от фотонных и электронных пучков, воздействие быстрых нейтронов на биологические ткани отличается высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ), что приводит к более интенсивным повреждениям на микроскопическом уровне [5]. Это усиливает их терапевтический эффект, но также требует высокой точности в определении распределения поглощенной дозы, чтобы минимизировать повреждения здоровых тканей и обеспечить максимальное воздействие на опухоль.

С учетом значимости дозиметрического планирования терапии быстрыми нейтронами, важной задачей остается модернизация существующих решений. Программное обеспечение (ПО), разработанное в 1986 г. [3], хотя и основано на точных принципах дозиметрических расчетов, позволяя учитывать процесс взаимодействия быстрых нейтронов с тканями на физическом и радиобиологическом уровне, нуждается в модернизации для повышения удобства использования в современной клинической практике. Модернизация включает улучшение интерфейса, добавление функциональности и интеграцию с DICOM-изображениями, что обеспечивает удобную визуализацию области облучения, позволяя быстрее адаптировать дозиметрические расчеты под конкретные сценарии, минимизируя ошибки и повышая эффективность лечения.

Целью данной работы является модернизация программного обеспечения для расчета и оптимизации распределения поглощенной дозы в гомогенной среде при лучевой терапии быстрыми нейтронами.

Материал и методы

При модернизации ПО за основу был взят компьютерный код, созданный в 1986 г. для расчета поглощенной дозы пучка быстрых нейтронов циклотрона У-120 в тканеэквивалентном материале. Для генерации нейтронов используется пучок заряженных частиц – дейтронов, ускоренных до энергии 14 МэВ. Ток пучка дейтронов находится в диапазоне 30–50 мкА. В качестве мишени выступает бериллий. Пучок нейтронов формируется с помощью коллиматора, состоящего из стальных и полиэтиленовых элементов. Форму прямоугольных нейтронных полей определяют полиэтиленовые вставки на выходе из коллиматора (рис. 1). Используются поля 6×6 см, 8×6 см и 10×10 см.

Рис. 1. Прямоугольная вставка-коллиматор терапевтического канала
Fig. 1. Rectangular insert-collimator of the therapeutic channel

Основой для расчета распределения поглощенной дозы быстрых нейтронов служат эмпирические соотношения, описывающие распределение поглощенной дозы в тканеэквивалентной среде, являющиеся выражением экспоненциальной зависимости спада дозы от глубины расчета. Так как энергия пучка быстрых нейтронов, получаемых на циклотроне У-120, постоянна, это позволяет использовать следующие уравнения:

$$D(x) = D_0 e^{-\mu(|x-0,2|)}, \quad (1)$$

где $D(x)$ и D_0 – поглощенная доза нейтронов в ткани соответственно на глубине x и в максимуме распределения; μ – коэффициент, характеризующий ослабление дозы с глубиной проникновения в ткань.

Формула (1) представляет экспоненциальную зависимость, описывающую распределение поглощенной дозы быстрых нейтронов в ткани вдоль оси пучка излучения. Максимум распределения поглощенной дозы находится на глубине 2 мм.

С учетом поправок, полученных при обработке экспериментальных данных измерений пучка циклотрона по глубине и с учетом площади пучка S, уравнение (1) принимает вид [4]:

$$D(x, S) = D_0 \exp[-(3{,}08 \times 10^{-3} x + 0{,}107)(|x - 0{,}2|)] + \\ + 4{,}4 \times 10^{-3} (S - 48) x. \quad (2)$$

Расхождение результатов расчета дозы по формуле (2) по сравнению с реальными измерениями не превышает 3 %.

Помимо закономерностей распределения дозы быстрых нейтронов в ткани для дозиметрического и радиобиологического планирования, также учтены зависимости относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов от дозы при усовершенствовании модели (модификация формулы Эллиса [10]) время – доза – фракционирование (ВДФ):

$$\text{ВДФ} = g \sum_{i=1}^{m} [(7{,}8 \times 10^{-2} \times d_{n,i} + 0{,}96) d_{n,i}]^{1{,}18} \times H_i^{-0{,}13}, \quad (3)$$

где $d_{n,i}$ – разовая доза нейтронного облучения, H_i – средний временной интервал между сеансами терапии в сутках, g – нормировочный множитель (в терапии пучком быстрых нейтронов циклотрона $Y = 120$ со средней энергией 6,3 МэВ равен 6,8), m – число реализованных фракций.

На основе линейно-квадратичной модели производится оценка режима фракционирования нейтронной терапии (НТ) по критерию ранней лучевой реакции (РЛР) при переходе к стандартному курсу терапии фотонами (ФТ). D_H и D_γ – суммарные дозы нейтронов и фотонов соответственно. Если учесть, что для стандартного курса ФТ d_γ = РОД = 2 Гр и для РЛР $\alpha_\gamma / \beta_\gamma = 10$ Гр, а $\alpha_H / \beta_H = 44{,}8$ Гр, то расчет изоэффективной дозы можно привести к формуле:

$$D_\gamma = 0{,}083 (44{,}8 + d_n) D_n, \quad (4)$$

где D_n и D_γ – суммарные дозы нейтронов и фотонов соответственно; d_n – разовая доза нейтронного облучения.

Программа 1986 г. представляла собой пакет файлов, который обеспечивал ввод, редактирование и обработку исходных данных при дозиметрическом и радиобиологическом планировании нейтронной и гамма-нейтронной терапии злокачественных опухолей. Программный продукт ограничивался следующим перечнем функций: выбор типа терапии; расчет доз для всех полей облучения; расчет мониторных доз; расчет значений ВДФ; расчет фотонно-эквивалентной дозы (ФЭД); псевдографическое представление дозного поля, краткий отчет.

Результаты и обсуждение

Результатом работы является модернизированное программное обеспечение для расчета взаимодействия нейтронного излучения и поглощенной дозы в теле пациента – программа SNDP (Safe Neutron Dosimetric Planner), язык программирования – C++. Приложение используется для моделирования и оптимизации распределения поглощенной дозы в тканях пациента при планировании терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами.

В результате модернизации к программному обеспечению добавились функции:

- визуализация области облучения: загрузка файлов формата DICOM с выбором интересующей области и возможностью настройки параметров отображения;
- возможность автоматического определения контура тела на DICOM-изображении;
- возможность импорта/экспорта данных из других медицинских систем;
- расчет доз на коже и доз монитора для каждого поля облучения;
- расчет доз в заданных критических точках;
- вычисление значений фактора время–доза–фракционирование (предельно допустимое значение, значение в зоне опухоли и отдельные значения для каждого пучка);
- вычисление ФЭД и времени облучения для каждого пучка;
- построение томограммы полей облучения с возможностью настройки изображения (размера, детализации, цветовой схемы) с широкими возможностями разметки;
- расчет ОБЭ нейтронного облучения;
- расчет изоэффективной дозы относительно фотонного облучения с учётом линейно-квадратичной модели;
- расчет поглощенной дозы нейтронов с применением методики измерения двумя ионизационными камерами, обладающих разной чувствительностью к нейтронному излучению;
- клиническая дозиметрия;
- загрузка, редактирование и сохранение дозиметрических планов с возможностью множественной загрузки;
- формирование подробного отчета о результатах (с включением исходных данных и полученных результатов, в том числе изображений);
- экспорт отчетов и изображений в файлы стандартных форматов (.pdf, .txt).

Основой программы является расчет распределения поглощенной и изоэффективной доз в облучаемой зоне тела пациента. В дополнение программа может выводить на печать следующие параметры разработанного плана НТ:

- исходные данные лучевой терапии, включающие данные пациента, режим фракционирования курса терапии быстрыми нейтронами;
- информация о дозовых нагрузках в критических точках и точках мишени;
- оценка дозовой нагрузки плана облучения с точки зрения радиобиологических параметров для оценки сочетанного курса лучевой терапии.

Программа допускает расчет дозы в точках, в которых при анализе дозного распределения необходимо знать точное значение величины поглощенной дозы. Такими точками могут быть как точки внутри мишени, характеризующие положение опухоли на снимке пациентов, так и критические точки внутри органов риска, облучение которых не является целевой задачей лучевой терапии. Доза, которая формируется в критических точках, фиксируется и контролируется для оценки вероятности возникновения осложнений. Положение критических точек выбирается в зоне жизненно важных органов, которые могут лежать как в области рассчитываемого поля, так и за его пределами.

Рис. 2. Блок-схема последовательности планирования сеансов лучевой терапии быстрыми нейтронами
Fig. 2. Flowchart of the sequence of planning fast neutron radiation therapy sessions

Процесс планирования

Процесс планирования состоит из нескольких этапов, представленных на блок-схеме рис. 2.

На начальном этапе осуществляется ввод информации о пациенте и выбор параметров облучения, включающие расстояние от источника-мишени нейтронного пучка до поверхности кожи пациента (РИП) и ток пучка ускоренных частиц-дейтронов. После загрузки КТ-изображения пациента расставляются точки мишени и точки критических органов в рамках КТ-изображения. Далее определяется количество пучков и геометрия облучения, которая включает в себя несколько характеристик: размер поля, угол облучения, угол падения на тело пациента. Для контроля над дозовыми нагрузками на мишень назначается доза с каждого пучка в центре плана, что суммарно со всех пучков будет составлять ежедневную дозу облучения. Заполнение исходных данных на главной странице приложения показано на рис. 2.

Следующим этапом идет непосредственный расчет дозы с учетом дозиметрических и геометрических параметров и последующая корректировка вводных данных до достижения требуемого уровня покрытия мишени и дозовой нагрузки в критических точках (рис. 3).

По результатам планирования формируется отчет, включающий в себя сводную информацию о плане облучения (рис. 4).

Результаты клинического применения

Процесс тестирования программного обеспечения SNDP был организован в сотрудничестве с врачами-радиотерапевтами НИИ онкологии Томского НИМЦ. Для оценки работоспособности системы планирования терапии быстрыми нейтронами использованы анонимизированные данные пациентов, включающие КТ-снимки в нескольких срезах, режим фракционирования, суммарную дозу облучения, гистологические данные.

В исследовании приняли участие данные 12 пациентов, из которых 7 – больные первичным местнораспространенным раком молочной железы (МР РМЖ), и 5 пациентов — раком головы и шеи. У больных МР РМЖ проводилось комплексное лечение: курсы неоадъювантной химиотерапия (НАХТ) и АХТ по схеме АС; радикальная мастэктомия, гормонотерапия ингибиторами ароматазы и гозерелином (по показаниям); таргетная терапия трастузумабом (по показаниям) и лучевая терапия.

Пациентам со злокачественными опухолями области головы и шеи нейтронная и нейтронно-фотонная лучевая терапия проводилась как в плане комбинированного лечения (после операции), так и в плане самостоятельного вида лечения.

Для каждого пациента разработаны индивидуальные планы облучения с использованием программного обеспечения SNDP. Процесс планирования включал визуализацию области облучения на основе КТ-изображений, автоматическое определение оптимальных параметров облучения, оценку дозового распределения по объему опухоли и оценку нагрузки на критические органы и ткани. Особое внимание уделялось обеспечению равномерности распределения дозы и минимизации воздействия на здоровые ткани.

Для семи пациентов МР РМЖ, которым проведена адъювантная терапия быстрыми нейтронами на область передней грудной стенки с захватом аксиллярной области, режим фракционирования включал: 4 сеанса с разовой очаговой дозой (РОД) 1,6 Гр; суммарная доза (СОД) = 29,0 изоГр за курс лечения. Перерывы между сеансами варьировались от 48 до 168 ч.

С использованием программного обеспечения SNDP, выполнены расчеты распределения поглощенной и изо-

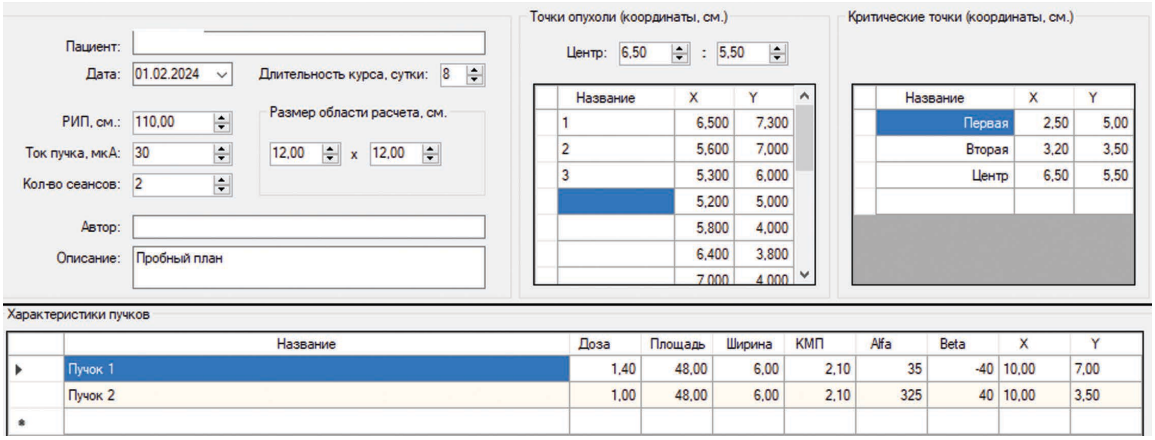


Рис. 3. Заполнение исходных данных на главной странице приложения
Fig. 3. Filling in the source data on the main page of the application

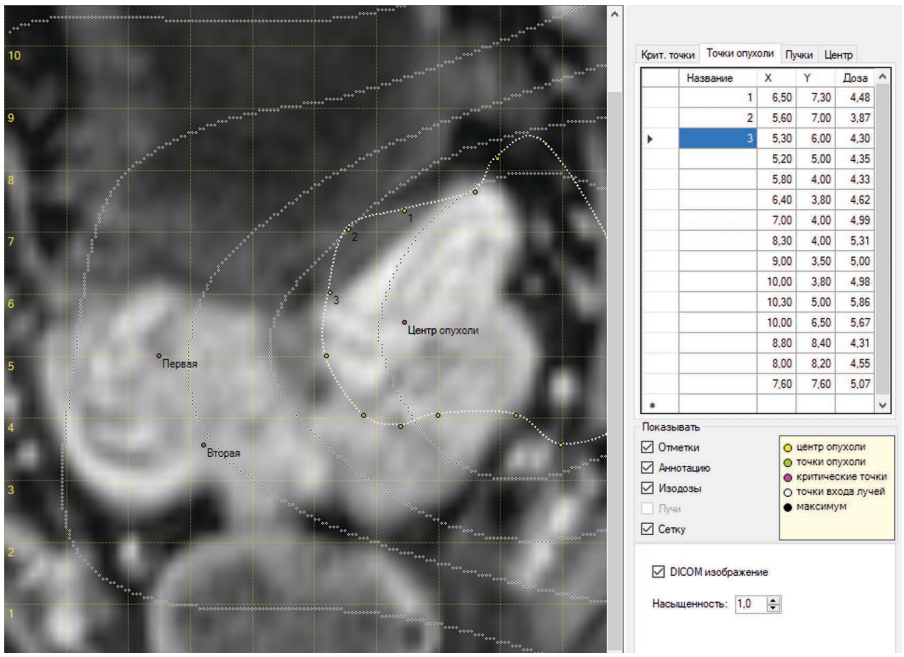


Рис. 4. Окно расчета дозы с учетом дозиметрических и геометрических параметров с возможностью корректировка вводных данных
Fig. 4. The dose calculation window taking into account dosimetric and geometric parameters with the possibility of adjusting the input data

ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ

Количество пучков = 2

Количество сеансов = 2

Пучок	S, см²	W, см	Beta, град.
Пучок 1	48	6	-40
Пучок 2	48	6	40

(S - площадь поля облучения, W - ширина поля облучения, Beta - угол падения лучей на тело)

Пучок	X:Y, см	Alfa, град.
Пучок 1	10,000:7,000	35
Пучок 2	10,000:3,500	325

(X:Y - координаты точки входа лучей, Alfa - угол поворота системы координат)

Размер рассчитываемого поля, см.: 12:12

Однократные дозы, Гр.
1. Пучок 1 = 1,4
2. Пучок 2 = 1

Однократная доза за сеанс, Гр. = 2,4

Суммарная доза, Гр. = 4,8

Средняя доза, Гр. = 1,2

Характеристики дозного поля нейтронов

Расстояние источник-поверхность = 110 см.
Ток пучка = 30 мкА

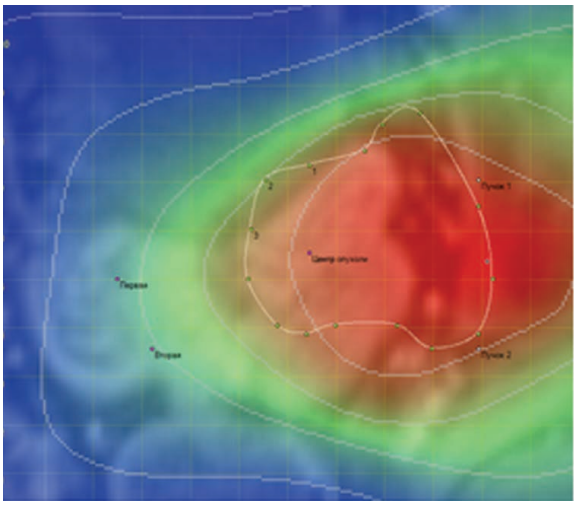


Рис. 5. Иллюстрация отчета, включающего в себя сводную информацию о плане облучения
Fig. 5. Illustration of the report, which includes summary information about the radiation plan

эффективной доз в объеме опухоли и критических органах с наглядной визуализацией распределения на фоне DICOM-изображения (рис. 5, 6).

Результаты планирования показали, что доза на коже в зоне облучения составила 3,190 Гр и 3,143 Гр для пучков 1 и 2 соответственно. Изоэффективная доза на коже достигла 34,5 изоГр для пучка 1 и 33,6 изоГр для пучка 2. В центре опухоли доза составила 3,253 Гр (изоэффективная доза 7,9 изоГр). Для критических точек максимальные значения доз варьировали от 0,5 Гр до 1,9 Гр. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) составила 2,9 (изоэффективная доза 29,6 изоГр). Продолжительность облучения с каждого пучка – 4 мин 26 сек. Показатель ВДФ в зоне опухоли составил 44,5 ед., при предельно допустимом значении в 100,4 ед., в зоне каждого поля ВДФ составил 22,0 и 21,6 ед. соответственно; ФЭД в зоне облучения составил 26,7 Гр, ФЭД в зоне каждого поля – 13,2 Гр и 13,0 Гр соответственно.

Для пяти пациентов с раком в области головы и шеи планирование осуществлялось с применением 2 полей, разнесенных на угол 90° (углы облучения 45° и 315°). Режим фракционирования включал 3 сеанса с РОД 2,4 Гр и суммарной дозой 7,2 Гр за курс лечения. Полный курс нейтронной терапии проводился за 8 сут. Показатели ВДФ в зоне опухоли составили 55,4 ед., при предельно допустимом значении в 130,0 ед. Доза коже составляла от 5,8 до 7,5 Гр. Доза в центре опухоли составляла от 7,1 до 7,23 Гр (с учетом ОБЭ = 2,686 изоэффективная доза составляла от 37,9 до 38,4 изоГр). Продолжительность одной фракции – от 12,3 до 13,5 мин.

На рис. 5 представлено графическое отображение распределения поглощённой дозы нейтронного облу-

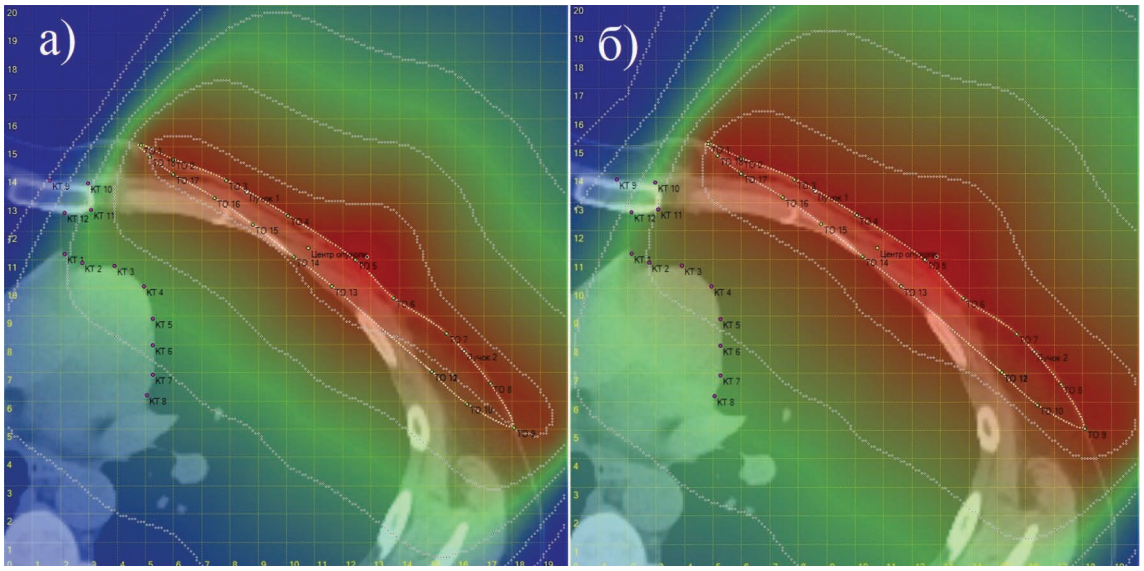


Рис. 6. Томограмма распределения дозы для пациентки с раком правой молочной железы: а – расчет поглощенной дозы нейтронов с применением методики измерения двумя ионизационными камерами, обладающих разной чувствительностью к нейтронному излучению; б – расчет изоэффективной дозы относительно фотонного облучения с учётом линейно-квадратичной модели

Fig. 6. Tomogram of dose distribution for a patient with right breast cancer: a – calculation of the absorbed dose of neutrons using the measurement technique of two ionization chambers with different sensitivity to neutron radiation; б – calculation of the isoeffective dose relative to photon irradiation, taking into account the linear-quadratic model

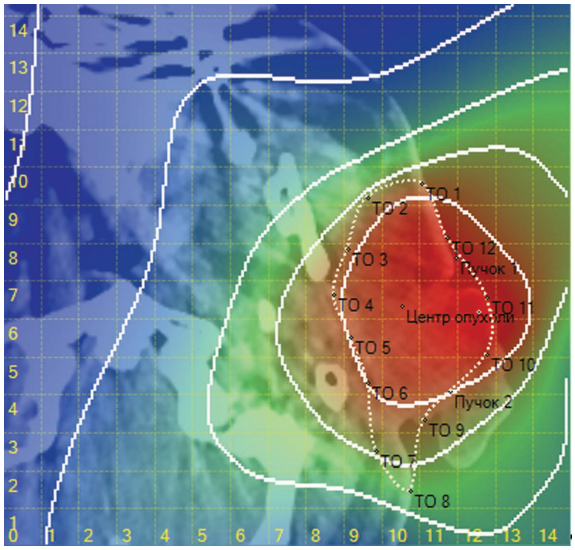


Рис. 7. Томограмма распределения дозы для пациента с раком головы и шеи

Fig. 7. Tomogram of dose distribution for a patient with head and neck cancer

чения двумя полями со стыковкой. Изодозные линии дополнены цветной градиентной заливкой от максимальной к минимальной дозе (от красного к синему). Центром опухоли является точка с предписанной дозой. Точки КТ1-КТ10 установлены пользователем в ручном режиме и представляют собой точки контроля дозы в критических органах или окружающих здоровых тканях. В данном случае средняя нагрузка на сердце составляет 1,6 Гр. Точки ТО1-ТО18 также устанавливаются вручную и формируют область опухоли, позволяя принять решение о том, какой размер коллиматора необходимо использовать для облучения. В случае применения стыковки полей, как на рис. 5, графическое отображение позволяет подобрать необходимое расстояние между границами полей для исключения формирования областей с повышенной дозой.

Таким образом, обновленное программное обеспечение сохраняет все ключевые физические, радиобиологические и расчетные аспекты оригинальной версии, но становится более адаптированным к потребностям современных пользователей.

Выводы

В данной работе представлено модернизированное программное обеспечение SNDP (Safe Neutron Dosimetric Planner) для моделирования и оптимизации распределения изоэффективной и поглощенной дозы при планировании нейтронной терапии злокачественных опухолей. Обновление программы позволило значительно расширить функциональные возможности, включая визуализацию области облучения с использованием DICOM-изображений, позволяя быстрее адаптировать дозиметрические расчеты под конкретные сценарии, минимизируя ошибки и повышая эффективность лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Седов В.П., Лисин В.А. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Мед. радиология. 1988. Т.33. №9. С. 9-12.
2. Лисин В.А. Линейно-квадратичная модель в планировании нейтронной терапии на циклотроне У-120 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63. №5. С. 41-47.
3. Лисин В.А. Дозиметрическое компьютерное планирование гамманейтронной терапии злокачественных опухолей с использованием циклотрона У-120 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1994. Т.39. № 5. С. 53-57.
4. Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Новиков В.А., Старцева Ж.А. Нейтронная терапия злокачественных новообразований головы и шеи: Монография. М.: Российская академия наук, 2021. 328 с.
5. Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Сухих Е.С., Лисин В.А., Новиков В.А. Дистанционная нейтронная те-

рапия в Томске: 40 лет на службе онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2024. Т.23. №1. С. 98-108.
6. Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Десятилетние результаты комплексного лечения больных первичным местнораспространенным раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68. №5. С. 71-76.
7. Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Lisin V.A. Novel Technologies and Theoretical Models in Radiation Therapy of Cancer Patients Using 6.3 MeV Fast Neutrons Produced by U-120 Cyclotron // Proceedings of the International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications, 2016 22–25 March. Russia, Tomsk, 2016.
8. Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А. Нейтронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т.15. №3. С. 67-71.
9. Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р. Клиническое течение рака щитовидной железы после комбинированного лечения с применением быстрых нейтронов у больных с высоким риском рецидива // Вестник оториноларингологии. 2012. №5. С. 91-92.
10. Ellis F. Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis // Clin. Radiol. 1969. Vol. 20. P. 1–7.

REFERENCES

1. Sedov V.P., Lisin V.A. Model of VDF for Distant Therapy of Malignant Tumors with Fast Neutrons. *Meditsinskaya Radiologiya* = Medical Radiology 1988;33;9:9-12 (In Russ.).
2. Lisin V.A. Linear-Quadratic Model in Planning Neutron Therapy at the U-120 Cyclotron. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63;5:41-47 (In Russ.)
3. Lisin V.A. Dosimetric Computer Planning of Gamma-Neutron Therapy of Malignant Tumors Using the U-120 Cyclotron. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 1994;39;5:53-57 (In Russ.).
4. Choynzonov Ye.L., Lisin V.A., Gribova O.V., Novikov V.A., Startseva Zh.A. *Neytronnaya Terapiya Zlokachestvennykh Novoobrazovaniy Golovy i Shei* = Neutron Therapy of Malignant Neoplasms of the Head and Neck: Monograph. Moscow, Rossiyskaya Akademiya Nauk Publ., 2021. 328 p. (In Russ.).
5. Startseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Sukhikh Ye.S., Lisin V.A., Novikov V.A. Remote Neutron Therapy in Tomsk: 40 Years in the Service of Oncology. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Oncology Journal. 2024;23;1:98-108.
6. Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Gol'dberg V.Ye., Popova N.O. Ten-Year Results of Complex Treatment of Patients with Primary Locally Advanced Breast Cancer. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;5:71-76.
7. Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Lisin V.A. Novel Technologies and Theoretical Models in Radiation Therapy of Cancer Patients Using 6.3 MeV Fast Neutrons Produced BY U-120 Cyclotron. Proceedings of the International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications 2016. 22–25 March 2016. Russia, Tomsk.
8. Musabayeva L.I., Choynzonov Ye.L., Gribova O.V., Startseva ZH.A., Velikaya V.V., Lisin V.A. Neutron Therapy in the Treatment of Radioresistant Malignant Neoplasms. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Oncological Journal. 2016;15;3:67-71 (In Russ.).
9. Gribova O.V., Musabayeva L.I., Choynzonov Ye.L., Mukhamedov M.R. Clinical Course of Thyroid Cancer after Combined Treatment with Fast Neutrons in Patients with a High Risk of Recurrence. *Vestnik Otorinolaringologii* = Bulletin of Otolaryngology. 2012;5:91-92 (In Russ.).
10. Ellis F. Dose. time and fractionation: A clinical hypothesis // Clin. Radiol. 1969. Vol. 20. P. 1–7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-74-80

Ю.А. Васильев, Д.С. Конторович, Р.В. Решетников, И.А. Блохин, Д.С. Семенов

ВЫБОР МЕТОДА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ГОЛОВЫ И ШЕИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕНТАЛЬНЫМИ МЕТАЛЛОКОНСТРУКЦИЯМИ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Контактное лицо: Дарья Сергеевна Конторович, e-mail: KontorovichDS@zdrav.mos.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Систематизировать данные о возможностях визуализации злокачественных новообразований (ЗНО) области головы и шеи (ОГШ) у пациентов с дентальными металлоконструкциями с помощью методов лучевой диагностики и выбрать наиболее информативный.
Материал и методы: Проведен поиск научных публикаций в информационно-аналитической системе PubMed до 2024 г. включительно по ключевым словам: *metal artifact, head and neck neoplasms, oropharyngeal cancer*. В общей сложности было проанализировано 26 статей. При выборе локализации образований критериями исключения являлись возможности применения метода и вероятное наличие металлоконструкций в зоне сканирования. Выбор локализации осуществлялся исходя из данных о среднем возрасте пациентов с впервые выявленными образованиями головы и шеи и распространился преимущественно на анатомические зоны, наиболее подверженные артефактам от стоматологических металлоконструкций: область носо/ротоглотки, языка, мягких тканей дна полости рта.
Результаты: Изучение материалов позволило систематизировать современные данные о возможностях лучевой диагностики при визуализации опухолей головы и шеи у пациентов с металлоконструкциями в ротовой полости и сделать вывод о том, что методами выбора при данной патологии являются ПЭТ/КТ и МРТ с контрастным усилением (КУ), их численные показатели при обнаружении опухоли составляют 89 % для ПЭТ/КТ и 84 % для МРТ с КУ соответственно. При невозможности использования вышеуказанных методов стоит провести дообследованние с помощью дополнительных методов: SCT plus SII, MAR*, двухэнергетическая КТ (ДЭКТ).
Заключение: В данном обзоре проведен сравнительный анализ методов лучевой диагностики, которые используются для подавления влияния металлических артефактов у пациентов с ЗНО ОГШ и указаны наиболее предпочтительные при выборе метода диагностики. Таким образом, грамотный выбор и последовательное применение различных методов лучевой диагностики с учетом их возможностей и ограничений является ключевым фактором для точной предоперационной оценки образований ОГШ при наличии артефактов от дентальных конструкций у пациентов.

Ключевые слова: *рак головы и шеи, дентальные металлоконструкции, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ, артефакты изображений*

Для цитирования: Васильев Ю.А., Конторович Д.С., Решетников Р.В., Блохин И.А., Семенов Д.С. Выбор метода лучевой диагностики при злокачественных новообразованиях головы и шеи у пациентов с дентальными металлоконструкциями: литературный обзор // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 74–80. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-74-80

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-74-80

Y.A. Vasilev, D.S. Kontorovich, R.V. Reshetnikov, I.A. Blokhin, D.S. Semenov

Priority Imaging Technique in Patients with Head and Neck Cancer and Dental Hardware: a Literature Review

Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

Contact person: D.S. Kontorovich, e-mail: KontorovichDS@zdrav.mos.ru

ABSTRACT

Purpose: To systematize the data on the possibilities of head and neck cancer visualization in patients with dental metal constructions using radial diagnostic methods and to choose the most informative one.
Material and methods: We searched for scientific publications in the information and analytical system PubMed up to 2024 inclusive by keywords: metal artifact, head and neck neoplasms, oropharyngeal cancer. A total of 26 articles were analyzed. When choosing the localization of masses, the exclusion criteria were the possibility of using the method and the probable presence of metal structures in the scanning area. The choice of localization was based on the data on the average age of patients with first-diagnosed head and neck neoplasms and extended mainly to the anatomical areas that are most susceptible to artifacts from dental metal structures: the nasopharynx, tongue, and soft tissues of the floor of the mouth.
Results: Studying of the materials allowed to systematize modern data on the possibilities of radial diagnostics in visualization of head and neck tumors in patients with metal structures in the oral cavity and to conclude that the methods of choice in this pathology are PET-CT and MRI with CT, their numerical indices in tumor detection are 89 % for PET-CT and 84% for MRI with CT, respectively. If it is impossible to perform the above methods, it is worth to perform additional examination with the help of additional methods: SCT plus SII, MAR*, dual-energy CT (DECT).
Conclusion: We have performed a comparative analysis in this review of the methods of radial diagnostics that are used to suppress metallic artifacts in patients with TNF OGSS and the most preferable ones are indicated when choosing a scanning method. Thus, the competent choice and consistent application of various methods of radial diagnostics taking into account their capabilities and limitations is a key factor for accurate preoperative assessment of head and neck masses in the presence of artifacts from dental structures in patients.

Keywords: *head and neck cancer, dental hardware, CT, MRI, PET/CT, image artifacts*

For citation: Vasilev YA, Kontorovich DS, Reshetnikov RV, Blokhin IA, Semenov DS. Priority Imaging Technique in Patients with Head and Neck Cancer and Dental Hardware: a Literature Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):74–80. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-74-80

Введение

Рак органов головы и шеи (ОГШ) является актуальной медико-социальной проблемой, ежегодно в мире регистрируется около 800 тыс. впервые выявленных случаев заболевания, в то время как в Российской Федерации – свыше 20 тыс. случаев [1, 2]. Средний возраст больных со впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО) данной локализации составляет от 59 до 64 лет, в зависимости от органа [2].

На первом этапе постановки диагноза данные физикального осмотра совместно с эндоскопической картиной дают представление о распространенности опухоли в пределах слизистой оболочки. В свою очередь, лучевые методы, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (КУ), являются ведущими при оценке распространения опухоли в окружающие ткани: окологлоточное, жевательное, ретрофарингеальное, каротидное пространства, а также позволяют оценить наличие метастатических лимфатических узлов шеи – одного из наиболее важных факторов, влияющих на подходы к лечению и терапевтические результаты [3, 4]. Детальный анализ полученных изображений напрямую влияет на выбор методов лечения: химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение или применение их в комбинации на разных этапах [5].

По данным литературы, более 30 % населения в возрасте старше 60 лет страдают от полной или частичной адентии, и учитывая возраст пациента на момент установления диагноза ЗНО ОГШ, у части из них имеются дентальные металлоконструкции: зубные имплантаты, коронки, мосты, пломбы [2, 6]. Их наличие снижает качество изображения ввиду формирования металлических артефактов, что, в свою очередь, влияет на достоверность описания, и, как следствие – диагностическую ценность проведенного лучевого исследования [7, 8]. В результате этого повышается необходимость проведения исследований с помощью технологий, позволяющих подавить данный вид артефактов. Одним из наиболее доступных способов улучшения изображения вокруг металлоконструкций является повышение напряжения и тока трубки, позволяющее снизить рассеяние и поглощение излучения. Однако это приводит к увеличению дозы облучения. Уменьшение размера детектора, в свою очередь, снижает суммарное регистрируемое рассеянное излучение, сводя к минимуму общие артефакты рассеяния. Аналогично, использование узкой коллимации позволяет уменьшить эффект нелинейности единицы объема и одновременно минимизировать связанные с рассеянием артефакты [9].

При использовании компьютерной томографии программные алгоритмы подавления артефактов от металлоконструкций (MAR) основываются на достройке синограмм (т.н. метод синограмм) и заключаются в замене искаженных металлом рентгеновских проекций интерполяцией смежных, неизмененных. Программное обеспечение MAR встречается под различными коммерческими названиями, включая SEMAR (одноэнергетический MAR, CanonMedicalSystems, Отавара, Япония), O-MAR (ортопедическая MAR, Philips Healthcare, Best, Нидерланды), SMAR и MARS (SmartMAR и MARSequence, соответственно, GEHealthcare, Милуоки, США), а также MARIS и iMAR (MAR в пространстве изображений и итеративный MAR соответственно Siemens Healthineers, Эрланген, Германия) и др., и отличается применяемыми алгоритмами и получаемыми в результате изображениями [9, 10].

В предложенном литературном обзоре внимание будет сфокусировано на образованиях рото/носоглотки, языка, мягких тканей дна полости рта. Отличием данной статьи от ранее опубликованных обзоров является проведение сравнительного анализа всех методов, которые используются для подавления артефактов, и разработка алгоритма обследования пациента от метода наиболее информативного к наиболее доступному. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности темы и клинической значимости исследований с подавлением артефактов от металла.

Материал и методы

Проведен поиск научных публикаций в информационно-аналитической системе PubMed до 2024 г. включительно по ключевым словам: metal artifact, head and neck neoplasms, oropharyngeal cancer. В общей сложности было проанализировано 26 статей. При выборе локализации образований критериями исключения являлись возможности применения метода и вероятное наличие металлоконструкций в зоне сканирования. Выбор локализации осуществлялся исходя из данных о среднем возрасте пациентов с впервые выявленными образованиями головы и шеи и распространился преимущественно на анатомические зоны, наиболее подверженные артефактам от стоматологических металлоконструкций: область носо/ротоглотки, языка, мягких тканей дна полости рта. Ввиду выбранного типа исследования статистическая обработка данных не проводилась.

Результаты и обсуждение

Грамотная оценка распространённости образования зависит не только от его первичной локализации и размеров, но и от выбранного метода лучевой диагностики, учитывая возможные его ограничения, в том числе в контексте влияния металлических артефактов на качество получаемых изображений [11].

Так, Hiyama et al провели исследование, в котором оценивали эффективность применения различных методов лучевой диагностики на дооперационном этапе: SEMAR (single energy metal artifact reduction – одноэнергетическое подавление артефактов от металла), SCT plus SII (single energy metal artifact reduction with subtraction iodine imagine – разностная компьютерная томография с применением алгоритма снижения артефактов от металла), магнитно-резонансная томография (МРТ) у пациентов с плоскоклеточным раком языка и наличием стоматологических металлоконструкций [12]. Разностные йодные изображения получали путем вычитания нативных серий из постконтрастных. В исследовании оценивали чувствительность вышеописанных методов в определении границ опухоли, размеров и глубины инвазии, что оказывало влияние на стадирование заболевания и предоперационное планирование– оценку объема резекции, а также возможности проведения хирургического лечения. Всего было обследовано

57 пациентов, средний возраст которых составлял 61,5 лет. Стоматологические металлоконструкции определялись в 48 (84 %) случаях. Все случаи, идентифицированные при SEMAR в оценке границ опухоли, были также определены при использовании SCT plus SII с улучшением результатов предыдущего метода, однако методом с наивысшей чувствительностью оказался МРТ (табл. 1). Статистическая оценка выявила значимую разницу между модальностями (p <0,05). Частота случаев с правильным измерением размеров опухоли существенно выше при МРТ при сравнении с КТ (p <0,01, табл. 1). При оценке глубины инвазии наблюдалась схожая картина, с наихудшим результатом, полученным с помощью SEMAR, и наилучшим – с помощью МРТ (p <0,05, табл. 1). В единичном случае оценка размеров опухоли и глубины инвазии была невозможна при МРТ за счет выраженных двигательных артефактов, при этом размеры достаточно четко определялись при SEMAR и SCT plus SII, а глубина инвазии – только при SCT plus SII. Соответственно, при невозможности длительного сканирования можно использовать альтернативные методы диагностики. В то же время, в 18 случаях размеры и глубина инвазии четко определялись при МРТ, при этом данные показатели были неизмеримы при использовании КТ ввиду артефактов.

Основываясь на данных исследования Hiyama et al, при невозможности проведения МРТ или наличии выраженных артефактов, затрудняющих интерпретацию полученных изображений, следует сделать вывод, что применение SCT plus SII повышает точность оценки вышеописанных показателей на дооперационном этапе [12]. Медианное значение визуализации границ опухоли по шкале от 1–5 составило: при SEMAR– 2, SCT plus SII -3, МРТ– 4,5 (1 – низкая визуализация, 5 – высокая визуализация) [9]. В вышеприведенном исследовании применение SEMAR продемонстрировало наихудшие показатели в оценке распространенности опухоли при необходимости подавления артефактов. Однако при отсутствии альтернативных методов не стоит пренебрегать данным видом подавления артефактов.

Hirata et al ретроспективно изучили результаты исследования 40 пациентов (15 женщин (37,5 %), средний возраст 70,7±12 лет) с наличием стоматологических металлоконструкций различной локализации: односторонних и двусторонних [13]. Всем пациентам была проведена КТ с КУ, полученные результаты независимо оценивались двумя врачами. У 18 пациентов рак ротовой полости был гистологически подтвержден и определялся в ротоглотке, языке, мягких тканях дна полости рта, мягком небе, десне, щеке. При использовании SEMAR

Таблица 1

Сравнительная характеристика методов
Comparative characterization of the methods

Автор	Дизайн исследования	Количество пациентов	Локализация образования	Метод исследования	Результаты
Hiyama et al	Ретроспективное	57	Язык (плоскоклеточный рак языка)	SEMAR (single energy metal artifact reduction – одноэнергетическое подавление артефактов от металла) SCT plus SII (single energy metal artifact reduction with subtraction iodine imagine – субтракционная компьютерная томография с применением алгоритма снижения артефактов от металла) МРТ с КУ – магнитно-резонансная томография с контрастным усилением	Границы опухоли (больше/лучше): SEMAR:36,8 % (21/57) SCT plus SII: 63,2 % (35/57) МРТ: 91,2 % (52/57) Размеры опухоли (больше/лучше): SEMAR: 29,8 % (17/57) SCT plus SII: 52,6 % (30/57) МРТ: 80,7 % (46/57) Глубина инвазии (больше/лучше): SEMAR: 29,8 % (17/57) SCT plus SII: 57,9 % (33/57) МРТ: 86,0 % (49/57)
Hirata et al	Ретроспективное	40 (у всех пациентов имелись дентальные конструкции)	Образования полости рта	КТ с КУ – компьютерная томография с контрастным усилением КТ с КУ + SEMAR (single energy metal artifact reduction – одноэнергетическое подавление артефактов от металла)	Показатели шума (меньше/лучше): КТ с КУ: 187,7 ± 162,7 SEMAR: 38,4 ± 18,0 Значение плотности опухоли и окружающих мягких тканей (меньше/лучше): 63,4 ± 25,9 HU и 147,1 ± 162,5HU
Hong et al	Проспективное	63 (37 из них имели дентальные конструкции)	Образования полости рта (плоскоклеточный рак полости рта)	^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией КТ с КУ – компьютерная томография с контрастным усилением МРТ с КУ – магнитно-резонансная томография с контрастным усилением	Обнаружение первичной опухоли: КТ с КУ: 9/24 (38 %) МРТ с КУ: 31/37 (84 %) ^{18}F– ФДГ ПЭТ/КТ: 33/37 (89 %) Стадирование (T_1) и распространённость опухоли: МРТ с КУ: 23/37, 62 % (95 % ДИ 0,428–0,754) ^{18}F– ФДГ ПЭТ/КТ: 33/37, 89 % (95 % ДИ0,686–0,939) Объем опухоли: МРТ с КУ: 31/37, 6,4 ± 9,2мл (95 % ДИ0,669–0,911) ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ: 33/37, 8,4 ± 11,4 мл (95 % ДИ0,738–0,928) Патоморфологические данные – 37/37 8,7±17,6 мл
Toepker et al	Проспективное	40 пациентов (23 из них имели дентальные конструкции)	Образования полости рта (преимущественно плоскоклеточный рак полости рта)	Двухэнергетическая компьютерная томография с использованием напряжения 80 и 140 кВ)	Соотношение сигнал/шум у пациентов с металлическими артефактами: 80 кВ: 47,58 ± 20,43 140 кВ: 36,91 ± 27,62 M (mixed image): 36,57 ± 15,24 OC (optimum contrast): 38,44 ± 19,66

показатели шума были значительно меньше, чем при использовании стандартного протокола (КТ с КУ): 38,4 ± 18,0 HU и 187,7 ± 162,7 HU соответственно. Аналогичные изменения выявлены при оценке плотности образования и окружающих мягких тканей: 63,4 ± 25,9 HU (SEMAR) и 147,1 ± 162,5 HU (КТ с КУ). Статистическая оценка выявила значимую разницу между модальностями (p<0,001). Среди пациентов, у которых рак ротовой полости был гистологически подтвержден, расстояние между опухолью и артефактами в 9 случаях (50 %) было неизмеримо при КТ с КУ, и лишь в одном случае неизмеримо при SEMAR. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что использование SEMAR улучшает визуализацию образований полости рта за счет уменьшения артефактов от дентальных конструкций, что несет клинически важную информацию [13].

Hong et al всем пациентам за 1–3 недели до операции были выполнены сканирования методами: ПЭТ/КТ, КТ и МРТ [14]. Данные независимо оценивались двумя врачами-рентгенологами и двумя врачами ядерной медицины, у которых не было доступа к результатам патоморфологического исследования. Далее полученные при лучевых методах данные сравнивались с морфологическими данными. Не отмечалось статистической разницы между МРТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в оценке обнаружения опухоли (p =1,0), тогда как КТ с КУ без использования различных методов подавления артефактов существенно уступала этим двум методам (p <0,001, табл. 1). У 26 пациентов с отсутствием зубных артефактов, скрывающих первичную опухоль, частота выявления первичных опухолей методом ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ была сопоставима с данными при КТ или МРТ (88, 83 или 88 % соответственно, p>0,5). Это еще раз доказывает, что при отсутствии артефактов для оценки распространенности опухоли этой локализации возможно применение КТ с КУ, как метода наиболее быстрого и доступного в медицинских учреждениях [3, 14].

При выявлении первичных опухолей у 6 пациентов были обнаружены ложноотрицательные результаты при МРТ, в данных случаях образование полностью не визуализировалось на фоне артефактов. Аналогичные ложноотрицательные результаты были получены у 4 пациентов при ПЭТ/КТ с опухолями малого объема (диапазон 0,06–0,7 мл) ввиду низкого пространственного разрешения. Кроме того, у пациентов без зубных артефактов не было достоверной разницы в Т-стадии между ^{18}F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ-изображениями (p=0,527). Результаты исследования показали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ обеспечивает более точную информацию о распространенности первичной опухоли и демонстрирует бóльшую специфичность в сравнении с данными при проведении МРТ с КУ, а также для выявления вторичного поражения окружающих мягких тканей, в том числе подъязычной железы и дна полости рта.

Основываясь на проведенном анализе вышеописанных статей, при образованиях полости рта, в том числе и плоскоклеточной карциноме языка, для первичного стадирования и оценки локальной распространенности опухоли методом выбора является ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, а при невозможности ее проведения рекомендовано выполнение МРТ с КУ (рис. 1).

Несмотря на то, что МРТ является одним из наиболее информативных методов для диагностики образований вышеуказанных локализаций, существует ряд сложностей, связанных с методикой сканирования и применением катушек, наличием абсолютных и относительных противопоказаний, а также наличием у части пациентов индивидуальных имплантируемых изделий (ИМИ) – активных и пассивных. Одним из примеров пассивного ИМИ является имплантируемая венозная порт-система у пациентов, получающих химиотерапию, как один из этапов комбинированного лечения ЗНО головы и шеи [15]. Также в эту группу входят различные эндопротезы, металлофиксаторы, стенты, катетеры.

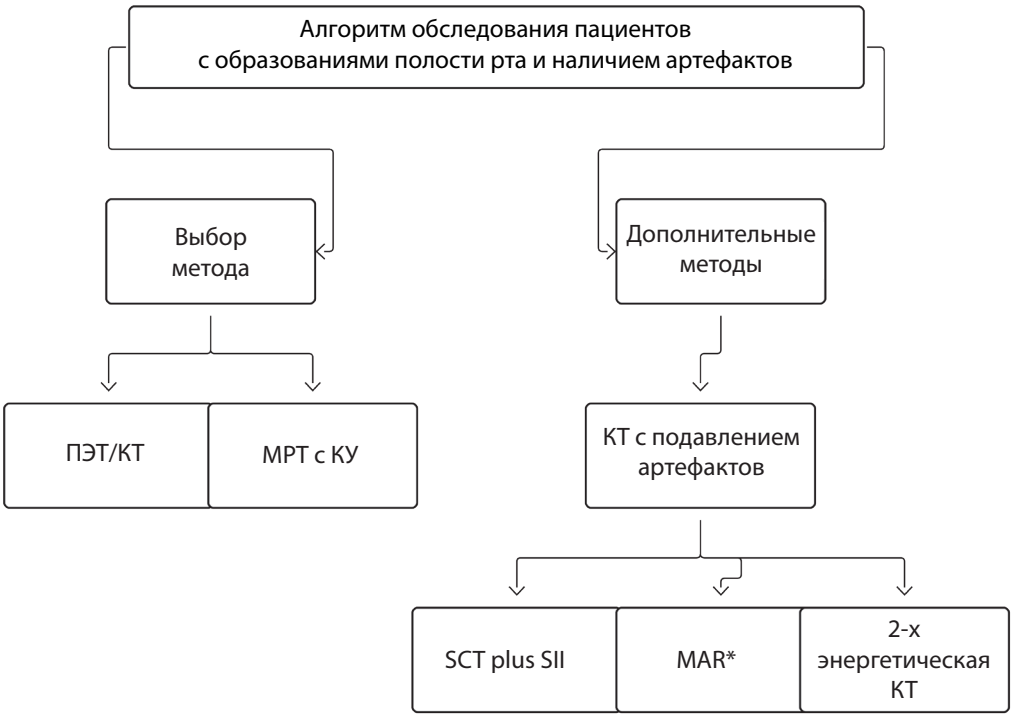


Рис. 1. Алгоритм выбора метода визуализации у пациентов с ЗНО ОГШ и металлоконструкциями в ротовой полости (методы на схеме расположены слева направо в порядке уменьшения информативности)

Fig. 1. Algorithm for selecting an imaging method in patients with head and neck cancer and metal structures in the oral cavity (the methods in the diagram are arranged from left to right in the order of decreasing informativeness)

Наибольшую опасность представляют активные ИМИ: ЭКС, ИКД, устройства для глубокой стимуляции мозга, стимуляторы блуждающего нерва. В результате взаимодействия магнитного поля с материалами, входящими в состав этих изделий, возможно появление таких нежелательных реакций, как нагрев или перемещение объекта. И несмотря на то, что МРТ является очень информативным методом в оценке ОГШ ввиду высокой контрастности мягких тканей, одним из его недостатков является наличие динамических артефактов, связанных с глотанием или движением языка ввиду длительности сканирования в сравнении с КТ [16].

Verduijn M.D. et al в своем исследовании показывают возможности оптимизации протокола сканирования у пациентов при опухоли гортани/гортаноглотки с целью планирования лучевой терапии, где выбор приемных катушек играет важнейшее значение. Авторы утверждают, что при невозможности использования специализированных катушек для головы и шеи хорошей альтернативой являются поверхностные катушки, обеспечивающие оптимальное качество изображения с достаточным охватом зоны интереса [17]. Подытоживая все вышесказанное, проведение МРТ-исследования при заболеваниях ОГШ требует грамотного и комплексного подхода, планирования сканирования и выбора различных катушек [18].

В клинических рекомендациях «Злокачественные новообразования полости рта» [19], а также клинических рекомендациях «Рак носоглотки» [20], «Рак ротоглотки» [21] всем пациентам показано выполнение КТ и/или МРТ пораженной области с внутривенным контрастированием для оценки первичной распространенности процесса. Применение ПЭТ/КТ с ^{18}ФДГ рекомендовано пациентам только с III–IV стадиями в целях исключения отдаленных метастазов и по индивидуальным показаниям. Таким образом, клинические рекомендации не предлагают отдельных алгоритмов для пациентов с наличием металлоконструкций области интереса.

В последнее время в клиническую практику постепенно стали внедрять двухэнергетичекую КТ (ДЭКТ), в том числе у пациентов с заболеваниями области ОГШ. Возможно использование сканеров как с двумя источниками энергии, так и быстрое переключение силы тока на рентгеновской трубке в момент сканирования [22]. Toepker et al всем пациентам в исследовании с верифицированным образованием полости рта, преимущественно плоскоклеточными карциномами по данным морфологического исследования, проводили ДЭКТ с целью стадирования заболевания с последующей постпроцессинговой обработкой данных в двух режимах реконструкции: M – mixed (смешанная контрастность представляет собой реконструкцию в пропорции 6:4 между 80 и 140 кВ, эта реконструкция рекомендована производителями томографа) и OC – optimum contrast (изображение, реконструированное с помощью пакета Syngo Multi Modality Workplace [23]. Двуэнергетическая КТ (DECT) отличается от традиционной КТ наличием двух фотонных спектров при разных напряжениях на трубке (например, 90 и 140 кВ).

Технически такой результат достигается использованием двух рентгеновских трубок, быстрым переключением напряжения на одной или применением двухслойных детекторов. В итоге получается виртуальное монохроматическое изображение (VMI), обеспечивающее высокий уровень визуализации прилегающих к металлическому объекту тканей [24]. Разница в плотностных показателях между неизмененными мягкими тканями и опухолью была более выражена при использовании напряжения 80 кВ, чем при использовании 140 кВ. Все различия в отношении сигнал/шум между четырьмя реконструкциями изображений были статистически значимыми ($p < 0,01$). В оценке качества изображения использовалось отношение показателей сигнал/шум. Самый высокий показатель отношения сигнал/шум на изображениях был получен при использовании напряжения 80 кВ (47,58 ± 20,43), и гораздо меньший показатель отношения сигнал/шум – при 140 кВ (36,91 ± 27,62) (табл. 1, исследование 4). Результаты показали, что использование постпроцессорной обработки (реконструкции) показало более низкие значения шума, чем при использовании отдельных протоколов с напряжением 80 и 140 кВ. Например, при смешанной контрастности (Mixed) данные составили 36,57 ± 15,24, при optimum contrast (OC) 38,44 ± 19,66. У 23 пациентов определялись дентальные металлоконструкции, и использование при сканировании пациентов комбинации высокого и низкого напряжения позволило уменьшить влияние артефактов [23].

В настоящее время возможно применение такого метода подавления артефактов как IMAR – итеративное подавление металлических артефактов. Он объединяет в себе два алгоритма NMAR и FSNM. Но важной особенностью применения IMAR является, а с одной стороны, подавление артефактов от металлоконструкций, а с другой стороны – возникновение артефактов, индуцированных его использованием.

Bayer et al провели исследование, в которое было включено 27 пациентов с гистологически подтверждённым раком ротовой полости и ротоглотки, наиболее частая локализация образования – язык, но неопластический процесс определялся также в небных миндалинах, корне языка, мягком небе [25]. Оценка изображений без использования IMAR показала самое низкое качество в определении границ и контрастности опухоли, что привело к невозможности ее грамотной разметки. По балльной шкале (от 1 до 5, больше – лучше), ее значения отмечались на уровне 1. При использовании IMAR определение границ опухоли и ее контрастности возрастало при повышении интенсивности от IMAR1 и достигло максимальных показателей при IMAR в диапазоне 4–5 (медиана равнялась 4). К сожалению, при повышении числа итераций при реконструкции качество изображения ухудшалось ввиду усиления артефактов, индуцированных его использованием. Среднее значение составило 4 балла при использовании IMAR 2–5, хотя при IMAR 0-1 составляло 5 баллов. Все вышеописанные критерии были объединены и проанализированы в совокупности. Итак, использование IMAR в диапазоне 4–5 привело к улучшению качества изображения и визуализации опухоли и составило 4 балла, в то время как при его отсутствии показатели составили два балла (p<0, 001) [25].

По данным Bayer et al, эту реконструкцию лучше использовать при обнаружении опухолей небольшого размера и на ранних стадиях заболевания, где она может быть полностью скрыта артефактами, так как IMAR не только улучшает выявление образований, но и более четко определяет их границы. Последнее является важным аспектом в определении тактики лечения, в том числе хирургического этапа – планировании объема операции. Минусом применения итеративной реконструкции является возникновение иных артефактов, вызванных самим алгоритмом, и, к сожалению, эти артефакты возрастают пропорционально количеству итераций при вышеприведенной реконструкции. Но авторы статьи отмечают, что в данном исследовании «вторичные» артефакты визуализировались только на уровне зубов и не влияли на обнаружение опухоли и определении ее границ. Следует

отметить, что применение систем подавления артефактов от металлоконструкций при КТ можно оптимизировать за счет использования фантомов (тест-объектов) [26], а при МРТ – учитывать совместимость имплантируемых медицинских изделий [18, 27].

Заключение

Проведённый в данном обзоре сравнительный анализ методов лучевой диагностики, которые используются для при визуализации опухолей головы и шеи у пациентов с металлоконструкциями в ротовой полости, позволил систематизировать современные данные и сделать вывод о том, что методами выбора при данной патологии являются ПЭТ/КТ и МРТ с КУ, их численные показатели при обнаружении опухоли составляют 89 % для ПЭТ/КТ и 84 % для МРТ с КУ соответственно. Однако при невозможности их проведения также могут рассматриваться альтернативные методы диагностики, которые обладают достаточно высокой информативностью, но уступают вышеприведенным: SCT plus SII, MAR*, двухэнергетическая КТ (ДЭКТ).

Так, например, компьютерная томография используется в большинстве случаев ввиду большей доступности и быстроты выполнения исследования, хорошей дифференцировки мягких тканей шеи при контрастном усилении, однако при образованиях носо/ротоглотки, языка, мягких тканей дна полости рта, для оценки периневрального и интракраниального распространения опухоли предпочтительным методом является магнитно-резонансная томография с контрастированием вследствие возможности четкой визуализации распространения опухоли по невральным структурам.

Таким образом, грамотный выбор и последовательное применение различных методов лучевой диагностики с учетом их возможностей и ограничений является ключевым фактором для точной предоперационной оценки образований области головы и шеи в условиях наличия артефактов от дентальных конструкций у пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. doi:10.3322/caac.214922 .
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году: (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Страдинского, А.О. Шахзадавой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – 252 с
3. Sun J. et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis //OncoTargets and therapy. – 2015. – С. 1291-1313.
4. Arya S., Rane P., Deshmukh A. Oral cavity squamous cell carcinoma: role of pretreatment imaging and its influence on management //Clinical radiology. – 2014. – Т. 69. – №. 9. – С. 916-930.
5. Alfouzan A. F. Radiation therapy in head and neck cancer //Saudi medical journal. – 2021. – Т. 42. – №. 3. – С. 247.
6. Hauck K. E. et al. Clinical and satisfaction outcomes of using one or two dental implants for mandibular overdentures: preliminary short-term follow-up of a randomized clinical trial //International Journal of Implant Dentistry. – 2021. – Т. 7. – С. 1-10.
7. Kubo Y. et al. Diagnostic value of model-based iterative reconstruction combined with a metal artifact reduction algorithm during CT of the oral cavity //American Journal of Neuroradiology. – 2020. – Т. 41. – №. 11. – С. 2132-2138.
8. Артефакты от металлоконструкций в магнитно-резонансной томографии: методические рекомендации / Ю.А. Васильев, Д.С. Семенов, О.Ю. Панина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 83. – М. : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2022. – 40 с.
9. Khodarahmi I. et al. Metal about the hip and artifact reduction techniques: from basic concepts to advanced imaging //Seminars in musculoskeletal radiology. – Thieme Medical Publishers, 2019. – Т. 23. – №. 03. – С. e68-e81.
10. Kamila N. K. (ed.). Handbook of research on emerging perspectives in intelligent pattern recognition, analysis, and image processing. – 2015.
11. Юдин А. Л., Щетинин Р. А., Афанасьева Н. И. Рак языка и дна полости рта: современные аспекты диагностики //Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – №. 5. – С. 42-48.
12. Hiyama T. et al. Subtraction iodine imaging with area detector CT to improve tumor delineation and measurability of tumor size and depth of invasion in tongue squamous cell carcinoma //Japanese Journal of Radiology. – 2022. – С. 1-10.
13. Hirata K. et al. Added value of a single-energy projection-based metal-artifact reduction algorithm for the computed tomography evaluation of oral cavity cancers //Japanese journal of radiology. – 2015. – Т. 33. – С. 650-656.
14. Hong H. R. et al. Clinical values of 18F-FDG PET/CT in oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MRI //Journal of Surgical Oncology. – 2014. – Т. 110. – №. 6. – С. 696-701].
15. Mesia R. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020) //Clinical and Translational Oncology. – 2021. – Т. 23. – С. 913-921.
16. Castelijns JA. van den Brekel MW, Hermans R. Imaging of the larynx. Semin Roentgenol 2000;35:31–41
17. Verduijn G. M. et al. Magnetic resonance imaging protocol optimization for delineation of gross tumor volume in hypopharyngeal and laryngeal tumors //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2009. – Т. 74. – №. 2. – С. 630-636.
18. Безопасность проведения магнитно-резонансного исследования пациентам с имплантируемыми медицинскими изделиями / К.А. Сергунова, Е.С. Ахмад, А.В. Петряйкин [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Т. 20, № 4. – С. 313-323. – DOI 10.24022/1810-0694-2019-20-4-313-323.
19. Каприн А. Д. Клинические рекомендации. Рак носоглотки. – 2020.
20. Каприн А. Д. Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования полости рта – 2020.
21. Каприн А. Д. Клинические рекомендации. Рак ротоглотки. – 2024.
22. Петровичев В. С. и др. Двухэнергетическая компьютерная томография рака головы и шеи. Digital Diagnostics. 2021;2(3):343-355. doi:10.17816/DD62572
23. Toepker M. et al. Can dual-energy CT improve the assessment of tumor margins in oral cancer? //Oral oncology. – 2014. – Т. 50. – №. 3. – С. 221-227.
24. Parakh A. et al. Dual-energy CT images: pearls and pitfalls //Radiographics. – 2021. – Т. 41. – №. 1. – С. 98-119.
25. Bayer N. et al. Iterative metal artifact reduction in head and neck CT facilitates tumor visualization of oral and oropharyngeal cancer obscured by artifacts from dental hardware //Academic Radiology. – 2023. – Т. 30. – №. 12. – С. 2962-2972.
26. Патент на полезную модель № 190308 U1 Российская Федерация, МПК A61B 6/02. Устройство фантома для оценки эффективности алгоритмов и методов подавления артефактов от металлоконструкций при проведении компьютерной томографии : № 2019105941 : заявл. 04.03.2019 : опубл. 25.06.2019 / К. А. Сергунова, А. В. Петряйкин, Д. С. Семенов [и др.] ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»)
27. Сергунова К. А. и др. Основы безопасности при проведении магнитно-резонансной томографии. – Москва : Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, 2019. – 68 с.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA A Cancer J Clinicians. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu: (zabolevaemost' i smertnost') / pod redakciej A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadavoj – M.: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU \"NMIC radiologii\" Minzdrava Rossii, – 2021. – 252 s
3. Li L, Sun J, Li B, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. OTT. June 2015:1291. doi:10.2147/OTT.S73924
4. Arya S, Rane P, Deshmukh A. Oral cavity squamous cell carcinoma: Role of pretreatment imaging and its influence on management. Clinical Radiology. 2014;69(9):916-930. doi:10.1016/j.crad.2014.04.013
5. Alfouzan AF. Radiation therapy in head and neck cancer. SMJ. 2021;42(3):247-254. doi:10.15537/smj.2021.42.3.20210660
6. Hauck KE, Trentin MS, Skiba THI, Shibli JA, De Carli JP. Clinical and satisfaction outcomes of using one or two dental implants for mandibular overdentures: preliminary short-term follow-up of a randomized clinical trial. Int J Implant Dent. 2021;7(1):10. doi:10.1186/s40729-020-00286-8
7. 7. Kubo Y, Ito K, Sone M, et al. Diagnostic value of model-based iterative reconstruction combined with a metal artifact reduction algorithm during ct of the oral cavity. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;41(11):2132-2138. doi:10.3174/ajnr.A6767
8. Artefakty ot metallokonstrukcij v magnitno-rezonansnoj tomografii: metodicheskie rekomendacii / Yu.A. Vasil'ev, D.S. Semenov, O.Yu. Panina [i dr.] // Seriya «Luchshie praktiki luchevoj i instrumental'noj diagnostiki». – Vyp. 83. – M. : GBUZ «NPKC DiT DZM», 2022. – 40 s.
9. Khodarahmi I, Isaac A, Fishman EK, Dalili D, Fritz J. Metal about the hip and artifact reduction techniques: from basic concepts to advanced imaging. Semin Musculoskelet Radiol. 2019;23(03):e68-e81. doi:10.1055/s-0039-1687898
10. Kamila N. K. (ed.). Handbook of research on emerging perspectives in intelligent pattern recognition, analysis, and image processing. – 2015.
11. Yudin A.L., Shchetinin R.A., Afanas'eva N.I. Cancer of the tongue and floor of the mouth: Current aspects of diagnosis. Journal of radiology and nuclear medicine. 2015;(5):42-48. (In Russ.) https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-5-84-89
12. Hiyama T, Kuno H, Sekiya K, Tsushima S, Oda S, Kobayashi T. Subtraction iodine imaging with area detector CT to improve tumor delineation and measurability of tumor size and depth of invasion in tongue squamous cell carcinoma. Jpn J Radiol. 2022;40(2):167-176. doi:10.1007/s11604-021-01196-4
13. Hirata K, Utsunomiya D, Oda S, et al. Added value of a single-energy projection-based metal-artifact reduction algorithm for the computed tomography evaluation of oral cavity cancers. Jpn J Radiol. 2015;33(10):650-656. doi:10.1007/s11604-015-0471-9
14. Hong HR, Jin S, Koo HJ, et al. Clinical values of ^{18} F-FDG PET/CT in oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MRI. Journal of Surgical Oncology. 2014;110(6):696-701. doi:10.1002/jso.23691
15. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021;23(5):913-921. doi:10.1007/s12094-020-02533-1
16. Castelijns JA, Van Den Brekel MWM, Hermans R. Imaging of the larynx. Seminars in Roentgenology. 2000;35(1):31-41. doi:10.1016/S0037-198X(00)80030-9
17. Verduijn GM, Bartels LW, Raaijmakers CPJ, Terhaard CHJ, Pameijer FA, Van Den Berg CAT. Magnetic resonance imaging protocol optimization for delineation of gross tumor volume in hypopharyngeal and laryngeal tumors. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2009;74(2):630-636. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.01.014
18. Sergunova K.A., Akhmad E.S., Petryaykin A.V., Kivasev S.A., Semenov D.S., Vasil'ev Yu.A., Morozov S.P., Vladzimirskiy A.V., Nizovtsova L.A. Magnetic resonance safety for patients with implanted medical devices. The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases. 2019; 20 (4): 313–23 (in Russ.). DOI: 10.24022/ 1810-0694-2019-20-4-313-323
19. Kaprin A. D. Klinicheskie rekomendacii. Rak nosoglotki. – 2020.
20. Kaprin A. D. Klinicheskie rekomendacii. Zlokachestvennye novoobrazovaniya polosti rta – 2020.
21. Kaprin A. D. Klinicheskie rekomendacii. Rak rotoglotki. – 2024.
22. Petrovichev VS, Neklyudova MV, Sinitsyn VE, Nikitin IG. Dual-energy computed tomography for head and neck cancer. Digital Diagnostics. 2021;2(3):343-355. doi:10.17816/DD62572
23. Toepker M, Czerny C, Ringl H, et al. Can dual-energy CT improve the assessment of tumor margins in oral cancer? Oral Oncology. 2014;50(3):221-227. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.12.001
24. Parakh A, Lennartz S, An C, et al. Dual-energy ct images: pearls and pitfalls. RadioGraphics. 2021;41(1):98-119. doi:10.1148/rg.2021200102
25. Bayer N, May MS, Wuest W, et al. Iterative metal artifact reduction in head and neck ct facilitates tumor visualization of oral and oropharyngeal cancer obscured by artifacts from dental hardware. Academic Radiology. 2023;30(12):2962-2972. doi:10.1016/j.acra.2023.04.007
26. Utility model No. 190308 U1 the Russian Federation, IPC A61B 6/02. Ustrojstvo fantoma dlya ocenki effektivnosti algoritmov i metodov podavleniya artefaktov ot metallokonstrukcij pri provedenii komp'yuternoj tomografii [Phantom design for assessing the effectiveness of algorithms and methods for suppressing metal artifacts in computed tomography] : No. 2019105941 : submitted 04.03.2019 : published 25.06.2019 / K.A. Sergunova, A.V. Petraikin, D.S. Semenov [et al.] ; submitter Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department.
27. Sergunova K. A. i dr. Osnovy bezopasnosti pri provedenii magnitno-rezonansnoj tomografii //Metodicheskie rekomendacii. – 2019. – №. 63.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИР «Научное обоснование методов лучевой диагностики опухолевых заболеваний с использованием радиомического анализа», (№ ЕГИСУ: № 123031500005-2) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.С. Конторович – анализ литературных источников, написание текста. Р.В. Решетников, И.А. Блохин – анализ литературных источников, редактирование статьи.

Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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

Financing. This paper was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled "Scientific evidence for using radiomics-guided medical imaging to diagnose cancer", (USIS No. 123031500005-2) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 "On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025" issued by the Moscow Health Care Department.

Contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). D.S. Kontorovich – literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text. R.V. Reshetnikov, I.A. Blokhin – collection and analysis of literary sources and editing the article.

Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-81-92

А.К. Сморчкова, А.В. Петряйкин, Ю.А. Васильев

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ОЦЕНКЕ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПО КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИМ ИЗОБРАЖЕНИЯМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Контактное лицо: Анастасия Кирилловна Сморчкова, e-mail: SmorchkovaAK@zdrav.mos.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение: В настоящее время всё больше внимания уделяется синдромам и заболеваниям, при которых изменяется качественный и количественный состав тела человека. Саркопения – заболевание, характеризующееся генерализованной потерей мышечной массы и силы, поражающее как трудоспособное, так и пожилое население, с глобальной распространённостью в общей популяции до 10 % по данным литературы. Согласно критериям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей от 2019 г., «золотым стандартом» медицинской визуализации для оценки снижения мышечной массы являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Ввиду всё более широкого использования технологий искусственного интеллекта (ИИ) открываются перспективы анализа большого объёма медицинских данных, прежде всего КТ-изображений.
Цель: Ознакомление широкой аудитории с актуальными работами по лучевой диагностике значимых изменений скелетной мышечной ткани по КТ-изображениям с использованием технологий ИИ, включая анализ имеющихся вариантов их клинического и научного применения.
Методология поиска и отбора: Произведен поиск публикаций по расширенному поисковому запросу в библиографических базах PubMed и eLibrary.ru.
Результаты: Проанализировано 46 отобранных оригинальных статей, опубликованных в период с 2019 по 2024 гг.
Рассмотрены варианты клинического и научного применения алгоритмов ИИ. Основная цель клинического применения – оценка прогностической ценности морфометрических показателей саркопении для широкого ряда заболеваний – онкологических (большая часть работ) и хронических, а также для состояний после хирургических вмешательств. Отмечено получение дополнительных морфометрических показателей не только мышечной, но и жировой ткани в тех работах, где это проводилось и имело клиническую значимость. Выделена основная проблема, существующая в настоящее время – отсутствие четкого места в клинико-диагностической парадигме. Основной вариант научного применения – обработка большого количества данных для популяционных исследований. Приведены детали методологии КТ-оценки состава тела, включая наиболее часто используемые пороговые показатели скелетно-мышечного индекса для КТ-диагностики саркопении, а также были кратко описаны технические аспекты использованных алгоритмов ИИ. В заключение был отмечен высокий интерес исследователей к данной теме, обозначены перспективы для дальнейших исследований в данной области и применения на практике их результатов.

Ключевые слова: *саркопения, компьютерная томография, искусственный интеллект, глубокое обучение, морфометрия*

Для цитирования: Сморчкова А.К., Петряйкин А.В., Васильев Ю.А. Возможности применения искусственного интеллекта в оценке мышечной ткани по компьютерно-томографическим изображениям: обзор литературы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 81–92. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-81-92

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-81-92

A.K. Smorchkova, A.V. Petraikin, Yu.A. Vasilev

Potential Applications of Artificial Intelligence in Muscle Tissue Assessment by Computed Tomography Images: a Literature Review

Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

Contact person: A.K. Smorchkova, e-mail: SmorchkovaAK@zdrav.mos.ru

CONTENTS

Background: Syndromes and diseases in which the qualitative and quantitative composition of the human body change are receiving increasing attention. Sarcopenia is a disease characterized by generalized loss of muscle mass and strength, affecting both able-bodied and elderly populations, with a global prevalence in the general population of up to 10% according to the literature. According to the 2019 European Working Group on Sarcopenia in the Elder People consensus, the gold standard of medical imaging for the assessment of muscle mass loss is computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). With the increasing use of artificial intelligence (AI) technologies, there is an opportunity to analyze large amounts of medical data, including CT images.
Purpose: To acquaint the general audience with the current work on the medical imaging of significant changes in skeletal muscle tissue from CT images using AI technologies, including highlighting the available options for their clinical and scientific application.
Search and selection methodology: Publications have been searched by advanced search query in bibliographic databases PubMed and eLibrary.ru.
Results: 46 selected original articles published between 2019 and 2024 have been analyzed.
The variants of clinical and scientific application of AI algorithms are reviewed. The main purpose of clinical application is to assess the prognostic value of morphometric indices of sarcopenia for a wide range of diseases – oncological (most of the works) and chronic, as well as for conditions after surgical interventions. The acquisition of additional morphometric indices of not only muscle but also adipose tissue were noted in works where it had been carried out and had clinical significance. The main problem existing at present time is highlighted,

which is the lack of a clear place in the clinical diagnostic paradigm. The main option for scientific application is the processing of large amounts of data for population studies. Details of the methodology of CT body composition assessment, including the most commonly used skeletal muscle index thresholds for CT diagnosis of sarcopenia, are given, and the technical aspects of the AI algorithms used were summarised. In conclusion, the high interest of researchers in this topic was noted, and prospects for further research in this area and application in practice were outlined.

Keywords: *sarcopenia, computed tomography, artificial intelligence, deep learning, morphometry*

For citation: Smorchkova AK, Petraikin AV, Vasilev YuA. Potential Applications of Artificial Intelligence in Muscle Tissue Assessment by Computed Tomography Images: a Literature Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):81–92. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-81-92

Введение

В настоящее время всё больше внимания уделяется синдромам и заболеваниям, в результате которых изменяется качественный и количественный состав тела человека. К таким патологическим состояниям можно отнести ожирение, саркопению, остеопороз, кахексию.

Саркопения – заболевание, характеризующееся генерализованной потерей мышечной силы и массы, которое может поражать как трудоспособное, так и пожилое население. С 2016 г. данное состояние имеет собственный код в МКБ-10 (М62.84). В Российской Федерации саркопения чаще рассматривается в качестве компонента старческой астении, диагностируется амбулаторно в рамках скрининга при первичном контакте пациента с системой здравоохранения или в рамках комплексной гериатрической оценки в соответствии с клиническими рекомендациями, подготовленными Российской ассоциацией геронтологов и гериатров [1].

Несмотря на то, что по последним критериям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP) от 2019 г. первичным определяющим параметром наличия саркопении является потеря мышечной силы, сохраняется необходимость подтверждения и дополнения его фактом снижения также и мышечной массы [2]. Данный факт рекомендуется устанавливать с помощью методов медицинской визуализации, в частности – двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (ДРА), компьютерной или магнитно-резонансной томографией (КТ и МРТ). КТ и МРТ признается EWGSOP методами «золотого стандарта» для подтверждения факта снижения мышечной массы. В отличие от ДРА, преимуществом КТ и МРТ является возможность непосредственной визуализации структуры мышечной и жировой тканей, в частности – оценка межмышечного и внутримышечного жира. Дополнительным параметром, представляющим интерес для оценки, является рентгеновская плотность скелетной мышечной ткани (РПСМТ), определяемая по КТ-изображениям и измеряющаяся в единицах Хаунсфилда (HU) [3].

С развитием технологий искусственного интеллекта (ИИ), а именно глубокого обучения (Deep Learning – DL), открываются новые возможности для быстрой обработки и анализа большого количества данных, в том числе и медицинских диагностических изображений. Данные технологии уже успешно применяются для задач компьютерного зрения, сегментации органов и тканей, и таким образом используются и в диагностике саркопении [4]. При выборе между КТ- и МРТ-изображениями для анализа с помощью ИИ, КТ-изображения используются чаще за счет более простой предварительной подготовки данных (полуавтоматическая разметка тканей по пороговым значениям), а также более частого выполнения КТ-исследований органов брюшной полости по сравнению с МРТ, что обеспечивает больший объем доступных данных [5]. Учитывая скорость обработки, наличие полностью автоматизированных решений и отсутствие дополнительных временных затрат для врача-рентгенолога, использование готовых программ для извлечения информации о мышечной ткани из КТ-изображений доступно уже сейчас.

Целью данного литературного обзора является ознакомление широкой аудитории с актуальными работами по лучевой диагностике значимых изменений скелетно-мышечной ткани по КТ-изображениям (с основным фокусом на саркопении) с использованием технологий DL, включая рассмотрение имеющихся вариантов их клинического и научного применения.

Методология поиска и отбора

Был проведен поиск по электронной библиографической базе научных работ PubMed, с использованием поискового запроса: «((deep learning[Title/Abstract]) OR (machine learning[Title/Abstract]) OR (artificial intelligence[Title/Abstract])) AND (sarcopenia[Title/Abstract]) AND ((computed tomography[Title/Abstract]) OR (computer tomography[Title/Abstract]) OR (CT[Title/Abstract]))». Дополнительно проведен поиск по электронной библиографической базе научных работ eLibrary.ru, с использованием сочетаний следующих ключевых слов: «искусственный интеллект» или «машинное обучение», «саркопения» и «компьютерная томография». Рассматривались работы, опубликованные в период с 2017 по 2024 гг. Анализ публикаций производился одним автором. Оценка соответствия критериям включения выполнялась поэтапно: первоначально рассматривалось название работы, затем – содержание аннотации, и на финальном этапе – её полный текст.

Были включены только оригинальные исследования, в которых принимались во внимание исследуемые когорты как с первичной, так и вторичной саркопенией (первичная – как гериатрический синдром, вторичная – как синдром, сопутствующий основному заболеванию), где для количественной оценки мышечной ткани использовалось программное обеспечение (ПО) на основе технологий ИИ (машинное обучение, DL). Рассматривались работы, в которых проводилось определение любых параметров, характеризующих абсолютную и/или нормализованную (скелетно-мышечный индекс – СМИ) площадь скелетной мышечной ткани. Отмечался также факт оценки дополнительных морфометрических данных, оценивающих как мышечную ткань (объем скелетной мышечной ткани, РПСМТ), так и жировую ткань (площадь/объем подкожной жировой ткани, площадь/объем висцеральной жировой ткани и т.п.). Также рассматривалась информация о влиянии искомых морфометрических данных на клинические исходы основного заболевания когорты пациентов, где это было применимо.

В обзор не были включены: 1) работы, целью которых являлось только описание процесса разработки ПО, без оценки влияния оцениваемых морфометрических параметров на клинические исходы или дальнейшего

использования для достижения основной цели исследования; 2) работы, в которых отсутствовала оценка КТ-изображений; 3) работы, в которых технологии ИИ не применялись; 4) работы, конечной целью которых являлся радиомический анализ.

Результаты

На момент написания этого обзора (июнь 2024 г.) по вышеобозначенному поисковому запросу в базе PubMed было обнаружено 114 публикаций, при первичном просмотре которых были исключены 14, не являвшиеся оригинальными исследованиями. В дальнейшем, при ознакомлении с аннотацией и полным текстом работ было исключено еще 54 публикации, содержание и/или тематика которых не соответствовала заданным критериям включения для данного обзора. В базе eLibrary.ru по сочетанию вышеобозначенных ключевых слов было обнаружено 2 публикации, исключенные при первичном просмотре (1 литературный обзор и 1 оригинальное исследование, попадающее в критерии невключения). Для итогового анализа было отобрано 46 работ [6–51], опубликованных в период с 2019 по 2024 гг. Пик публикационной активности приходится на 2024-й г.

Был оценен ряд общих аспектов работ: основное заболевание исследуемой когорты пациентов, конкретная цель применения ИИ (цель проведения оценки скелетной мышечной ткани), критерий определения наличия саркопении по КТ-изображениям (если это проводилось), пороговое значение для постановки диагноза “саркопения” в исследуемой когорте (если диагноз устанавливался), анатомический ориентир для анализа (уровень для выбора поперечного среза из серии, если применимо), оцениваемые морфометрические параметры. Все исследования были проведены ретроспективно. Краткая характеристика включенных в обзор публикаций по данным аспектам представлена в табл. 1.

Для лучшего понимания контекста применения ПО на основе ИИ для оценки состава тела, авторы считают целесообразным перед представлением клинических сценариев привести ниже краткую дополнительную информацию по основным принципам разработки такого ПО, а также – по методике количественной оценки скелетной-мышечной ткани по КТ-изображениям.

Анатомические ориентиры для выбора КТ-изображения для анализа

В КТ-диагностике основной величиной, используемой для количественной оценки скелетной мышечной ткани, является площадь её поперечного сечения (площадь скелетной мышечной ткани – ПСМ), измеряемая в см^2. Данная величина затем, в большинстве случаев (что отражено и в выборке публикаций – 37 из 46, 80,4 %) нормализуется по росту или массе тела пациента. Этот производный параметр определяется как скелетно-мышечный индекс (L3 СМИ). Общепринятая формула расчета L3 СМИ следующая:

$$\text{L3 СМИ} = \frac{S}{h^2},$$

где S – площадь поперечного сечения скелетной мышечной ткани в см^2, h – рост в м.

Наиболее часто используемым ориентиром для выбора КТ-среза для последующего анализа является уровень тела L3 позвонка – его середины или нижней замыкательной пластины. Соотношение мышечной массы к жировой ткани и внутриполостным органам на уровне L3 хорошо коррелирует с соотношением для всего тела по данным литературы, может быть использовано для оценки общей массы мышечной ткани у пациентов [52]. Действительно, данный ориентир используется в подавляющем большинстве публикаций (32 из 46). Тем не менее, необходимо отметить и публикации, где уровень анализа был иным по различным причинам: уровень позвонка Th12 [8], уровень позвонка L1 [11], уровень межпозвонкового диска сегмента L3–L4 [22], уровень верхней брыжеечной артерии [37], а также совокупность срезов на уровне тел Th5, Th8, Th10, L3 [40] и L1–L4 [50]. Основная причина выбора уровня грудных позвонков объясняется ограничением методики использования общепризнанного уровня L3, а именно – более редкая встречаемость данного уровня в более часто проводимом рутинном КТ-исследовании, которым является КТ органов грудной клетки.

Пороговые значения для постановки диагноза “саркопения”

Согласно рекомендациям EWGSOP, постановка диагноза “саркопения” должна производиться по трем критериям, перечисленным в порядке от наиболее к наименее важному: 1) факт снижения мышечной силы (определяемый при динамометрии); 2) факт снижения мышечной массы (определяемый при дополнительных инструментальных исследованиях, желательно – на основе визуализации); 3) факт снижения физической работоспособности (согласно клиническим тестам) [53]. При условии безусловного следования данным рекомендациям, клинический диагноз “саркопения” не может быть установлен без проведения динамометрии, т.е. только по данным медицинской визуализации. Тем не менее, медицинская визуализация необходима для подтверждения факта снижения скелетной мышечной массы, что часто сопровождает и снижение мышечной силы. Таким образом, исследователи используют различные пороговые значения скелетно-мышечного индекса для определения групп пациентов с саркопенией и здоровых пациентов по результатам КТ-визуализации.

Ограничением для использования КТ в качестве средства инструментальной диагностики является отсутствие общепризнанных рабочими группами по саркопении (как европейской, так и азиатской) пороговых значений для данного метода. В связи с этим для диагностики саркопении по СМИ, определенному для уровня L3, авторами вошедших в обзор публикаций использовались различные критерии. Сводная таблица использованных пороговых значений для уровня позвонка L3, а также их источник приведены в табл. 2.

Наибольшая часть представленных пороговых значений L3 СМИ использовалась без принятия во внимание индекса массы тела (ИМТ) пациента, и таким образом не требовала получения информации о его массе тела. Тем не менее, присутствовали и работы, где ИМТ имел значение для определения принадлежности пациентов в группе имеющих саркопению [20, 27].

Наиболее часто используемыми [9, 17, 18, 21, 23, 29, 32, 38, 49] показателями являлись 55 см^2/м^2 для мужчин и 39 см^2/м^2 для женщин, предложенными международным консенсусом по кахексии [54]. Данные показатели применялись как для европейской, американской, так и для азиатской популяций. Вторыми по частоте использования показателями [10, 25, 26, 30, 43, 47] являлись 52,4 см^2/м^2 для мужчин и 38,5 см^2/м^2 для женщин [55]. В обоих случаях эти значения были определены для когорт пациентов с онкологическими заболеваниями (солидные образования дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта), поэтому их применение не всегда

Таблица 1

Краткая характеристика включенных в обзор публикаций

A brief description of the publications included in the review

Авторы	Год	Основная патология	Цель применения	Критерий определения саркопении (КТ-визуализация)	Изучаемые морфометрические параметры
1	2	3	4	5	6
Sakamoto K et al [51]	2024	Рак полости рта	Оценка прогностической ценности	–	Объём жевательных мышц
Cho SW et al [50]	2024	Метаболический синдром, остеопороз, саркопения	Разработка прогностической модели для определения метаболического синдрома, остеопороза и саркопении; оценка прогностичской ценности	–	ПСМ, РПСМТ, ПЖТ (висцеральная и подкожная), РПЖТ (висцеральная и подкожная), плотность кости
Hanna PE et al [49]	2024	Пациенты с известным онкологическим заболеванием (без уточнения первично пораженного органа)	Оценка корреляции между параметрами состава тела и расхождением СКФ по креатинину и СКФ по цистатину С	L3 СМИ	СМИ, ИВЖ, ИПЖ
Pekař M et al [48]	2024	Состояние после транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI)	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ИВЖ, ИПЖ, РПСМТ, РПЖТ (подкожная и висцеральная)
Suthakaran R et al [47]	2024	Состояние после реконструктивно-восстановительного вмешательства после операции	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	ПСМ, СМИ, РПСМТ, ПЖТ (висцеральная, подкожная), РПЖТ (висцеральная и подкожная)
Weston AD et al [46]	2024	Нет (когорта Рочестерского Эпидемиологического Проекта (REP))	Получение референсных значений	L3 СМИ	ПСМ, СМИ, РПСМТ, ИВЖ, ИПЖ площадь костной ткани позвонков (включая индексацию по квадрату роста), плотность позвонков
Lee MW et al [45]	2024	Оценка прогностической ценности, динамики изменения параметров состава тела	Оценка прогностической ценности, динамики изменения параметров состава тела	L3 СМИ	ПСМ, СМИ, РПСМТ, ИВЖ, ИПЖ
Keyl J et al [44]	2024	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы	Оценка прогностической ценности	–	ОМ (стенка живота), объем костной ткани, ОЖ (внутри– и межмышечная), РПСМТ
Just IA et al [43]	2024	Состояние после установки левожелудочковой системы вспомогательного кровообращения, на фоне сердечной недостаточности	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	ПСМ (общая, m.psoas, общая мышечная ткань стенки живота), СМИ, РПСМТ, ПЖТ (подкожная, висцеральная), отношение подкожной и висцеральной ПЖТ
Blankemeier L et al [42]	2024	Нет (две когорты пациентов – с наличием и с отсутствием серьёзного заболевания)	Получение референсных значений	–	ПСМ
Nowak S et al [37]	2024	Прогрессирующая аденокарцинома поджелудочной железы	Оценка прогностической ценности	–	СМИ, РПСМТ, доля адипозной мышечной ткани, доля мыжмышечной жировой ткани
Tonnesen PE et al [40]	2024	Сердечно-сосудистые заболевания (когорта Фрамингемского исследования сердца)	Получение референсных значений	–	СМИ, ПСМ, РПСМТ, скелетно-мышечная шкала (Skeletal muscle gauge – СМИ*РПСМТ)
Souza ACDAH et al [41]	2024	Микроваскулярная стенокардия	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПСМ, ПЖТ (подкожная, висцеральная)
Nandakumar B et al [29]	2023	Множественная миелома	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПСМ
Keyl J et al [31]	2023	Прогрессирующий колоректальный рак с метастатическим поражением печени	Оценка прогностической ценности	–	ОМ, мышечно-костное отношение
Lee JH et al [32]	2023	Нет (когорта пациентов, прошедших чек-ап)	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, РПЖТ (висцеральный), ИВЖ
Borrelli A et al [33]	2023	Прогрессирующая уротелиальная опухоль верхних мочевыводящих путей, мочевого пузыря	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ
He M et al [34]	2023	Прогрессирующий рак желудка	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПСМ, РПСМТ, ПЖТ (подкожная, висцеральная)
Park SJ et al [35]	2023	Состояние после трансплантации печени	Оценка прогностической ценности	СМИ (полученный по ОМ на уровне талии)	СМИ, ПСМ

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Mangana Del Rio T et al [36]	2023	Острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической (ОПХН)	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПСМ, РПСМТ, ПЖТ (межмышечная, подкожная, висцеральная), РПЖТ (подкожная, висцеральная), ИВЖ, ИПЖ
Choi SJ et al [38]	2023	Боковой амиотрофический склероз	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПСМ, ОЖ (общий, подкожная, висцеральная), ИВЖ, ИПЖ, РПЖТ (подкожная)
Kim M et al [39]	2023	Колоректальный рак	Оценка прогностической ценности	СМИ (полученный по ОМ на уровне талии)	ОМ, РПСМТ, СМИ
Laur O et al [20]	2022	Синдром старческой хрупкости (саркопения, остеопороз, висцеральное ожирение)	Оценка распространенности, оценка связи с диагностирование старческой хрупкости	L3 СМИ	СМИ, ПЖТ (подкожная, висцеральная), минеральная плотность кости
Massaad E at al [23]	2022	Нет (наличие метастатического поражения позвоночника)	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, РПСМТ, ПЖТ (подкожная, висцеральная)
Somasundaram E et al [24]	2022	Нет (педиатрическая когорта)	Получение референсных значений	–	СМИ, ПСМ
Beetz NL et al [25]	2022	Состояние после трансплантации почки	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ (общий на уровне L3, по поясничным мышцам), ПСМ (общая на уровне L3, поясничных мышц), ПЖТ (подкожная, висцеральная)
Beetz NL et al [26]	2022	Аденокарцинома поджелудочной железы	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПЖТ (подкожная, висцеральная)
Kim DW et al [27]	2022	Резектабельная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, РПСМТ
Hosch R et al [28]	2022	SARS-CoV-2	Оценка прогностической ценности	–	ОМ, ОЖ (подкожный, висцеральный, внутри– и межмышечный, эпикардиальный, перикардиальный)
Lee JY et al [30]	2022	Болезнь Крона	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПЖТ (подкожная, висцеральная)
Lee SA et al [14]	2022	Состояние после традиционной хирургической замены аортального клапана	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПСМ
Lee J et al [11]	2021	Прогрессирующий плоскоклеточный рак лёгкого	Оценка прогностической ценности, динамики изменения параметров состава тела	L1 СМИ	СМИ (на уровне L1), ПСМ
Yoon JK et al [12]	2021	Нет (когорта здоровых доноров печени)	Получение референсных значений	L3 СМИ	СМИ, ПСМ
Hsu TH et al [13]	2021	Рак поджелудочной железы	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПЖТ (висцеральная)
Lenchik L et al [8]	2021	Нет (когорта Национального скрининга рака лёгкого (NLST))	Оценка прогностической ценности	–	ПСМ, РПСМТ
Kong HH et al [15]	2021	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы	Оценка долгосрочной динамики изменения параметров состава тела	L3 СМИ	СМИ, ИПЖ, ИВЖ
Kim J et al [16]	2021	Рак желудка	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ПСМ, ПЖТ (подкожная, висцеральная), ИВЖ, ИПЖ

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Jullien M et al [17]	2021	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, РПСМТ
Han Q et al [18]	2021	Плоскоклеточный и железисто-плоскоклеточный рак шейки матки	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ, ОМ	СМИ, ОМ, ОЖ (общий)
Ying T et al [19]	2021	Рак мочевого пузыря	Оценка прогностической ценности	–	ОМ
Kim SI et al [21]	2021	Рак эндометрия	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ (общий на уровне L3 и объемный), ПСМ, ОМ
Faron A et al [22]	2021	Меланома	Оценка прогностической ценности	L3 СМИ	СМИ, ИПЖ, ИВЖ
Magudia K et al [9]	2020	Нет (общая популяция, без онкологических и тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний)	Получение референсных значений	L3 СМИ	СМИ, ПСМ, ПЖТ
Fischer S et al [10]	2020	Рак предстательной железы	Оценка эффекта препарата (энзалутамид и абиратерон) на потерю мышечной и подкожной жировой тканей	L3 СМИ	СМИ, ПСМ, ПЖТ
Graffy PM et al [6]	2019	Нет (асимптоматичные пациенты)	Оценка возможности проведения оппортунистического скрининга в динамике, получение референсных значений	L3 СМИ	СМИ (по срезу на уровне L3, средний по общему объему мышечной ткани), ПСМ, ОМ, РПСМТ
Gillen J et al [7]	2019	Рак эндометрия	Оценка прогностической ценности	Медиана общей площади поясничных мышц на уровне L3	ПСМ (поясничные мышцы), ПЖТ (подкожная, висцеральная), РПСМТ, РПЖТ (подкожная, висцеральная)

Примечание: СМИ – скелетно-мышечный индекс, ПСМ – площадь скелетной мышечной ткани, ПЖТ – площадь жировой ткани, ОМ – объем мышечной ткани, ОЖ – объем жировой ткани, ИПЖ – индекс подкожной жировой ткани, ИВЖ – индекс висцеральной жировой ткани, РПСМТ – рентгеновская плотность скелетной мышечной ткани, РПЖТ – рентгеновская плотность жировой ткани, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

может быть целесообразным в отсутствие сходной патологии. Также в ряде работ авторы определяли собственные пороговые значения для категоризации пациентов, исходя из средних антропометрических данных исследуемой когорты [12, 14, 22, 27, 45, 48].

Общепринятые нормы для объёма мышечной ткани в настоящее время также отсутствуют, в т.ч. из-за меньшей распространенности соответствующих ПО-решений и более редкого использования в качестве объекта изучения (8 работ из 46) [6, 18, 19, 28, 31, 39, 44, 51]. Для определения пороговых значений для установления факта снижения объема скелетной-мышечной ткани необходимы дальнейшие популяционные исследования.

Программное обеспечение для диагностики саркопении и технологии его разработки

Имеющиеся ПО-решения для оценки скелетной мышечной ткани используют два подхода – ручной выбор необходимого среза для анализа с автоматической сегментацией, требующий вмешательства врача-рентгенолога, и автоматический выбор необходимого среза, не требующий вмешательства врача-рентгенолога.

Основным предоставляемым функционалом в рамках как первого, так и второго подхода является автоматическая сегментация. Почти во всех работах для разработки алгоритмов-сегментаторов на основе технологий ИИ использовалась архитектура U-Net и её модификации, представляющая собой вариант сверточной нейронной сети (Convolutional Neural Network – CNN) [61]. Существуют 2D (более часто) и 3D (более редко) вариации U-Net, позволяющие получать и сегментировать не только маску оцениваемой ткани по площади, но и маску по объему. ПО на основе U-Net показывает хорошие метрики точности: часто коэффициент подобия Сёренсена–Дайса превышает 0,9 [9, 17, 34]. Отдельно стоит упомянуть веб-решение RECOMIA, использовавшееся в одной из работ [19], где для сегментации всех тканей, кроме тел позвонков и ребер, используются две CNN с собственной архитектурой, напоминающей U-Net 41 [62]. Среди отобранных публикаций присутствовали две работы, где для сегментации использовались иные архитектуры – DeepLab V3+ [16] и SegResNet [63]. Данные архитектуры используются для решения задач семантической сегментации – выделения на одном изображении областей, относящихся к разным классам объектов.

Часть ПО в обозреваемых публикациях соответствовала второму подходу, полностью решая проблему необходимости вмешательства врача-рентгенолога. Поиск нужного среза производится с помощью CNN на основе двух архитектур – DenseNet [64] и ResNet-18 [65].

Существует также несколько коммерчески доступных открытых решений со сходным функционалом, которые были использованы в обозреваемых работах: AiD-U (Южная Корея), DeepCatch (Южная Корея), Quantib body composition (Нидерланды), Visage 7.1 (США).

Таблица 2

Пороговые значения скелетно-мышечного индекса на уровне тела позвонка L3 для диагностики саркопении

Threshold values of the musculoskeletal index at the L3 vertebral body level for the diagnosis of sarcopenia

N	Зависимость от индекса массы тела (ИМТ)?	Пороговое значение СМИ для мужчин ($см^2/м^2$)	Пороговое значение СМИ для женщин ($см^2/м^2$)	Источник	Работы, где использованы данные пороговые значения	Страна
1	Да, для мужчин	ИМТ >=25 – 53; ИМТ < 25 – 43	41	Martin L et al [53]	Laur O et al [20]	США
2	Да, в т.ч. в зависимости от возраста	ИМТ <23: < 65 лет – 45,25; >= 65 лет – 48,86; ИМТ >=23: <65 лет – 54,89; >=65 лет – 49.66	ИМТ <23: < 65 лет – 37, 39; >= 65 лет – 38, 85; ИМТ >=23: <65 лет – 44, 9; >=65 лет – 49, 84	Kim DW et al [27]	Kim DW et al. [27]	Южная Корея
3	Нет	55	39	Fearon K et al [54]	Jullien M. et al [17] Han Q et al [18] Kim SI et al [21] Massaad E et al [23] Nandakumar B et al [29] Borrelli A et al [33] Magudia K et al [9] Lee JH et al [32] Choi SJ et al [38] Hanna PE et al [49]	Франция Южная Корея Южная Корея США США Италия США Южная Корея Южная Корея США
4	Нет	52,4	38,5	Prado CM et al [55]	Fischer S et al [10] Beetz NL et al [26] Beetz NL et al [25] Lee JY et al [30] Just IA et al [43] Suthakaran R et al [47]	Великобритания Германия Германия Южная Корея Германия Австралия
5	Нет	51,9	41	Faron A et al [22]	Faron A et al [22]	Германия
6	Нет	50	39	Carey EJ et al [56]	Mangana Del Rio T et al [36]	Швейцария
7	Нет	49	31	Lee JS et al [57]	Kim J et al [16]	Южная Корея
8	Нет	45,4	34,4	Morley JE et al [58]	Graffy PM et al [6] Souza ACDAH et al [41]	США США
9	Нет	43,75	38,5	Prado CM et al [59]	HsuTH et al [13]	США
10	Нет	41,9	39,2	Lee MW et al [45]	Lee MW et al [45]	Южная Корея
11	Нет	41,2	33	Lee SA et al [14]	Lee SA et al [14]	Южная Корея
12	Нет	41,05	42,44	Pekař M et al [48]	Pekař M et al [48]	Чехия
13	Нет	40,96	30,6	Yoon JK et al [12].	Yoon JK et al [12]	Южная Корея
14	Нет	40,8	34,9	Zhuang CL et al [60]	He M et al [34] Park SJ et al [35]	Китай Южная Корея
15	Нет	39,33	27,77	Yoon JK et al [12]	Yoon JK et al [12]	Южная Корея

Клиническое применение

Анализ работ показал, что спектр основных патологических состояний, при которых исследователи применяли ПО на основе ИИ для оценки скелетной мышечной ткани, довольно широк. Наиболее весомую долю (24 из 46, 52,2 %) составляют работы, где когорта представлена пациентами с онкологическими заболеваниями: распространенный плоскоклеточный рак легкого [11], рак эндометрия [7; 21], метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы [10], протоковая аденокарцинома поджелудочной железы [13, 15, 26–28; 44, 45], рак желудка [16, 34], колоректальный рак [31; 39], меланома [22], рак шейки матки [18], диффузная В-клеточная лимфома [17], множественная миелома [29], рак мочевого пузыря и/или мочевых путей [19, 33], рак полости рта [51]. Дополнительно стоит отметить работу, где когорту составляли пациенты с метастатическим поражением позвоночника [23].

В данных работах изучались прогностические возможности диагностики саркопении для оценки исходов основного заболевания.

Отдельно стоит указать работу, где рассмотрена выборка без уточнения первично пораженного органа [49], основной целью которой являлась оценка корреляции между морфометрическими показателями и расхождением между расчётной СКФ по креатинину и расчётной СКФ по цистатину С.

Следующая часть работ (6 из 46, 13 %) включает в себя те, где когорта представлена пациентами с соматическими заболеваниями: болезнь Крона [30], острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической (ОПХН) [36], SARS-CoV-2 [28], боковой амиотрофический склероз [38], микроваскулярная стенокардия [41], ряд метаболических нарушений (метаболический синдром, остеопороз, определенная иными методами диагностики саркопения) [50].

В данных работах также изучались прогностические возможности диагностики саркопении для оценки исхода заболевания.

Дополнительно можно выделить публикации по перспективности оценки саркопении для предсказания исхода обширного хирургического вмешательства (6 из 46, 13 %): трансплантация почки [25], трансплантация печени [35], традиционная хирургическая замена аортального клапана [14], транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) [48], реконструктивно-восстановительное вмешательство после операции Гартмана [47], установка левожелудочковой системы вспомогательного кровообращения на фоне сердечной недостаточности [43].

Только в одной работе из отобранных ИИ использовался для оценки скелетной мышечной ткани у гериатрических пациентов, что было сделано в рамках оппортунистического скрининга синдрома старческой хрупкости [20].

В большинстве исследований (35 из 46, 76,1 %) [7, 8, 11, 13, 14, 16–19, 21–23, 25–38, 43–45, 47, 48, 50, 51] оценивались маркеры саркопении, миостеатоза, изменения морфометрических характеристик жировой ткани в качестве независимых предикторов клинических исходов основного заболевания (общая и безрецидивная выживаемость, выживаемость без прогрессирования, смертность), ухудшения его степени, вероятности развития осложнений после хирургических вмешательств. Наиболее часто оценивалась взаимосвязь морфометрических параметров и выживаемости. Ниже представлена обобщающая таблица, охватывающая работы, где изучалось влияние данных маркеров на общую выживаемость, выраженную в отношении рисков (ОР) и отношении шансов (ОШ) с соответствующими 95 % доверительными интервалами (ДИ) по результатам многофакторного анализа (табл. 3). В таблицу были вынесены параметры с наибольшим ОР и ОШ из имеющихся.

В некоторых исследованиях было выявлено отрицательное влияние наличия саркопении (или же сниженной площади/объема скелетной мышечной ткани) на выживаемость. Этот эффект отмечался у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы – ОР 1,40 (95 % ДИ 0,94–2,10) по многофакторному анализу для общей выживаемости [27], множественной миеломой – ОР 1,62 (95 % ДИ 1,02–2,56) по многофакторному анализу для общей выживаемости) [29], ОПХН – ОШ 2,76 (95 % ДИ 1,07–7,11) по многофакторному анализу для 28-дневной смертности по показателям на первый день после госпитализации) [36]. Уменьшение площади скелетной мышечной ткани также негативно влияло на активность и частоту обострений при болезни Крона – ОШ 1,21 (95 % ДИ 1,03–1,42) для наступления ремиссии) [30], а также негативно сказывалось на вероятности возникновения микрососудистой стенокардии с возможными неблагоприятными исходами, такими как сердечная недостаточность, особенно у женщин – ОШ 1,38 (95 % ДИ 1,08–1,75) в контексте снижения СМИ на каждые 10 $см^2/м^2$ для возникновения коронарной микроваскулярной дисфункции; ОР 1,87 (95 % ДИ 1,30–2,69) в контексте снижения СМИ на каждый 10 $см^2/м^2$ для вероятности госпитализации по поводу возникновения острой сердечной недостаточности [41].

Тем не менее, не во всех работах было выявлено значимое влияние именно снижения скелетной мышечной массы или объема на исходы. Отсутствует статистически значимое влияние низких показателей СМИ на выживаемость у пациенток с раком эндометрия [7], а также на повышение маркеров системного воспаления у пациентов с раком желудка [34].

Для пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой наиболее значимым для оценки клинического прогноза оказалось снижение РПСМТ – ОР 2,22 (95 % ДИ 1,04–4,70) по многофакторному анализу для общей выживаемости; 2,06 (95 % ДИ 1,16–3,67) – для безрецидивной выживаемости) [17]. Адипопения, определенная как снижение общего объемного индекса жировой ткани, являлась независимым прогностическим фактором у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом – ОР 5,94 (95 % ДИ 1,01 – 35,0) по многофакторному анализу для общей выживаемости) [38].

Дополнительным параметром, изучаемым в ряде работ [6, 8, 17, 23, 27, 34, 37] и заслуживающим отдельного упоминания, является РПСМТ. Данный параметр авторами используется для определения наличия или отсутствия миостеатоза. К сожалению, общепринятых пороговых значений для подтверждения наличия миостеатоза на данный момент не существует, поэтому авторы используют различные значения, определенные для соответствующих когорот. Как было сказано выше [17], РПСМТ в определенных ситуациях также выступает как независимый прогностический маркер. Снижение РПСМТ было связано с увеличением длительности госпитализации (более 7 дней) у пациентов после хирургического вмешательства с метастатическим поражением позвоночника (среднее значение 30,87 против 35,23 HU, (95 % ДИ 1,98–6,73) [23]. У пациентов с резектабельной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы снижение РПСМТ, как и саркопения, было связано с ухудшением общей и безрецидивной выживаемости – ОР 1,68 (95 % ДИ 1,16–2,43) при многофакторном анализе для общей выживаемости; ОР 1,35 (95 % ДИ 0,93–1,96) при многофакторном анализе для безрецидивной выживаемости) [27].

Отдельно стоит отметить наличие работ, где оцениваемым параметром скелетной-мышечной ткани является не её площадь, а объём, измеряемый в $см^3$ [16, 25, 28, 32, 36, 51]. На КТ-изображениях органов брюшной полости объем измерялся либо на уровне талии (от нижнего края 12-ого ребра до гребня подвздошной кости), либо на уровне всей зоны сканирования. Наиболее нестандартным предметом исследования среди данной части работ являлся объём жевательных мышц [51]: была выявлена связь между снижением выявленного с помощью ИИ объема жевательных мышц и снижением общей выживаемости у пациентов с раком полости рта.

Научное применение

Нельзя не отметить долю публикаций, где ПО на основе ИИ было успешно использовано для проведения популяционного исследования с целью получения референсных пороговых значений для скелетной мышечной ткани и иных морфометрических параметров (в т.ч. в педиатрической когорте пациентов) [9, 12, 24, 40, 46], оценки связи состояния скелетной мышечной ткани и общей смертности и/или выживаемости в условно здоровой популяции [8], а также оппортунистической оценки динамики изменения данных показателей [6]. Отдельного упоминания заслуживает работа, основной целью которой являлась оценка точности использования общепринятой формулы расчета L3 СМИ (в частности использование квадрата роста в качестве знаменателя) и её сравнение с формулой, предложенной авторами (использование роста без возведения в квадрат в качестве знаменателя) [42]. Было показано, что при использовании показателя степени «1», а не «2», прогностическая способность L3 СМИ увеличивалась как для мужчин, так и для женщин (индексы конкордантности 0,675 против 0,663 для мужчин и 0,664 против 0,653 для женщин, оба показателя имели высокую статистическую значимость).

Таким образом, подобное ПО может быть полезным инструментом в научных исследованиях с крайне большим размером выборки (более нескольких тысяч человек).

Обсуждение

Проведённый обзор публикаций демонстрирует разнообразие потенциальных клинических и научных применений ПО на базе технологий ИИ для оценки различных морфометрических параметров по КТ-изображениям. Большое количество исследований, направленных на оценку морфометрических показателей как независимых предикторов клинических исходов, свидетельствует о значительном интересе научного сообщества к этой теме. Объектами исследования становятся не только онкологические заболевания, но и состо-

Таблица 3

Влияние изменения морфометрических параметров мышечной и жировой тканей на общую выживаемость

The effect of changes in morphometric parameters of muscle and adipose tissues on overall survival

Авторы	Патология	Морфометрический параметр	ОР (95 % ДИ)	ОШ (95 % ДИ)	*p*-значение
Мышечная ткань					
Kim SI et al [21]	Рак эндометрия	↓ ОМ (уровень талии)	5,964 (1,296– 27,448)	–	0,022
Lee J et al [11]	Прогрессирующий плоскоклеточный рак лёгкого	↓ ПСМ (L1)	5,74 (2,94–11,24)	–	<0,001
Borrelli A et al [33]	Прогрессирующая уротелиальная опухоль верхних мочевыводящих путей, мочевого пузыря	↓ L3 СМИ (до лечения) ↓ L3 СМИ (после лечения)	3,31 (1,56–7,04) 2,81 (1,35–5,83)	–	0,002 0,005
Han Q et al [18]	Плоскоклеточный и железисто-плоскоклеточный рак шейки матки	↓ ОМ (уровень талии)	3,004 (1,052–8,574)	–	0,04
Jullien M et al [17]	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	↓ РПСМТ (L3)	2,8 (1,58–4,95)	–	<0,001
Kim M et al [39]	Колоректальный рак	↓ ОМ (уровень талии) и ↓ РПСМТ (L3)	1,95 (1,08–3,54)	–	0,027
Lee SA et al [14]	Состояние после традиционной хирургической замены аортального клапана	↓ ПСМ (L3)	–	1,92 (1,39–2,70)	<0,001
Hsu TH et al [13]	Рак поджелудочной железы	↓ L3 СМИ	1,85 (1,02–3,33)	–	–
Gillen J et al [7]	Рак эндометрия	↓ ПСМ (m. psoas)	1,83 (0,34–1,72)	–	0,09
Lee JH et al [32]	Нет (когорта пациентов, прошедших чек-ап)	↓ L3 СМИ	1,73 (1,16–2,58)	–	0,007
Kim DW et al [27]	Резектабельная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы	↓ L3 СМИ и ↓ РПСМТ (L3)	1,68 (1,16–2,43)	–	0,006
Pekař M et al [48]	Состояние после транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI)	↓ L3 СМИ (у мужчин)	1,651 (1,258–2,167)	–	<0,001
Ying T et al [19]	Рак мочевого пузыря	↓ ОМ (туловище)	1,62 (1,07–2,44)	–	0,022
He M et al [34]	Прогрессирующий рак желудка	↓ L3 СМИ	1,410 (0,860–2,311)	–	0,173
Choi SJ et al [38]	Боковой амиотрофический склероз	↓ L3 СМИ	0,72 (0,11–4,57)	–	0,73
Жировая ткань					
Choi SJ et al [38]	Боковой амиотрофический склероз	↓ Объемный индекс жировой ткани (общий)	5,94 (1,01–35,0)	–	0,049
Gillen J et al [7]	Рак эндометрия	↓ ПЖТ (висцеральная)	1,68 (0,92–3,05)	–	0,09
Pekař M et al [48]	Состояние после транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI)	↓ РПЖТ (подкожная, у мужчин) ↓ РПЖТ (висцеральная, у мужчин)	1,428 (1,092–1,867) 1,336 (1,030–1,734)	–	0,009 0,029
Lee JH et al [32]	Нет (когорта пациентов, прошедших чек-ап)	↓ РПЖТ (висцеральная)	1,05 (1,02–1,08)	–	0,001
Мышечная и жировая ткань					
Kim J et al [16]	Рак желудка	↓ L3 СМИ и ↑ ПЖТ (висцеральная)	2,645 (1,333–5,249)	–	–

Примечание: СМИ – скелетно-мышечный индекс, ПСМ – площадь скелетной мышечной ткани, ПЖТ – площадь жировой ткани, ОМ – объем мышечной ткани, РПСМТ – рентгеновская плотность скелетной мышечной ткани, РПЖТ – рентгеновская плотность жировой ткани

яния после серьезных хирургических вмешательств, где оценка влияния на исходы послеоперационного периода также представляет интерес. Кроме того, для части патологических состояний актуально использование в качестве предикторов не только скелетно-мышечных, но и иных морфометрических показателей состава тела, связанных с висцеральной и подкожной жировой тканью. В данном контексте нельзя не упомянуть и саркопеническое ожирение, которое тоже имеет место у ряда пациентов. Также свою пользу алгоритмы ИИ показывают в качестве инструмента обработки большого количества КТ-изображений, что особенно важно для популяционных исследований.

В настоящее время доступно большое количество технических решений, с достаточно высокой точностью сегментации. Несмотря на практически повсеместное использование архитектуры U-Net и её вариантов, имеются и альтернативные подходы. При невозможности использования по тем или иным причинам готовых решений, исследователи могут рассмотреть вариант разработки собственного алгоритма, с применением как самостоятельно размеченных в соответствующем ПО, так и публично доступных КТ-изображений [66]. Использование полностью автоматизированного подхода, где срез для анализа выбирается без вмешательства врача-рентгенолога, при надлежащей интеграции в PACS открыва-

ет возможность оппортунистического получения морфометрических данных в рутинных КТ-исследованиях. Это может быть актуально и в контексте комплексной гериатрической оценки вместе с оценкой остеопороза. Данный процесс должен учитывать и выбор корректной серии, а именно – бесконтрастной. В стандартной методологии определения состава тела по КТ-изображениям предполагается использование бесконтрастных серий, т.к. введение контраста может повлиять на плотностные характеристики визуализируемых тканей и скомпрометировать их [67]. Техническим ограничением, которое может помешать повсеместному использованию данного ПО, является недостаточная вычислительная мощность оборудования, однако его можно обойти при использовании удалённых серверов. Более того, перед непосредственным внедрением данного ПО в клиническую практику, а также непосредственно в процессе его работы в учреждениях здравоохранения следует производить соответствующий контроль качества.

Наиболее существенным недостатком, который можно отметить во всех проанализированных работах, является отсутствие конкретных предложений по использованию получаемых морфометрических показателей в рамках привычных для врачей клинических специальностей инструментов – системах оценки риска возникновения неблагоприятных клинических исходов для конкретных заболеваний, часто представляемых различными шкалами и калькуляторами. Следовательно, в настоящее время нет четкого понимания того, как именно лечащий врач должен действовать при обнаружении снижения тех или иных морфометрических параметров у пациента. Решению данной проблемы не способствует также и отсутствие единых пороговых значений индексов для установления факта наличия саркопении, миостеатоза. Также стоит отметить, что в настоящее время не существует общепринятой позиции касательно необходимости отслеживания морфометрических показателей состава тела в динамике. Таким образом, доказательно рекомендовать проведение КТ-оценки исключительно в целях оценки данных показателей в динамике не представляется возможным. В контексте оппортунистического скрининга оценка динамики всё ещё возможна при наличии последующих КТ-исследований, например – проведенных для оценки динамики основного заболевания. В таком случае распоряжение полученной дополнительно клинической информацией остаётся сугубо на усмотрение лечащего врача.

Несмотря на обозначенные проблемы, прогностическая ценность отдельных морфометрических параметров всё же признаётся исследователями. Их интеграция в существующую тактику ведения пациентов с различными основными заболеваниями представляется перспективным направлением для будущих научных исследований с применением алгоритмов ИИ. Кроме того, использование подобного ПО может помочь и в получении унифицированных пороговых значений, для чего необходимы дальнейшие популяционные исследования на выборке здоровых людей.

Ограничениями данного обзора можно назвать узкое применение доступных электронных библиографических баз, а также отсутствие оценки критериев качества включенных работ ввиду их большой разнородности.

Заключение

Спектр имеющихся клинических и научных вариантов применения ПО на основе технологий ИИ для оценки морфометрических параметров по КТ-изображениям достаточно широк и включает в себя применение при самых разных заболеваниях. Несмотря на отсутствие четкого места в клинико-диагностической парадигме в данный момент времени, использование ИИ в перспективе может позволить улучшить индивидуальный подход к каждому пациенту, а также послужить хорошим инструментом в научных исследованиях (в частности – популяционных). При оценке скелетной мышечной ткани стоит обращать внимание не только на общепринятый L3 скелетно-мышечный индекс, но и на рентгеновскую плотность скелетной мышечной ткани. Наиболее изученными и точными для оценки морфометрических параметров моделями ИИ остаются примеры ПО на основе архитектуры U-Net и её производных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. Age Ageing. 2019;48;1:16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
2. Correa-de-Araujo R., Addison O., Miljkovic I., et al. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: an Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. Front Physiol. 2020;11:963. doi:10.3389/fphys.2020.00963
3. Kelly B.S., Judge C., Bollard S.M., et al. Radiology Artificial Intelligence: a Systematic Review and Evaluation of Methods (Raise). Eur Radiol. 2022;32;11:7998-8007. doi:10.1007/s00330-022-08784-6
4. Lenchik L., Boutin R. Sarcopenia: Beyond Muscle Atrophy and into the New Frontiers of Opportunistic Imaging, Precision Medicine, and Machine Learning. Semin Musculoskelet Radiol. 2018;22;03:307-322. doi:10.1055/s-0038-1641573
5. Graffy P.M., Liu J., Pickhardt P.J., Burns J.E., Yao J., Summers R.M. Deep Learning-Based Muscle Segmentation and Quantification at Abdominal CT: Application to a Longitudinal Adult Screening Cohort for Sarcopenia Assessment. Br J Radiol. 2019;92;1100:20190327. doi:10.1259/bjr.20190327
6. Gillen J., Mills K.A., Dvorak J., et al. Imaging Biomarkers of Adiposity and Sarcopenia as Potential Predictors for Overall Survival among Patients with Endometrial Cancer Treated with Bevacizumab. Gynecol Oncol Rep. 2019;30:100502. doi:10.1016/j.gore.2019.100502
7. Lenchik L., Barnard R., Boutin R.D., et al. Automated Muscle Measurement on Chest CT Predicts All-Cause Mortality in Older Adults From the National Lung Screening Trial. J Gerontol Ser A. 2021;76;2:277-285. doi:10.1093/gerona/glaa141
8. Magudia K., Bridge C.P., Bay C.P., et al. Population-Scale CT-based Body Composition Analysis of a Large Outpatient Population Using Deep Learning to Derive Age-, Sex-, and Race-Specific Reference Curves. Radiology. 2021;298;2:319-329. doi:10.1148/radiol.2020201640
9. Fischer S., Clements S., McWilliam A., et al. Influence of Abiraterone and Enzalutamide on Body Composition in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Cancer Treat Res Commun. 2020;25:100256. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100256.
10. Lee J., Kim E.Y., Kim E., et al. Longitudinal Changes in Skeletal Muscle Mass in Patients with Advanced Squamous Cell Lung Cancer. Thorac Cancer. 2021;12;11:1662-1667. doi:10.1111/1759-7714.13958
11. Yoon J.K., Lee S., Kim K.W., et al. Reference Values for Skeletal Muscle Mass at the Third Lumbar Vertebral Level Measured by Computed Tomography in a Healthy Korean Population. Endocrinol Metab. 2021;36;3:672-677. doi:10.3803/EnM.2021.1041
12. Hsu T.M.H., Schawkat K., Berkowitz S.J., et al. Artificial Intelligence to Assess Body Composition on Routine Abdominal CT Scans and Predict Mortality in Pancreatic Cancer – a Recipe for Your Local Application. Eur J Radiol. 2021;142:109834. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109834
13. Lee S.A., Jang I.Y., Park S.Y., et al. Benefit of Sarcopenia Screening in Older Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. Ann Thorac Surg. 2022;113;6:2018-2026. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.06.067
14. Kong H.H., Kim K.W., Ko Y.S., et al. Longitudinal Changes in Body Composition of Long-Term Survivors of Pancreatic Head Cancer and Factors Affecting the Changes. J Clin Med. 2021;10;15:3436. doi:10.3390/jcm10153436
15. Kim J., Han S.H., Kim H. Detection of Sarcopenic Obesity and Prediction of Long-Term Survival in Patients with Gastric Cancer Using Preoperative Computed Tomography and Machine Learning. J Surg Oncol. 2021;124;8:1347-1355. doi:10.1002/jso.26668

16. Jullien M., Tessoulin B., Ghesquières H., et al. Deep-Learning Assessed Muscular Hypodensity Independently Predicts Mortality in DLBCL Patients Younger than 60 Years. Cancers. 2021;13;18:4503. doi:10.3390/cancers13184503
17. Han Q., Kim S.I., Yoon S.H., et al. Impact of Computed Tomography-Based, Artificial Intelligence-Driven Volumetric Sarcopenia on Survival Outcomes in Early Cervical Cancer. Front Oncol. 2021;11:741071. doi:10.3389/fonc.2021.741071
18. Ying T., Borrelli P., Edenbrandt L., et al. Automated Artificial Intelligence-Based Analysis of Skeletal Muscle Volume Predicts Overall Survival after Cystectomy for Urinary Bladder Cancer. Eur Radiol Exp. 2021;5;1:50. doi:10.1186/s41747-021-00248-8
19. Laur O., Weaver M.J., Bridge C., et al. Computed Tomography-Based Body Composition Profile as a Screening Tool for Geriatric Frailty Detection. Skeletal Radiol. 2022;51;7:1371-1380. doi:10.1007/s00256-021-03951-0
20. Kim S.I., Chung J.Y., Paik H., et al. Prognostic Role of Computed Tomography-Based, Artificial Intelligence-Driven Waist Skeletal Muscle Volume in Uterine Endometrial Carcinoma. Insights Imaging. 2021;12;1:192. doi:10.1186/s13244-021-01134-y
21. Faron A., Opheys N.S., Nowak S., et al. Deep Learning-Based Body Composition Analysis Predicts Outcome in Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Diagnostics. 2021;11;12:2314. doi:10.3390/diagnostics11122314
22. Massaad E., Bridge C.P., Kiapour A., et al. Evaluating Frailty, Mortality, and Complications Associated with Metastatic Spine Tumor Surgery Using Machine Learning–Derived Body Composition Analysis. J Neurosurg Spine. 2022;37;2:263-273. doi:10.3171/2022.1.SPINE211284
23. Somasundaram E., Castiglione J.A., Brady S.L., Trout A.T. Defining Normal Ranges of Skeletal Muscle Area and Skeletal Muscle Index in Children on CT Using an Automated Deep Learning Pipeline: Implications for Sarcopenia Diagnosis. Am J Roentgenol. 2022;219;2:326-336. doi:10.2214/AJR.21.27239
24. Beetz N.L., Geisel D., Shnayien S., et al. Effects of Artificial Intelligence-Derived Body Composition on Kidney Graft and Patient Survival in the Eurotransplant Senior Program. Biomedicines. 2022;10;3:554. doi:10.3390/biomedicines10030554
25. Beetz N.L., Geisel D., Maier C., et al. Influence of Baseline CT Body Composition Parameters on Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. J Clin Med. 2022;11;9:2356. doi:10.3390/jcm11092356
26. Kim D.W., Ahn H., Kim K.W., et al. Prognostic Value of Sarcopenia and Myosteatosis in Patients with Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Korean J Radiol. 2022;23;11:1055. doi:10.3348/kjr.2022.0277
27. Hosch R., Kattner S., Berger M.M., et al. Biomarkers Extracted by Fully Automated Body Composition Analysis from Chest CT Correlate with SARS-CoV-2 Outcome Severity. Sci Rep. 2022;12;1:16411. doi:10.1038/s41598-022-20419-w
28. Nandakumar B., Baffour F., Abdallah N.H., et al. Sarcopenia Identified by Computed Tomography Imaging Using a deep Learning–Based Segmentation Approach Impacts Survival in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Cancer. 2023;129;3:385-392. doi:10.1002/cncr.34545
29. Lee J.Y., Kim K.W., Ko Y., et al. Serial Changes in Body Composition and the Association with Disease Activity during Treatment in Patients with Crohn's Disease. Diagnostics. 2022;12;11:2804. doi:10.3390/diagnostics12112804
30. Keyl J., Hosch R., Berger A., et al. Deep Learning-Based Assessment of Body Composition and Liver Tumour Burden for Survival Modelling in Advanced Colorectal Cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023;14;1:545-552. doi:10.1002/jcsm.13158
31. Lee J.H., Choi S.H., Jung K.J., Goo J.M., Yoon S.H. High Visceral Fat Attenuation and Long-Term Mortality in a Health Check-Up Population. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023;14;3:1495-1507. doi:10.1002/jcsm.13226
32. Borrelli A., Pecoraro M., Del Giudice F., et al. Standardization of Body Composition Status in Patients with Advanced Urothelial Tumors: the Role of a CT-Based AI-Powered Software for the Assessment of Sarcopenia and Patient Outcome Correlation. Cancers. 2023;15;11:2968. doi:10.3390/cancers15112968
33. He M., Chen Z.F., Zhang L., et al. Associations of Subcutaneous Fat Area and Systemic Immune-inflammation Index with Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer Receiving Dual PD-1 and HER2 Blockade. J Immunother Cancer. 2023;11;6:e007054. doi:10.1136/jitc-2023-007054
34. Park S.J., Yoon J.H., Joo I., Lee J.M. Newly Developed Sarcopenia after Liver Transplantation, Determined by a Fully Automated 3D Muscle Volume Estimation on Abdominal CT, can Predict Post-Transplant Diabetes Mellitus and Poor Survival Outcomes. Cancer Imaging. 2023;23;1:73. doi:10.1186/s40644-023-00593-4
35. Mangana Del Rio T., Sacleux S.C., Vionnet J., et al. Body Composition and Short-Term Mortality in Patients Critically Ill with Acute-on-Chronic Liver Failure. JHEP Rep. 2023;5;8:100758. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100758
36. Nowak S., Kloth C., Theis M., et al. Deep Learning–Based Assessment of CT Markers of Sarcopenia and Myosteatosis for Outcome Assessment in Patients with Advanced Pancreatic Cancer after High-Intensity Focused Ultrasound Treatment. Eur Radiol. Published Online August 12, 2023. 2024 Jan;34;1:279-286. doi:10.1007/s00330-023-09974-6
37. Choi S., Yoon S.H., Sung J., Lee J.H. Association Between Fat Depletion and Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: CT -Based Body Composition Analysis. Ann Neurol. 2023;94;6:1116-1125. doi:10.1002/ana.26775
38. Kim M., Lee S.M., Son I.T., Park T., Oh B.Y. Prognostic Value of Artificial Intelligence-Driven, Computed Tomography-Based, Volumetric Assessment of the Volume and Density of Muscle in Patients with Colon Cancer. Korean J Radiol. 2023;24;9:849. doi:10.3348/kjr.2023.0109
39. Tonnesen P.E., Mercaldo N.D., Tahir I., et al. Muscle Reference Values From Thoracic and Abdominal CT for Sarcopenia Assessment: the Framingham Heart Study. Invest Radiol. 2024 Mar 1;59;3:259-270. doi:10.1097/RLI.0000000000001012
40. Souza A.C., Rosenthal M.H., Moura F.A., et al. Body Composition, Coronary Microvascular Dysfunction, and Future Risk of Cardiovascular Events Including Heart Failure. Jacc Cardiovasc Imaging. . 2024 Feb;17;2:179-191. doi:10.1016/j.jcmg.2023.07.014
41. Blankemeier L., Yao L., Long J., et al. Skeletal Muscle Area on CT: Determination of an Optimal Height Scaling Power and Testing for Mortality Risk Prediction. Am J Roentgenol. 2024;222;1:e2329889. doi:10.2214/AJR.23.29889
42. Just I.A., Schoenrath F., Roehrich L., et al. Artificial Intelligence-Based Analysis of Body Composition Predicts Outcome in Patients Receiving Long-Term Mechanical Circulatory Support. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024;15;1:270-280. doi:10.1002/jcsm.13402
43. Keyl J., Bucher A., Jungmann F., et al. Prognostic Value of Deep Learning-Derived Body Composition in Advanced Pancreatic Cancer – a Retrospective Multicenter Study. Esmo Open. 2024;9;1:102219. doi:10.1016/j.esmoop.2023.102219
44. Lee M.W., Jeon S.K., Paik W.H., et al. Prognostic Value of Initial and Longitudinal Changes in Body Composition in Metastatic Pancreatic Cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024;15;2:735-745. doi:10.1002/jcsm.13437
45. Weston A.D., Grossardt B.R., Garner H.W., et al. Abdominal Body Composition Reference Ranges and Association with Chronic Conditions in an Age- and Sex-Stratified Representative Sample of a Geographically Defined American Population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2024;79;4:glae055. doi:10.1093/gerona/glae055
46. Suthakaran R., Cao K., Arafat Y., et al. Body Composition Assessment by Artificial Intelligence Can Be a Predictive Tool for Short-Term Postoperative Complications in Hartmann's Reversals. BMC Surg. 2024;24;1:111. doi:10.1186/s12893-024-02408-0
47. Pekař M., Jiravský O., Novák J., et al. Sarcopenia and Adipose Tissue Evaluation by Artificial Intelligence Predicts the Overall Survival after TAVI. Sci Rep. 2024;14;1:8842. doi:10.1038/s41598-024-59134-z
48. Hanna P.E., Ouyang T., Tahir I., et al. Sarcopenia, Adiposity and Large Discordance between Cystatin C and Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024;15;3:1187-1198. doi:10.1002/jcsm.13469
49. Cho S.W., Baek S., Han S., et al. Metabolic Phenotyping with Computed Tomography Deep Learning for Metabolic Syndrome, Osteoporosis and Sarcopenia Predicts Mortality in Adults. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024 Aug;15;4:1418-1429. doi:10.1002/jcsm.13487
50. Sakamoto K., Hiraoka S. ichiro, Kawamura K., et al. Automated Evaluation of Masseter Muscle Volume: deep Learning Prognostic Approach in Oral Cancer. BMC Cancer. 2024;24;1:128. doi:10.1186/s12885-024-11873-y
51. Shen W., Punyanitya M., Wang Z., et al. Total Body Skeletal Muscle and Adipose Tissue Volumes: Estimation from a Single Abdominal Cross-Sectional Image. J Appl Physiol. 2004;97;6:2333-2338. doi:10.1152/japplphysiol.00744.2004
52. Martin L., Birdsell L., MacDonald N., et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. J Clin Oncol. 2013;31;12:1539-1547. doi:10.1200/JCO.2012.45.2722
53. Fearon K., Strasser F., Anker S.D., et al. Definition and Classification of Cancer Cachexia: an International Consensus. Lancet Oncol. 2011;12;5:489-495. doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
54. Prado C.M., Lieffers J.R., McCargar L.J., et al. Prevalence and Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Patients with Solid Tumours of the Respiratory and Gastrointestinal Tracts: a Population-Based Study. Lancet Oncol. 2008;9;7:629-635. doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0
55. Carey E.J., Lai J.C., Wang C.W., et al. A Multicenter Study to Define Sarcopenia in Patients with End-Stage Liver Disease. Liver Transplant off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2017;23;5:625-633. doi:10.1002/lt.24750
56. Jong S.L., Young S.K., Eun Young K., Wook J. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Advanced Gastric Cancer | PLOS ONE. 2018 Aug20;13:8:e0202700. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0202700

57. Morley J.E., Anker S.D., von Haehling S. Prevalence, Incidence, and Clinical Impact of Sarcopenia: Facts, Numbers, and Epidemiology-Update 2014. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014;5;4:253-259. doi:10.1007/s13539-014-0161-y
58. Prado C.M.M., Baracos V.E., McCargar L.J., et al. Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. Clin Cancer Res off J Am Assoc Cancer Res. 2009;15;8:2920-2926. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2242
59. Zhuang C.L., Huang D.D., Pang W.Y., et al. Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival after Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort. Medicine (Baltimore). 2016;95;13:e3164. doi:10.1097/MD.0000000000003164
60. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science. Springer International Publ., 2015:234-241. doi:10.1007/978-3-319-24574-4_28
61. Trägårdh E, Borrelli P, Kaboteh R, et al. Recomia – a Cloud-Based Platform for Artificial Intelligence Research in Nuclear Medicine and Radiology. EJNMMI Phys. 2020;7:51. doi:10.1186/s40658-020-00316-9
62. Myronenko A. 3D MRI Brain Tumor Segmentation Using Autoencoder Regularization. Published Online 2018 Nov;1:311-320. doi:10.48550/ARXIV.1810.11654
63. Huang G., Liu Z., van der Maaten L., Weinberger K.Q. Densely Connected Convolutional Networks. 2016;1:069-93. Published online January 28, 2018. doi:10.48550/arXiv.1608.06993
64. Yushkevich P.A., Piven J., Hazlett H.C., et al. User-Guided 3D Active Contour Segmentation of Anatomical Structures: Significantly Improved Efficiency and Reliability. NeuroImage. 2006;31;3:1116-1128. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.015
65. Сморчкова А.К., Петряйкин А.В., Артюкова З.Р. MosMedData: набор диагностических компьютерно-томографических изображений органов брюшной полости на уровне L3 позвонка с сегментацией скелетной мышечной и внутримышечной жировой тканей: Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023624494; Российская Федерация; заявл. 28.11.2023; опубл. 08.12.2023 [Smorchkova A.K., Petryaykin A.V., Artyukova Z.R. *MosMedData: Nabor Diagnosticheskikh Komp'yuterno-Tomograficheskikh Izobrazheniy Organov Bryushnoy Polosti na Urovne L3 Pozvonka s Segmentatsiyey Skeletnoy Myshechnoy i Vnutrimyshechnoy Zhirovoy Tkaney* = MosMedData: a Set of Diagnostic Computed Tomographic Images of Abdominal Organs at the Level of the L3 Vertebra with Segmentation of Skeletal Muscle and Intramuscular Adipose Tissue. Certificate of State Registration of the Database No. 2023624494. Russian Federation, declared 28.11.2023, published 08.12.2023 (In Russ.)].
66. van Vugt J.L.A., Coebergh van den Braak R.R.J., Schippers H.J.W., et al. Contrast-Enhancement Influences Skeletal Muscle Density, but not Skeletal Muscle Mass, Measurements on Computed Tomography. Clin Nutr Edinb Scotl. 2018;37;5:1707-1714. doi:10.1016/j.clnu.2017.07.007
67. Васильев Ю.А., Владзимирский А.В., Омелянская О.В., Арзамасов К.М., Четвериков С.Ф., Румянцев Д.А., Зеленова М.А. Методология тестирования и мониторинга программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта для медицинской диагностики // Digital Diagnostics. 2023. Т.4. №3. С. 252-267 [Vasil'yev Yu.A., Vladzimirskiy A.V., Omelyanskaya O.V., Arzamasov K.M., Chetverikov S.F., Rumyantsev D.A., Zelenova M.A. Methodology of Testing and Monitoring Software Based on Artificial Intelligence Technologies for Medical Diagnostics. Digital Diagnostics. 2023;4;3:252-267 (In Russ.)]. doi: 10.17816/DD321971

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная работа подготовлена авторами в рамках НИОКР «Разработка и создание аппаратно-программного комплекса для оппортунистического скрининга остеопороза» (№ ЕГИСУ: 123031400007–7) в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 21.12.2022 No 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счёт средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 гг.».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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

Financing. This work was prepared by the authors within the framework of R&D «Development and creation of a hardware and software complex for opportunistic screening of osteoporosis» (EGISU No.: 123031400007-7) in accordance with the order of the Department of Health of the City of Moscow dated 12/21/2022 No. 1196 «On approval of state tasks, financial support of which is carried out at the expense of the budget of the city of Moscow to state budgetary (autonomous) institutions subordinated to the Department of Health of the City of Moscow, for 2023 and the planning period 2024 and 2025.»

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

Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-93-101

В.К. Тищенко[1], О.П. Власова[1, 2], С.А. Иванов[1, 3], А.Д. Каприн[2, 3, 4]

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА И РАДИОНУКЛИДА ТЕХНЕЦИЯ-99m ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыбы – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Обнинск

[2] Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Москва

[3] Российский университет дружбы народов, Москва

[4] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Виктория Константиновна Тищенко, e-mail: vikshir82@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Возможности визуализации соматостатиновых рецепторов
РФЛП на основе агонистов соматостатиновых рецепторов и технеция-99m
РФЛП на основе антагонистов соматостатиновых рецепторов и технеция-99m
Заключение

Ключевые слова: *радиофармпрепараты, технеций-99m, аналоги соматостатина, радионуклидная диагностика, нейроэндокринные опухоли*

Для цитирования: Тищенко В.К., Власова О.П., Иванов С.А., Каприн А.Д. Радиофармпрепараты на основе аналогов соматостатина и радионуклида технеция-99m для диагностики нейроэндокринных опухолей: обзор литературы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 93–101. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-93-101

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-93-101

V.K. Tishchenko[1], O.P. Vlasova[1, 2], S.A. Ivanov[1,3], A.D. Kaprin[2, 3, 4]

Radiopharmaceuticals Based on Somatostatin Analogs and Technetium-99m Radionuclide for Diagnosis of Neuroendocrine Tumors: a Literature Review

[1] A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

[2] National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

[3] Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

[4] P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Contact person: Viktoriia Konstantinovna Tishchenko, e-mail: vikshir82@mail.ru

CONTENTS

Introduction
Somatostatin receptor imaging capabilities
Radiopharmaceuticals based on somatostatin receptors agonists and technetium-99m
Radiopharmaceuticals based on somatostatin receptors antagonists and technetium-99m
Conclusion

Keywords: *radiopharmaceuticals, technetium-99m, somatostatin analogs, radionuclide diagnosis, neuroendocrine tumors*

For citation: Tishchenko VK, Vlasova OP, Ivanov SA, Kaprin AD. Radiopharmaceuticals Based on Somatostatin Analogs and Technetium-99m Radionuclide for Diagnosis of Neuroendocrine Tumors: a Literature Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):93–101. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-93-101

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу гетерогенных новообразований, возникающих из диффузных нейроэндокринных клеток, рассеянных по всему организму, в частности в желудочно-кишечном тракте, дыхательной системе, тимусе, надпочечниках и др. Они обладают уникальной способностью синтезировать и секретировать пептиды и гормоны, которые приводят к возникновению характерных клинических симптомов. Однако нередко заболевание может протекать бессимптомно и обнаруживаться лишь на поздней стадии после появления метастазов.

Значительная часть НЭО (в 80–90 % случаев) сверхэкспрессируют соматостатиновые рецепторы (ССТр), что позволяет рассматривать их как перспективную мишень для визуализации и терапии опухолей с помощью специфичных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) [1, 2]. Визуализация экспрессии ССТр

может осуществляться следующими методами: соматостатин-рецепторная сцинтиграфия (СРС), ОФЭКТ, ПЭТ. Эти методы позволяют точно локализовать первичные опухоли и метастазы, что имеет решающее значение для определения тактики дальнейшего лечения. Кроме того, обнаружение и количественная оценка экспрессии ССТр может предоставить ценную прогностическую информацию при планировании пептид-рецепторной радионуклидной терапии и помочь в оценке эффективности проводимого лечения.

РФЛП на основе гамма-излучающего радионуклида технеция-99m продолжают играть важную роль в ОФЭКТ-диагностике онкологических заболеваний, в том числе и НЭО. РФЛП с ^{99m}Tc могут стать хорошей альтернативой препаратам, меченным ^{68}Ga, в тех больницах или клинических центрах, где отсутствуют ПЭТ/КТ или генераторы ^{68}Ge/^{68}Ga. Первоначально для создания меченных ^{99m}Tc РФЛП, нацеленных на ССТр, использовались агонисты ССТр – соединения, способные аккумулироваться в опухолевых клетках путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. В последние годы разработка ССТр-специфичных РФЛП с ^{99m}Tc сосредоточена преимущественно на использовании антагонистов ССТр в качестве векторной молекулы, поскольку именно эти соединения обладают более высоким сродством к ССТр по сравнению с агонистами, несмотря на отсутствие интернализации.

Цель обзора: обобщение разработок и краткая характеристика меченных технецием-99m аналогов соматостатина, которые использовались или в настоящее время используются в клинической практике для соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, а также перспективных соединений для этих целей.

Возможности визуализации соматостатиновых рецепторов

Соматостатин (ССТ) – пептидный гормон, участвующий в регуляции деятельности пищеварительной, эндокринной и нервной систем. ССТ существует в виде двух функционально активных изоформ, а именно ССТ-14 и ССТ-28, состоящих из 14 или 28 аминокислотных остатков соответственно [3].

Нативный ССТ быстро разрушается в кровотоке под действием сывороточных пептидаз, что делает его непригодным для клинического применения. Поэтому впоследствии были разработаны синтетические аналоги ССТ (октреотид, ланреотид и др.), которые представляют собой циклические октапептиды с участком β-петли, устойчивые к протеолитической деградации. Более того, конъюгация синтетических аналогов ССТ с подходящими хелаторами и последующим введением радиометаллов позволила получить радиопептиды, обладающие высоким сродством к ССТр и оптимальной фармакокинетикой *in vivo*.

У человека идентифицировано пять подтипов рецепторов соматостатина (ССТр1-ССТр5), различающихся главным образом внеклеточными и внутриклеточными концами и распределением в здоровых и опухолевых тканях [2]. Следует отметить, что ССТр2 являются наиболее клинически значимым подтипом, поскольку именно он чаще всего экспрессируется НЭО, включая желудочно-кишечные и поджелудочные НЭО, мелкоклеточный рак легких, параганглиомы, феохромоцитомы, медуллярный рак щитовидной железы и др. [1, 4].

В 1987 г. для сцинтиграфии *in vivo* опухолей с гиперэкспрессией ССТр был предложен ^{123}I-Tyr^3-октреотид [5]. Несмотря на продемонстрированные возможности визуализации ряда НЭО, препарат не получил широкого клинического применения по нескольким причинам: во-первых, низкая доступность и высокая стоимость радионуклида йода-123 ($T_{1/2}$ = 13 ч, E_γ = 159 кэВ (83,3 %)); во-вторых, сложная процедура введения радиоактивной метки (радиойодирования). Наконец, экскреция ^{123}I-Tyr^3-октреотида осуществляется преимущественно через печень и желчевыводящую систему, вследствие чего отмечается значительное накопление радиоактивности в кишечнике, что затрудняет интерпретацию изображений верхней части брюшной полости [5].

Попытки преодолеть вышеописанные недостатки ^{123}I-Tyr^3-октреотида привели к созданию РФЛП ^{111}In-DTPA-октреотида (пентетреотид, «Октреоскан»). Полученный РФЛП представляет собой октреотид, конъюгированный с диэтилентриаминпентауксусной кислотой (DTPA), и меченный индием-111 ($T_{1/2}$ = 67 ч, E_γ = 171 кэВ (90,2 %), E_γ = 245 кэВ (94,0 %)). В отличие от ^{123}I-Tyr^3-октреотида, ^{111}In-DTPA-октреотид выводится преимущественно почками и имеет низкий уровень гепатобилиарного накопления.

СРС с ^{111}In-DTPA-октреотидом применяется для диагностики и стадирования НЭО с 1993 г. [6]. В России для этих целей был разработан и зарегистрирован отечественный РФЛП «Октреотид, ^{111}In» (АО «Фарм-Синтез», рег. №: ЛСР-002248/07 от 17.08.07), являющийся аналогом зарубежного РФЛП «Октреоскан» и предназначенный для первичной предоперационной диагностики НЭО, вторичной диагностики НЭО и контроля их гормонального и химиотерапевтического лечения [7].

Однако с недавнего времени лиофилизат октреотида для приготовления РФЛП не производится в России [6]. Более того, ^{111}In обладает рядом недостатков, таких как высокая стоимость циклотронного производства ^{111}In и его неоптимальные ядерно-физические характеристики, что приводит к низкому пространственному разрешению получаемых изображений и высокой дозе облучения пациента.

Несмотря на растущее применение радиофармпрепаратов на основе ^{68}Ga для ПЭТ-диагностики, более 70 % процедур ядерной медицины по-прежнему проводится с использованием технеция-99m (^{99m}Tc). Основными причинами продолжающегося доминирования ^{99m}Tc в радионуклидной диагностике являются его идеальные ядерные свойства и удобный способ получения с помощью коммерчески доступного генератора ^{99}Mo/^{99m}Tc. При распаде ^{99m}Tc испускает γ-кванты с энергией 140 кэВ (89 %), благодаря чему его распределение в организме можно визуализировать с помощью медицинских гамма-камер, не создавая высоких поглощенных доз в органах и тканях пациентов. Период полураспада ^{99m}Tc составляет 6 ч, что достаточно для приготовления РФЛП с ^{99m}Tc, проведения контроля качества, введения пациенту и получения изображений с высоким разрешением.

Достижения в химии технеция за последние 20 лет способствовали разработке новых РФЛП с этим радионуклидом, обладающих большим потенциалом клинического применения. Кроме того, значительные совершенствования технологии ОФЭКТ за счет оснащения камер инновационными конструкциями коллиматоров и твердотельными фотонными детекторами на основе теллуридов кадмия-цинка (CZT) показали, что пространственное разрешение ОФЭКТ приближается к разрешению ПЭТ без сопутствующего снижения чувствительности [8]. Ожидается, что экономическая доступность ^{99m}Tc в сочетании с ОФЭКТ-сканерами нового поколения с улучшенным пространственным разрешением и чувствительностью возродят интерес к разработке но-

вых РФЛП на основе ^{99m}Tc для визуализации специфических молекулярных мишеней.

В настоящее время общепризнано, что оптимальная фармакокинетика небольших пептидов, таких как октреотид или другие аналоги ССТ, делает их наиболее подходящими для создания РФЛП с короткоживущими радионуклидами, такими как ^{99m}Tc [9]. В результате за последние несколько лет появились аналоги ССТ, содержащие различные бифункциональные хелаторы для ковалентного связывания с векторной молекулой и хелатирования радионуклида ^{99m}Tc. Среди них пептидные фрагменты, пропиленаминооксим, тетраамины, циклопентадиенильная группа, макроциклические лиганды и HYNIC (6-гидразиноникотиновая кислота) в сочетании с различными солигандами [10, 11]. В России был разработан РФЛП «^{99m}Tc, октреотид», где в качестве бифункционального хелатирующего агента использовался сукцинимид-1-ил-6-(бис(пиридин-2-илметил)амино) гексаноат (DPAH-NHS) [12].

РФЛП на основе агонистов соматостатиновых рецепторов и технеция-99m

Первая группа РФЛП представляет собой препараты на основе агонистов ССТр, т.е. соединений, которые приводят к активации рецепторов. При связывании агонистов с ССТр происходит интернализация комплекса агонист-рецептор за счет рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Для ядерной медицины наибольший интерес представляют производные [Tyr^3]-октреотид (ТОС) и [Tyr^3]-октреотат (TATE). От октреотида они отличаются наличием тирозина Tyr^3 вместо фенилаланина Phe^3. [Tyr^3]-октреотат (TATE), в свою очередь, отличается от ТОС наличием более гидрофильного терминального треонина Thr^8 вместо треонинола Thr^8(ol) (рис. 1). Исследования *in vitro* показали, что TATE, конъюгированный как с DTPA, так и 1, 4, 7, 10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраацетатом (DOTA), обладал в 14–17 раз более высокой аффинностью к ССТр2, чем октреотид, и в 8–10 раз более высокой аффинностью, чем ТОС [13].

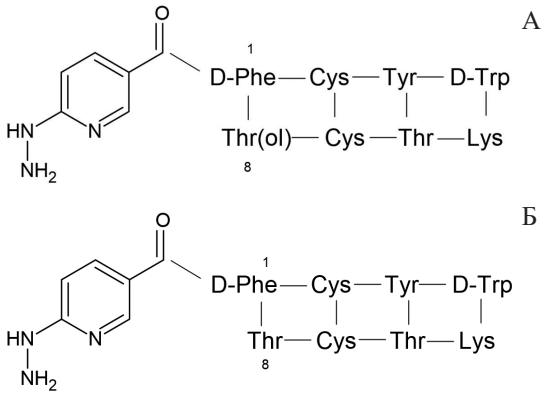


Рис. 1. Химическая структура HYNIC-TOC (А) и HYNIC-TATE (Б)
Fig. 1. Chemical structure of HYNIC-TOC (A) and HYNIC-TATE (Б)

^{99m}Tc-Депреотид (P829, Lys-Cys-Lys-(β-DAP)-CH_2CO-S-cyclo(hCys-(N-Me)Phe-Tyr-(D-Trp)-Lys-Val)) – первый ССТр-специфичный РФЛП с ^{99m}Tc, дошедший до стадии клинического применения. Необходимо отметить, что он обладает высокой аффинностью к ССТр3 ($K_д$ = 1,5 нМ), ССТр5 ($K_д$ = 2,0 нМ) и ССТр2 ($K_д$ = 2,5 нМ) [14].

В августе 1999 г. ^{99m}Tc-депреотид NeoTect® был представлен в виде набора реагентов для приготовления инъекционной формы ^{99m}Tc-депреотида [15]. Флакон содержит стерильную апирогенную лиофилизированную смесь, состоящую из 47 мкг депреотида, 75 мг дигидрата глюкогептоната натрия, 50 мкг дигидрата хлорида олова, 100 мкг дигидрата эдетата динатрия, 10 мг йодида натрия, а также гидроксид натрия или соляную кислоту. Для приготовления РФЛП к набору реагентов добавляют 0,56–1,85 ГБк раствора $Na^{99m}TcO_4$.

Вместе с тем, дальнейшие клинические исследования показали, что СРС с ^{99m}Tc-P829 оказалась менее чувствительной, чем с ^{111}In-DTPA-октреотидом, особенно при визуализации метастазов в печени. Неспецифическое накопление ^{99m}Tc-P829 в легких, костном мозге и печени было статистически значимо выше по сравнению с ^{111}In-DTPA-октреотидом. Вероятно, это обусловлено тем, что ^{99m}Tc-депреотид тропен не только к ССТр2, экспрессируемым большинством типов НЭО, но связывается с высокой аффинностью и специфичностью с ССТр3 и ССТр5 [16].

В настоящее время ^{99m}Tc-депреотид недоступен для клинического использования, поскольку держатель регистрационного удостоверения отозвал разрешение на продажу по коммерческим причинам [10].

Другим перспективным аналогом является ^{99m}Tc-demotate 1 (H-(D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH). В его составе имеется тетрааминовый (N4) хелатор [6-(р-карбоксил)-1, 4, 8, 11-тетраазаундекан] [17]. Результаты биораспределения ^{99m}Tc-demotate 1 в органах и тканях у животных-опухоленосителей продемонстрировали высокое (20–25 %/г) накопление препарата в опухоли (табл. 1). Это накопление может рассматриваться как рецептор-специфичное, поскольку у тех животных, которым одновременно вводили немеченый пептид, содержание ^{99m}Tc-demotate 1 в опухоли снизилось на 90 % [17].

В ходе клинических исследований было показано, что ^{99m}Tc-demotate 1 обладает более благоприятными фармакокинетическими свойствами по сравнению с ^{111}In-DTPA-октреотидом, позволяя визуализировать опухоли с гиперэкспрессией ССТр уже через 1 ч после введения РФЛП [18].

Той же группой ученых был разработан ^{99m}Tc-demotate 2 (^{99m}Tc-N_4^{0-1},Asp^0,Tyr^3-октреотат, Asp-(D)Phe-Tyr-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH), в котором между хелатором и N-концевой аминокислотой был введен остаток Asp [19]. При оценке биораспределения ^{99m}Tc-demotate 2 у самцов крыс Льюиса с опухолью CA20948, было установлено, что препарат накапливался преимущественно в опухоли (до 2,86 %/г в срок 4 ч после инъекции), а также органах с высоким содержанием ССТр – поджелудочной железе, надпочечниках, гипофизе (табл. 1). Клинических исследований данного соединения не проводилось.

Еще одна группа препаратов на основе агонистов ССТр и ^{99m}Tc представлена HYNIC-производными (рис. 1). HYNIC (6-гидразиноникотиновая кислота) – один из наиболее популярных бифункциональных хелаторов для ^{99m}Tc. Поскольку HYNIC может координироваться с металлом не более чем через 2 донорные группы (пиридильный азот и гидразиновый азот), он не может занять всю координационную сферу ^{99m}Tc, поэтому координационная сфера должна быть заполнена с помощью дополнительных солигандов. В качестве солигандов могут использоваться: трифенилфосфинмоносульфонат, дисульфонат и трисульфонат, никотиновая кислота, глюкаровая кислота, глюкамин, маннит, глюкогептоновая кислота, пиридиндикарбоновая кислота, ЭДДА и трицин [20, 21]. Важно отметить, что солиганды могут по-разному влиять на стабильность, гидрофильность и фармакокинетику получаемых ^{99m}Tc-соединений [22].

Таблица 1

РФЛП с ^{99m}Tc на основе агонистов соматостатиновых рецепторов

^{99m}Tc-labeled radiopharmaceuticals based on somatostatin receptors agonists

Препарат	Тест-система и опухолевая модель	Накопление в опухоли	Накопление в почках	Накопление в критических органах и тканях	Опухоль/кровь	Опухоль/мышца
^{99m}Tc-demotate 1 [17]	Мыши Swiss-nu/nu с опухолью AR42J	~25 и ~20 %/г в сроки 1 и 4 ч	~10 и ~5 %/г в сроки 1 и 4 ч	ПЖ: ~50 и ~25 %/г в сроки 1 и 4 ч. Надпочечники: ~30 и ~20 %/г в сроки 1 и 4 ч. Желудок: ~35 и ~23 %/г в сроки 1 и 4 ч	~60 и ~110 в сроки 1 и 4 ч	~225 и ~325 в сроки 1 и 4 ч
^{99m}Tc-demotate 2 [19]	Крысы Lewis с опухолью CA20948	2,52 ± 0,03 %/г, 2,86 ± 0,45 %/г и 0,61 ± 0,20 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	2,97 ± 0,23 %/г, 3,67 ± 0,16 %/г и 1,81 ± 0,07 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 8,43 ± 0,19 %/г, 8,60 ± 1,25 %/г и 1,15 ± 0,20 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Надпочечники: 2,28 ± 0,23 %/г, 2,12 ± 0,12 %/г и 0,62 ± 0,09 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Гипофиз: 1,30 ± 0,02 %/г, 2,28 ± 1,11 %/г и 0,79 ± 0,01 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	19,4, 286 и 610 в сроки 1, 4 и 24 ч	126, 286 и 610 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-demotide [43]	Крысы Lewis с опухолью CA20948	2,20 ± 1,11 %/г и 1,40 ± 0,96 %/г в сроки 1 и 4 ч	3,99 ± 0,49 %/г и 2,55 ± 0,36 %/г в сроки 1 и 4 ч	ПЖ: 24,01 ± 2,28 %/г и 13,34 ± 1,20 %/г в сроки 1 и 4 ч. Надпочечники: 86,35 ± 1,91 %/г и 76,64 ± 5,62 %/г в сроки 1 и 4 ч.	6,90 и 46,70 в сроки 1 и 4 ч	37 и 140 в сроки 1 и 4 ч
^{99m}Tc-HYNIC-His^3-октреотат [40]	Крысы Lewis с глиомой C6	0,91 ± 0,23 %/г и 1,27 ± 0,15 %/г в сроки 10 и 45 мин	2,86 ± 0,17 %/г и 1,71 ± 0,11 %/г в сроки 10 и 45 мин	ПЖ: 2,71 ± 0,33 %/г и 1,71 ± 0,03 %/г в сроки 10 и 45 мин. Легкие: 3,01 ± 0,21 %/г и 1,22 ± 0,18 %/г в сроки 10 и 45 мин. Сердце: 1,8 ± 0,43 %/г и 1,2 ± 0,23 %/г в сроки 10 и 45 мин	0,73 и 1,74 в сроки 10 и 45 мин	4,81 и 8,47 в сроки 10 и 45 мин
^{99m}Tc-HYNIC-Ser^3-октреотат (^{99m}Tc-HYNIC-SATE) [41]	Крысы Sprague-Dawley с глиомой C6	~1,9, ~0,5 и ~0,15 %/г в сроки 15 мин, 1 и 2 ч	~4,8, ~2,4 и ~1,0 %/г в сроки 15 мин, 1 и 2 ч	ПЖ: ~2,0, 1,8 и ~0,4 %/г в сроки 15 мин, 1 и 2 ч	~2,4, ~1,0 и ~3,0 в сроки 15 мин, 1 и 2 ч	~6,3, ~5,0 и ~3,0 в сроки 15 мин, 1 и 2 ч
^{99m}Tc-HYNIC-TOC [44]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	3,50 ± 0,60 %/г в срок 4 ч	1,99 ± 0,45 %/г в срок 4 ч	ПЖ: 1,86 ± 0,20 %/г в срок 4 ч. Гипофиз: 4,32 ± 0,98 %/г в срок 4 ч. Надпочечники: 3,42 ± 0,60 %/г в срок 4 ч	87,5 в срок 4 ч	–
^{99m}Tc-HYNIC-TATE [44]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	3,72 ± 0,75 %/г в срок 4 ч	1,81 ± 0,20 %/г в срок 4 ч	ПЖ: 1,58 ± 0,18 %/г в срок 4 ч. Гипофиз: 4,14 ± 1,01 %/г в срок 4 ч	186 в срок 4 ч	–
^{99m}Tc-HYNIC-TOC [45]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	3,85 ± 1,0 %/г в срок 1 ч	2,08 ± 0,05 %/г в срок 1 ч	ПЖ: 5,14 ± 1,46 %/г в срок 1 ч. Надпочечники: 3,58 ± 0,61 %/г в срок 1 ч.	77,0 в срок 1 ч	–
^{99m}Tc-HYNIC-TATE [45]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	5,01 ± 0,81 %/г и 3,99 ± 0,58 %/г в сроки 1 и 4 ч	4,88 ± 0,38 %/г и 1,60 ± 0,20 %/г в сроки 1 и 4 ч	ПЖ: 10,71 ± 1,10 %/г и 9,01 ± 0,86 %/г в сроки 1 и 4 ч. Надпочечники: 5,50 ± 1,00 %/г и 1,79 ± 0,36 %/г в сроки 1 и 4 ч.	23,9 и 44,3 в сроки 1 и 4 ч	–
^{99m}Tc-HYNIC-NATE [42]	Крысы Lewis с опухолью ПЖ AR4-2J	1,64 ± 0,43 %/г и 1,33 ± 0,23 %/г в сроки 1 и 4 ч	2,95 ± 0,56 %/г и 2,13 ± 0,20 %/г в сроки 1 и 4 ч	ПЖ: 4,73 ± 0,85 %/г и 3,66 ± 0,40 %/г в сроки 1 и 4 ч. Гипофиз: 2,23 ± 0,52 %/г и 1,95 ± 0,35 %/г в сроки 1 и 4 ч.	8,6 и 19 в сроки 1 и 4 ч	–
^{99m}Tc-HYNIC-TOC$_2$ [46]	Мыши Nude с опухолью ПЖ AR4-2J	13,31 ± 3,14 %/г и 12,05 ± 2,92 %/г в сроки 1 и 4 ч	94,40 ± 6,51 %/г в срок 1 ч	–	–	–
^{99m}Tc-HYNIC-TOC [47]	Крысы Sprague-Dawley с глиомой C6	1,25 ± 0,01 %/г, 1,05 ± 0,02 %/г и 0,87 ± 0,03 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	3,72 ± 0,21 %/г, 3,30 ± 0,17 %/г и 2,70 ± 0,13 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	ПЖ: 1,79 ± 0,03 %/г, 1,11 ± 0,06 %/г и 0,69 ± 0,04 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	1,7, 2,1 и 2,5 в сроки 0,5, 1 и 2 ч	5,0, 5,5 и 7,9 в сроки 0,5, 1 и 2 ч
^{99m}Tc-DOMA-AATE [47]	Крысы Sprague-Dawley с глиомой C6	1,65 ± 0,01 %/г, 1,48 ± 0,02 %/г и 1,12 ± 0,03 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	3,88 ± 0,21 %/г, 3,17 ± 0,17 %/г и 1,40 ± 0,13 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	ПЖ: 4,20 ± 0,03 %/г, 2,91 ± 0,06 %/г и 1,22 ± 0,04 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч. Тонкая кишка: 1,46 ± 0,05 %/г, 1,85 ± 0,21 %/г и 0,70 ± 0,05 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	1,9, 6,7 и 7,5 в сроки 0,5, 1 и 2 ч	10,3, 11,4 и 12,4 в сроки 0,5, 1 и 2 ч
^{99m}Tc-DOMA-PATE [47]	Крысы Sprague-Dawley с глиомой C6	1,52 ± 0,01 %/г, 1,33 ± 0,02 %/г и 0,92 ± 0,03 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	3,95 ± 0,21 %/г, 3,10 ± 0,17 %/г и 2,10 ± 0,13 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	ПЖ: 3,49 ± 0,03 %/г, 2,75 ± 0,06 %/г и 1,10 ± 0,04 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч. Тонкая кишка: 1,60 ± 0,05 %/г, 2,05 ± 0,21 %/г и 0,82 ± 0,05 %/г в сроки 0,5, 1 и 2 ч	1,9, 3,8 и 4,0 в сроки 0,5, 1 и 2 ч	7,6, 9,5 и 9,2 в сроки 0,5, 1 и 2 ч

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа

В настоящее время в некоторых странах Европы, в том числе и России (РЗН 2014/1389 от 19.04.2019), зарегистрирован набор Тектротид (Tektrotyd®, Polatom, Польша), предназначенный для приготовления РФЛП ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC. Полученный раствор ^{99m}Tc-Тектротид предназначен для использования у взрослых в качестве вспомогательного средства при диагностике и лечении НЭО с вовлечением ССТр, помогая выявлению их локализации [23]. В состав набора входят два флакона, каждый из которых содержит лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. Состав каждого флакона представлен в табл. 2.

Таблица 2

Состав набора Тектротид

Tektrotide kit composition

Флакон I Активное вещество:	**Флакон II** Вспомогательные вещества:
HYNIC-[D-Phe^1, Tyr^3-октреотид] трифторацетат – 20 мкг	ЭДДА
Вспомогательные вещества:	$Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$
$SnCl_2 \cdot 2H_2O$	NaOH
Трицин	NaOH или HCl для регулирования pH
Маннитол	Азот (защитный газ)
NaOH или HCl для регулирования pH	
Азот (защитный газ)	

После создания радиоактивной метки ^{99m}Tc-Тектротид вводится пациентам внутривенно (370–740 МБк на одну инъекцию), после чего получают изображения в течение 1–2 и 4 ч после введения. Это необходимо для того, чтобы избежать ложноположительных результатов сканирования вследствие высокой вероятности физиологического накопления РФЛП в органах ЖКТ. Согласно данным, представленным в инструкции, ^{99m}Tc-Тектротид быстро выводится из крови, и уже через 10 мин наблюдается его накопление в ССТр-позитивных органах (опухоли, печень, селезенка, почки) [23]. Максимальные значения отношений опухоль/фон отмечаются через 4 после введения РФЛП.

К настоящему времени уже накоплен определенный опыт клинического применения ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (^{99m}Tc-Тектротид) для диагностики НЭО различных локализаций [24–32]. ^{99m}Tc-Тектротид представляет собой полезный РФЛП для визуализации опухолевых очагов, экспрессирующих ССТр, с более высокой чувствительностью и качеством визуализации, а также более низким уровнем облучения для пациентов по сравнению с ^{111}In-DTPA-октреотидом [32, 33]. В ряде исследований также сообщалось о более высокой эффективности ОФЭКТ-диагностики с ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC по сравнению с ^{131}I-MIBG [34]. В то же время ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Тектротидом уступает в диагностической точности ПЭТ с аналогами ССТ, меченными ^{68}Ga, при визуализации опухолевых очагов в поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте и скелете, но демонстрирует схожие результаты при визуализации поражений легких, лимфатических узлов и печени [26].

HYNIC также используется для маркировки технецием-99m [Tyr^3]-октреотата (TATE). ^{99m}Tc-HYNIC-TATE демонстрирует высокое качество изображения и является альтернативой ^{111}In-DTPA-октреотиду для визуализации НЭО различных локализаций [35, 36]. Сообщается, что ^{99m}Tc-HYNIC-TATE имеет преимущество в обнаружении лимфатических узлов и метастазов в печени по сравнению с ^{111}In-DTPA-октреотидом [37].

Одним из подходов, способствующем более широкому распространению конъюгатов на основе аналогов ССТ с ^{99m}Tc, является разработка лиофилизированных наборов реагентов с большим сроком годности, на основе которых в медицинских учреждениях изготавливают РФЛП путем смешивания с элюатом технеция-99m. Так, в Индии были разработаны лиофилизированные наборы реагентов для приготовления ^{99m}Tc-HYNIC-TOC и ^{99m}Tc-HYNIC-TATE [38, 39]. Причем, в отличие от Тектротида, разработанные наборы содержат все реагенты в одном флаконе, которого хватает для приготовления 4–5 доз для пациентов (555 МБк/пациент) ^{99m}Tc-HYNIC-TOC или 3 доз (740 МБк/пациент) ^{99m}Tc-HYNIC-TATE. Разработанные наборы обеспечивали высокий выход РФЛП (> 95 %) с ^{99m}Tc без необходимости дополнительной очистки. Клинические исследования, проведенные с ^{99m}Tc-HYNIC-TOC и ^{99m}Tc-HYNIC-TATE, изготовленными с использованием набора, показали возможность визуализации НЭО [38, 39].

В попытках оптимизировать фармакокинетику радиоконъюгатов с ^{99m}Tc были разработаны HYNIC-производные октреотата с заменой аминокислоты в позиции 3 с Tyr^3 на His^3 [40], Ser^3 [41], нафтилаланин Nal^3 [42]. Результаты биораспределения полученных радиолигандов суммированы в табл. 1.

Dong C. et al [46] разработали конъюгат димера [Tyr^3]-октреотида, (HYNIC-TOC$_2$). ^{99m}Tc-HYNIC-TOC$_2$ был получен с использованием трицина и ЭДДА в качестве солигандов. В экспериментах *in vitro* HYNIC-TOC$_2$ продемонстрировал значительно более высокую аффинность связывания с ССТр2 (IC50 = 0,74 ± 0,19 нМ) по сравнению с HYNIC-TOC (IC50 = 3,74 ± 0,82 нМ). Более того, ^{99m}Tc-HYNIC-TOC$_2$ продемонстрировал повышенное накопление в опухоли по сравнению с ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (табл. 1). Следует также отметить, что высокий уровень накопления ^{99m}Tc-HYNIC-TOC$_2$ в почках (94, 40 ± 6,51 %/г в срок 1 ч после введения) был существенно снижен (до 30,99 ± 5,05 %/г в срок 1 ч) предварительной инъекцией L-лизина; при этом накопление ^{99m}Tc-HYNIC-TOC$_2$ опухолью снизилось незначительно.

В работе [47] сообщается о синтезе двух новых производных октреотида с макроциклическим хелатором DOMA (1, 4, 7-три-трет-бутоксикарбонил-10-(карбоксиметил)-1, 4, 7, 10-тетраазоциклододекан-1-ил-моноацетат) – DOMA-Asn3-октреотат (DOMA-AATE) и DOMA-Pro3-октреотат (DOMA-PATE). Биораспределение ^{99m}Tc-DOMA-AATE и ^{99m}Tc-DOMA-PATE в опухоли С6 у крыс показало высокое рецептор-опосредованное накопление в опухоли, а также в тканях с высоким содержанием ССТр2 (табл. 1). Большая часть радиоактивности быстро выводилась из организма через почки с мочой [47].

РФЛП на основе антагонистов соматостатиновых рецепторов и технеция-99m

Новым классом специфичных для ССТр соединений являются антагонисты – соединения, которые взаимодействуют с ССТр (преимущественно ССТр2) и блокируют или снижают их активность. В отличие от агонистов ССТр, в химической структуре антагонистов первая аминокислота представлена L-изомером, а Cys^2 – D-изомером [10]. С фармакологической точки зрения биологические и молекулярные механизмы, отвечающие за эффективность связывания агонистов и антагонистов с ССТр, совершенно различны. Агонисты после связывания с рецептором ССТр интернализуются в клетку как комплекс лиганд-рецептор. В то же время антагонисты способны эффективно связываться с ССТр

без дальнейшей интернализации и накапливаться в опухолевых клетках в больших количествах (в 3,8–21,8 раз выше) по сравнению с агонистами [48]. Такое высокое и длительное поглощение опухолью, по-видимому, является следствием большего количества целевых участков связывания для антагонистов и более медленной диссоциации по сравнению с агонистами. Существует предположение о возможности повторного связывания лиганда с ССТр, однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят подтвердить или опровергнуть данную гипотезу [10].

Первый меченный ^{99m}Tc антагонист ССТр2 (^{99m}TcL-sst2-ANT) (табл. 3) был получен с использованием трикарбонильного комплекса *fac*-[^{99m}Tc][Tc(CO)$_3$]$^+$ [49]. Недостатком использования трикарбонильных соединений для мечения пептидов является необходимость этапа дополнительной очистки конечного продукта. В целом ^{99m}TcL-sst2-ANT имел неблагоприятный фармакокинетический профиль. Накопление ^{99m}TcL-sst2-ANT в опухоли увеличивалось с 2,3 %/г через 1 ч до 3,2 %/г через 4 ч, снижаясь до 1,2 %/г за 24 ч. При этом отмечалось высокое накопление почками (10–56 %/г) и печенью (27–79 %/г), которое сохранялось в течение всего эксперимента (табл. 4) [49].

Таблица 3

Основные антагонисты соматостиновых рецепторов

Main somatostatin receptors antagonists

Антагонист	Пептидная последовательность
sst2-ANT	p-NO$_2$-Phe^1-cyclo(D-Cys^2-Tyr^3-D-Trp^4-Lys^5-Thr^6-Cys^7) D-Tyr^8-NH$_2$
SS01	4-Cl-Phe^1-cyclo(D-Cys^2-Tyr^3-D-Trp^4-Lys^5-Thr^6-Cys^7) D-Tyr^8-NH$_2$
JR11	p-Cl-Phe^1-cyclo(D-Cys^2-Aph^3(Hor)-D-Aph^4(Cbm)-Lys^5-Thr^6-Cys^7)D-Tyr^8-NH$_2$
LM3	p-Cl-Phe^1-cyclo(D-Cys^2-Tyr^3-D-Aph^4(Cbm)-Lys^5-Thr^6-Cys^7)D-Tyr^8-NH$_2$

Та же группа ученых сообщила о разработке препарата на основе того же антагониста ССТр2 (sst2-ANT), конъюгированного с другим бифункциональным хелатором [N,S,O] и помеченное ^{99m}Tc с помощью трикарбонильного комплекса *fac*-[^{99m}Tc][Tc(CO)$_3$]$^+$ [50]. Однако и этот препарат в исследованиях *in vivo* не продемонстрировал оптимальных фармакокинетических свойств, накапливаясь в опухоли посредством пассивной диффузии, а не специфического связывания с ССТр2.

Позднее была предпринята попытка увеличить сродство к рецепторам ССТр2 меченных ^{99m}Tc антагонистов с хелатором HYNIC путем введения в структуру конъюгата различных линкеров (спейсеров) [51]. Для этого были выбраны два антагониста ССТр2, SS01 и JR11, которые были конъюгированы с хелаторами HYNIC и N4, а также с различными линкерами (или без них) (табл. 3). Действительно, введение спейсеров привело к увеличению доли связанных с поверхностью клеток радиоконъюгатов как на основе SS01, так и JR11. В экспериментах *in vivo* было установлено, что конъюгаты с HYNIC (^{99m}Tc-HYNIC-Ahx-SS01 и ^{99m}Tc-HYNIC-Ahx-JR11) быстрее выводились из опухоли и внутренних органов, что обеспечило аналогичные или более высокие отношения опухоль/фон для данных соединений по сравнению с ^{99m}Tc-N$_4$-SS01 и ^{99m}Tc-N$_4$-JR11 (табл. 4) [51].

В рамках международного проекта ERA-PerMED было проведено сравнение двух меченных ^{99m}Tc антагонистов ССТр2, ^{99m}Tc-TECANT-1 и ^{99m}Tc-TECANT-2, с целью дальнейшего применения оптимального соединения в клинической практике [52]. TECANT-1 и TECANT-2 представляют собой конъюгаты хелатора N4 с антагонистами ССТр2 LM3 и SS01 соответственно (табл. 3). ^{99m}Tc-TECANT-1 показал значительно более высокое рецептор-специфичное связывание, чем ^{99m}Tc-TECANT-2 (50,7 ± 1,7 % против 36,9 ± 8,5 % через 4 ч соответственно, $p < 0{,}001$). При этом *in vivo* накопление в опухоли ^{99m}Tc-TECANT-1 и ^{99m}Tc-TECANT-2 было практически идентичным, однако наблюдались различия в накоплении препаратов почками: содержание ^{99m}Tc-TECANT-2 в почках было в 1,4–2,7 раза выше по сравнению с ^{99m}Tc-TECANT-1 (табл. 4). Расчетные поглощенные дозы облучения человека для обоих препаратов составили приблизительно 6 мкЗв/МБк. При проведении ОФЭКТ/КТ исследований на животных наилучший контраст опухоль/фон был продемонстрирован с ^{99m}Tc-TECANT-1 через 4 ч после инъекции [52].

Доклинические исследования токсичности химического предшественника TECANT-1, проведенные на аутбредных мышах CD-1 при его однократном введении, не выявили значимых токсических эффектов по данным клинико-лабораторных и патоморфологических исследований [53].

Первые результаты I фазы клинического исследования (EudraCT №: 2019-003379-20) с участием 10 пациентов с прогрессирующими НЭО также не обнаружили никаких побочных эффектов, связанных с введением ^{99m}Tc-TECANT-1. Накопление РФЛП в опухоли визуализировалось уже через 5 мин после введения и сохранялось в течение 24 ч. Была показана возможность визуализации опухолевых поражений, причем соотношения опухоль/фон в большинстве случаев превосходили таковые для меченных ^{68}Ga агонистов ССТр [54, 55].

Так, большинство разработанных в последние годы радиолигандов на основе антагонистов ССТр2 и ^{99m}Tc, несмотря на свою неспособность к интернализации в клетки-мишени, распознают и прочно взаимодействуют с большим количеством ССТр2 на клеточной поверхности опухолевых клеток (включающих как активные, так и неактивные формы рецептора). В результате эти радиоконъюгаты демонстрируют высокое накопление и длительное удержание опухолью в сочетании с быстрым выведением активности из большинства органов и тканей (фон), что приводит к превосходному соотношению опухоль/фон и высокой диагностической эффективности РФЛП.

Заключение

Клиническое ведение пациентов с НЭО существенно изменилось благодаря внедрению радиолигандов на основе аналогов соматостатина в качестве важнейшего инструмента диагностики и терапии этой группы новообразований. Высокий уровень экспрессии ССТр большинством НЭО и отсутствие их экспрессии в большинстве нормальных (неопухолевых) тканей обеспечивают молекулярную основу для диагностики НЭО с помощью аналогов ССТ, меченных радиоактивными нуклидами.

Использование радиомеченых пептидов в качестве лигандов к ССТр для визуализации первичной опухоли и ее метастазов стало неотъемлемой частью ядерной медицины за последние 20 лет. Первым радиофармпрепаратом для этих целей стал ^{111}In-DTPA-октреотид (Октреоскан®). Вместе с тем, создание радиоконъюгатов на основе аналогов ССТ и гамма-излучающего радионуклида технеция-99m для соматостатин-рецепторной сцинтиграфии привело к повышению чувствительности опухолевой визуализации, значительному улучшению качества ОФЭКТ-изображений и снижению лучевой нагрузки (значений поглощенных доз внутреннего облучения) для обследуемого пациента. С другой стороны, ши-

Таблица 4

РФЛП с ^{99m}Tc на основе антагонистов соматостатиновых рецепторов

^{99m}Tc-labeled radiopharmaceuticals based on somatostatin receptors antagonists

Препарат	Тест-система и опухолевая модель	Накопление в опухоли	Накопление в почках	Накопление в критических органах и тканях	Опухоль/кровь	Опухоль/мышца
^{99m}Tc-sst2-ANT [49]	Мыши ICR SCID с опухолью ПЖ AR42J	2,3 ± 0,7 %/г, 3,2 ± 0,6 %/г и 1,2 ± 0,2 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	55 ± 16 %/г, 56 ± 10 %/г и 10 ± 2 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	Печень: 60 ± 13 %/г, 79 ± 8 %/г и 27 ± 7 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 10 ± 7 %/г, 5 ± 2 %/г и 2 ± 1 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Тонкая кишка: 8 ± 3 %/г, 12 ± 4 %/г и 2,6 ± 0,4 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	0,7, 1,6 и 2,4 в сроки 1, 4 и 24 ч	10,5, 21,3 и 17,1 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-NSO-sst2-ANT [50]	Мыши ICR SCID с опухолью ПЖ AR42J	4,9 ± 0,6 %/г и 1,6 ± 0,3 %/г в сроки 1 и 4 ч	10,8 ± 0,6 %/г и 6,0 ± 0,5 %/г в сроки 1 и 4 ч	Печень: 22 ± 3 %/г и 13 ± 3 %/г в сроки 1 и 4 ч. Тонкая кишка: 31 ± 2 %/г и 7 ± 1 %/г в сроки 1 и 4 ч. Легкие: 4,4 ± 0,2 %/г и 1,6 ± 0,5 %/г в сроки 1 и 4 ч.	3,5 и 1,6 в сроки 1 и 4 ч	37,7 и 40,0 в сроки 1 и 4 ч
^{99m}Tc-NOTA-sst2-ANT [11]	Мыши ICR SCID с опухолью ПЖ AR42J	16,70 ± 3,32 %/г, 4,84 ± 1,02 %/г и 0,25 ± 0,04 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	22,50 ± 4,57 %/г, 8,29 ± 1,59 %/г и 1,91 ± 0,24 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	Тонкая кишка: 12,94 ± 2,24 %/г, 3,19 ± 2,23 %/г и 0,10 ± 0,03 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Легкие: 5,41 ± 1,38 %/г, 0,95 ± 0,17 %/г и 0,18 ± 0,02 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Печень: 4,07 ± 0,82 %/г, 1,80 ± 0,41 %/г и 0,74 ± 0,11 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч.	11,68, 25,47 и 8,33 в сроки 1, 4 и 24 ч	45,14, 96,80 и 25,00 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-NODAGA-sst2-ANT [11]	Мыши ICR SCID с опухолью ПЖ AR42J	2,78 ± 0,27 %/г, 0,57 ± 0,18 %/г и 0,11 ± 0,03 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	21,10 ± 1,81 %/г, 13,84 ± 6,13 %/г и 1,46 ± 0,50 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	Тонкая кишка: 5,78 ± 1,17 %/г, 0,40 ± 0,13 %/г и 0,06 ± 0,03 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч. Печень: 1,15 ± 0,22 %/г, 0,29 ± 0,04 %/г и 0,16 ± 0,04 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч.	2,28, 6,33 и 5,50 в сроки 1, 4 и 24 ч	13,24, 28,5 и 11,00 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-N_4-SS01 [56]	Мыши nude с опухолью HEK293-rsst2	47,14 ± 7,23 %/г, 47,24 ± 7,96 %/г и 32,51 ± 0,78 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	49,82 ± 4,31 %/г, 25,56 ± 1,01 %/г и 6,31 ± 1,82 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 15,58 ± 0,82 %/г, 1,16 ± 0,86 %/г и 0,31 ± 0,11 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 15,93 ± 2,69 %/г, 2,03 ± 0,14 %/г и 0,54 ± 0,10 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 11,13 ± 2,98 %/г, 1,99 ± 0,39 %/г и 0,62 ± 0,14 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	25,5, 218,1 и 981,3 в сроки 1, 4 и 24 ч	73,6, 382,1 и 616,7 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-N_4-SS01 [51]	Мыши nude-Fox1nu/Fox1+ с опухолью HEK-SST2	19,12 ± 4,47 %/г, 28,41 ± 4,84 %/г и 10,98 ± 4,69 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	43,63 ± 11,37 %/г, 25,85 ± 5,23 %/г и 3,42 ± 1,44 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 16,37 ± 4,53 %/г, 1,96 ± 0,58 %/г и 0,12 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 17,00 ± 5,75 %/г, 2,52 ± 0,53 %/г и 0,30 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 14,60 ± 4,89 %/г, 2,17 ± 0,39 %/г и 0,45 ± 0,08 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	11, 124 и 366 в сроки 1, 4 и 24 ч	28, 189 и 183 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-HYNIC-Ahx-SS01 [51]	Мыши nude-Fox1nu/Fox1+ с опухолью HEK-SST2	14,94 ± 5,15 %/г, 12,82 ± 3,09 %/г и 3,82 ± 0,83 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	9,47 ± 1,74 %/г, 5,60 ± 0,47 %/г и 1,15 ± 0,15 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 4,19 ± 1,08 %/г, 0,27 ± 0,08 %/г и 0,03 ± 0,003 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 2,69 ± 0,39 %/г, 0,59 ± 0,16 %/г и 0,09 ± 0,02 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	18, 128 и 382 в сроки 1, 4 и 24 ч	62, 256 и 382 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-N4-JR11 [51]	Мыши nude-Fox1nu/Fox1+ с опухолью HEK-SST2	16,41 ± 2,87 %/г, 19,07 ± 1,83 %/г и 12,29 ± 1,59 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	12,76 ± 1,98 %/г, 9,70 ± 0,85 %/г и 2,23 ± 0,28 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 29,14 ± 4,22 %/г, 8,47 ± 1,92 %/г и 0,60 ± 0,04 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 29,32 ± 5,04 %/г, 8,70 ± 0,80 %/г и 1,12 ± 0,35 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 8,99 ± 3,41 %/г, 2,02 ± 0,87 %/г и 0,27 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Надпочечники: 5,49 ± 1,22 %/г, 2,36 ± 0,60 %/г и 0,31 ± 0,02 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	19, 95 и 614 в сроки 1, 4 и 24 ч	6,8, 212 и 307 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-HYNIC-Ahx-JR11 [51]	Мыши nude-Fox1nu/Fox1+ с опухолью HEK-SST2	14,22 ± 1,25 %/г, 13,49 ± 2,07 %/г и 5,83 ± 0,43 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	7,49 ± 1,21 %/г, 5,26 ± 0,71 %/г и 2,14 ± 0,11 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 11,71 ± 2,62 %/г, 1,64 ± 0,77 %/г и 0,15 ± 0,02 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 8,06 ± 0,84 %/г, 1,51 ± 0,57 %/г и 0,29 ± 0,03 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 5,66 ± 0,68 %/г, 0,58 ± 0,27 %/г и 0,20 ± 0,08 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	19, 112 и 292 в сроки 1, 4 и 24 ч	68, 225 и 194 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-N_4-SS01 TECANT-2 [52]	Мыши nude-Fox1nu/Fox1+ с опухолью HEK-SST2	19,12 ± 4,47 %/г, 28,41 ± 4,84 %/г и 10,98 ± 4,69 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	43,63 ± 11,37 %/г, 25,85 ± 5,23 %/г и 3,42 ± 1,44 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 16,37 ± 4,53 %/г, 1,96 ± 0,58 %/г и 0,12 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 14,60 ± 4,89 %/г, 2,17 ± 0,39 %/г и 0,45 ± 0,08 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 17,00 ± 5,75 %/г, 2,52 ± 0,53 %/г и 0,30 ± 0,05 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Гипофиз: 4,74 ± 1,50 %/г, 1,21 ± 0,86 %/г и 2,12 ± 1,36 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	10,6, 123,5 и 366 в сроки 1, 4 и 24 ч	27,7, 189,4 и 183 в сроки 1, 4 и 24 ч
^{99m}Tc-N_4-LM3 TECANT-1 [52]	Мыши nude-Fox1nu/Fox1+ с опухолью HEK-SST2	21,03 ± 3,92 %/г, 26,01 ± 1,33 %/г и 19,02 ± 2,00 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	16,31 ± 1,83 %/г, 12,63 ± 2,54 %/г и 2,42 ± 0,20 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	ПЖ: 47,84 ± 7,86 %/г, 16,91 ± 3,97 %/г и 1,08 ± 0,19 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Желудок: 36,55 ± 7,89 %/г, 13,60 ± 3,86 %/г и 1,42 ± 0,27 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Гипофиз: 9,71 ± 2,81 %/г, 6,66 ± 3,67 %/г и 4,35 ± 2,87 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч Легкие: 8,94 ± 3,92 %/г, 3,07 ± 1,16 %/г и 0,26 ± 0,04 %/г в сроки 1, 4 и 24 ч	26,6, 113,1 и 634 в сроки 1, 4 и 24 ч	91,4, 216,8 и 380,4 в сроки 1, 4 и 24 ч

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа

рокая доступность ^{99m}Tc, получаемого из коммерчески доступного генератора ^{99}Mo/^{99m}Tc, имеет большое значение для рутинного клинического применения РФЛП на основе аналогов соматостатина с ^{99m}Tc. Кроме того, существенные улучшения ОФЭКТ-сканеров, способных обеспечить пространственное разрешение, близкое к разрешению ПЭТ, также способствуют возрождению интереса к радиолигандам, меченным ^{99m}Tc.

Важно отметить, что в ряде стран предпринимаются успешные попытки создания лиофилизированных наборов реагентов для изготовления РФЛП с ^{99m}Tc непосредственно в медицинских учреждениях. Доступность таких наборов приведет к росту клинического использования радиолигандов на основе аналогов соматостатина, меченных ^{99m}Tc, и эффективности персонализированной диагностики и лечения НЭО.

Некоторое время назад считалось, что интернализация комплекса ССТр-специфичным радиолигандом и его удержание внутри опухолевых клеток, имеет решающее значение для эффективной визуализации или терапии НЭО, поэтому для разработки РФЛП использовались преимущественно агонисты ССТр. Недавно было показано, что антагонисты ССТр распознают больше участков связывания на мембране опухолевых клеток без последующей интернализации и, следовательно, обеспечивают улучшенную диагностическую эффективность НЭО, особенно в тех случаях, когда плотность ССТр низкая. Именно разработке РФЛП на основе антагонистов ССТр с ^{99m}Tc посвящена бóльшая часть публикаций за последние годы.

Таким образом, разработка РФЛП на основе конъюгатов аналогов соматостатина и технеция-99m с улучшенным фармакокинетическим профилем и аффинностью в отношении ССТр, остается актуальным направлением ядерной медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Панкратова Е.А., Шпрах З.С. Рецепторы к соматостатину: локализация и методы визуализации (обзор литературы) // Российский биотерапевтический журнал. 2022. Т. 21. №1. С. 10–20. [Pankratova Ye.A., Shprakh Z.S. Somatostatin Receptors: Localization and Imagining Methods (Review). *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy. 2022;21;1:10-20 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784- 2022-21-1-10-20.
2. Milewska-Kranc A., Cwikla J.B., Kolasinska-Cwikla A. The Role of Receptor-Ligand Interaction in Somatostatin Signaling Pathways: Implications for Neuroendocrine Tumors. Cancers (Basel). 2023;16;1:116. doi: 10.3390/cancers16010116.
3. Nock BA., Kanellopoulos P., Joosten L., Mansi R., Maina T. Peptide Radioligands in Cancer Theranostics: Agonists and Antagonists. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16;5:674. doi: 10.3390/ph16050674.
4. Levine R., Krenning E.P. Clinical History of the Theranostic Radionuclide Approach to Neuroendocrine Tumors and other Types of Cancer: Historical Review Based on an Interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine. J. Nucl. Med. 2017;58;S2:3S-9S. doi: 10.2967/jnumed.116.186502.
5. Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Breeman W.A., Kooij P.P., Oei H.Y., van Hagen M., Postema P.T., de Jong M., Reubi J.C., Visser T.J., Reijs A.E.M., Hofland L.J., Koper J.W., Lamberts S.W.J. Somatostatin Receptor Scintigraphy with [^{111}In-DTPA-D-Phe1]- and [^{123}I-Tyr3]-Octreotide: the Rotterdam Experience with more than 1000 Patients. Eur J Nucl Med. 1993;20;8:716–731. doi: 10.2967/jnumed.116.186502.
6. Слащук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Баранова О.Д., Трухин А.А., Сирота Я.И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc-тектротидом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65. №2. С. 44-49. [Slashchuk K.Yu., Rumyantsev P.O., Degtyarev M.V., Serzhenko S.S., Baranova O.D., Trukhin A.A., Sirota Ya.I. Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with ^{99m}Tc-Tektrotyd. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;2:44-9 (In Russ.)]. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49.
7. Рабинович Э.З., Савченко А.Ю., Сухов В.Ю., Перелыгин В.В. Аспекты проблемы проведении клинических исследований современных таргетных радиофармацевтических препаратов // Формулы Фармации. 2022. № 4(3). С. 27-42. [Rabinovich E.Z., Savchenko A.Yu., Sukhov V.Yu., Perelygin V.V. Aspects of the Problem of Clinical Trials of Modern Targeted Radiopharmaceuticals. *Formuly Farmatsii* = Pharmacy Formulas. 2022;4;3;27-42 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/phf239422.
8. Boschi A., Uccelli L., Martini P. A Picture of Modern Tc-99m Radiopharmaceuticals: Production, Chemistry, and Applications in Molecular Imaging. Appl Sci. 2019;9;12:2526. https://doi.org/10.3390/app9122526.
9. Shi J., Liu S. Clinical Application of ^{99m}Tc-Labeled Peptides for Tumor Imaging: Current Status and Future Directions. iRADIOLOGY. 2024;2;1:17-34. DOI: 10.1002/ird3.55.
10. Eychenne R., Bouvry C., Bourgeois M., Loyer P., Benoist E., Lepareur N. Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy. Molecules. 2020;25:4012. doi: 10.3390/molecules25174012.
11. Makris G., Kuchuk M., Gallazzi F., Jurisson S.S., Smith C.J., Hennkens H.M. Somatostatin Receptor Targeting with Hydrophilic [^{99m}Tc/186Re]Tc/Re-tricarbonyl Nodaga and Nota Complexes. Nucl Med Biol. 2019;71:39-46. https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2019.04.004.
12. Ларькина М.С., Подрезова Е.В., Брагина О.Д., Тагирова Е.А., Чернов В.И., Юсубов М.С., Нестеров Е.А., Скуридин В.С., Кривощеков С.В., Яновская Е.А., Гурто Р.В., Белоусов М.В. Разработка способа получения производного октреотида для диагностики нейроэндокринных опухолей // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. №3. С. 72-80. https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2019-3-72–80. [Lar'kina M.S., Podrezova Ye.V., Bragina O.D., Tagirova Ye.A., Chernov V.I., Yusubov M.S., Nesterov Ye.A., Skuridin V.S., Krivoshchekov S.V., Yanovskaya Ye.A., Gurto R.V., Belousov M.V. Development of a Method for Preparing Octreotide Derivative for Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18;3:72-80 (In Russ.)]. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-72-80.
13. Reubi J.C., Schar J.C., Waser B., Wenger S., Heppeler A., Schmitt J.S., Mäcke H.R. Affinity Profiles for Human Somatostatin Receptor Subtypes SST1–SST5 for Somatostatin Radiotracers Selected for Scintigraphic and Radiotherapeutic Use. Eur J Nucl Med. 2000;27;3:273-82. doi: 10.1007/s002590050034.
14. Virgolini I., Leimer M., Handmaker H., Lastoria S., Bischof C., Muto P., Pangerl T., Gludovacz D., Peck-Radosavljevic M., Lister-James J., Hamilton G., Kaserer K., Valent P., Dean R. Somatostatin Receptor Subtype Specificity and in Vivo Binding of a Novel Tumor Tracer, 99mTc-P829. Cancer Res. 1998;58;9:1850-1859.
15. URL: https://www.rxlist.com/neotect-drug.htm#description. (accessed 15 August 2024).
16. Lebtahi R., Le Cloirec J., Houzard C., Daou D., Sobhani I., Sassolas G., Mignon M., Bourguet P., Le Guludec D. Detection of Neuroendocrine Tumors: ^{99m}Tc-P829 Scintigraphy Compared with 111In-Pentetreotide Scintigraphy. J Nucl Med. 2002;43;7:889-895.
17. Maina T., Nock B., Nikolopoulou A., Sotiriou P., Loudos G., Maintas D., Cordopatis P., Chiotellis E. [^{99m}Tc] Demotate, a New ^{99m}Tc-Based [Tyr3] Octreotate Analogue for the Detection of Somatostatin Receptor-Positive Tumours: Synthesis and Preclinical Results. Eur J Nucl Med Mol Imag. 2002;29;6:742-53. doi: 10.1007/s00259-002-0782-9.
18. Decristoforo C., Maina T., Nock B., Gabriel M., Cordopatis P., Moncayo R. ^{99m}Tc-Demotate 1: First Data in Tumour Patients-Results of a Pilot/Phase I Study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30;9:1211-1219. doi: 10.1007/s00259-003-1225-y.
19. Maina T., Nock B.A., Cordopatis P., Bernard B.F., Breeman W.A.P, van Gameren A., van der Berg R., Reubi J.C., Krenning E.P., de Jong M. [^{99m}Tc] Demotate 2 in the Detection of Sst(2)-Positive Tumours: a Preclinical Comparison with [^{111}In] DOTA-tate. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33(7):831-840. doi: 10.1007/s00259-006-0068-8.
20. Kaihani S., Sadeghzadeh N. Study of the ^{99m}Tc-Labeling Conditions of 6-Hydrazinonicotinamide-Conjugated Peptides from a new Perspective: Introduction to the Term Radio-Stoichiometry. J Labelled Comp Radiopharm. 2020;63;14:582-596. https://doi.org/10.1002/jlcr.3883.
21. Meszaros L., Dose A., Biagini S.C.G., Blower P. Hydrazinonicotinic Acid (HYNIC) – Coordination Chemistry and Applications in Radiopharmaceutical Chemistry. Inorg Chim Acta. 2020;363;6:1059-1069. https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.01.009.
22. Decristoforo C., Melendez-Alafort L., Sosabowski J.K., Mather S.J. ^{99m}Tc-HYNIC-[Tyr3]-Octreotide for Imaging Somatostatin-Receptor-Positive Tumors: Preclinical Evaluation and Comparison with 111In-Octreotide. J Nucl Med. 2000;41;6:1114-1119.
23. URL: https://mdcr.ru/tektrotyd (accessed 16 July 2024).
24. Garai I., Barna S., Nagy G., Forgacs A. Limitations and Pitfalls of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) Scintigraphy. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2016;19;2:93-98. doi: 10.5603/NMR.2016.0019.
25. Trogrlic M., Tezak S. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in Management of Patients with Head and Neck Somatostatin Receptor Positive Tumors. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2016;19;2:74-80. doi: 10.5603/NMR.2016.0016.
26. Briganti V., Cuccurullo V., Berti V., Di Stasio G.D., Linguanti F., Mungai F., Mansi L. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases). Curr Radiopharm. 2020;13;3:166-176. doi: 10.2174/1874471013666191230143610.
27. Artiko V., Afgan A., Petrović J., Radović B., Petrović N., Vlajković M., Šobić-Šaranović D., Obradović V. Evaluation of Neuroendocrine Tumors with ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC TOC. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2016;19;2:99-103. doi: 10.5603/NMR.2016.0020.
28. Sergieva S., Robev B., Dimcheva M., Fakirova A., Hristoskova R. Clinical Application of SPECT-CT with ^{99m}Tc-Tektrotyd in Bronchial and Thymic Neuroendocrine Tumors (NETs). Nucl Med Rev Cent East Eur. 2016;19;2:81-7. doi: 10.5603/NMR.2016.0017.
29. Boutsikou E., Porpodis K., Chatzipavlidou V., Hardavella G., Gerasimou G., Domvri K., Papadopoulos N., Avramidou V., Spyratos D., Kontakiotis T., Zarogoulidis

K. Predictive Value of ^{99m}Tc-hynic-toc Scintigraphy in Lung Neuroendocrine Tumor Diagnosis. Technol. Cancer Res. Treat. 2019;18:15330338119842586. doi: 10.1177/1533033819842586.
30. Gherghe M., Lazăr A.M., Stanciu A.E., Mutuleanu M.D., Sterea M.C., Petroiu C., Gale LN. The New Radiolabeled Peptide ^{99m}TcEDDA/HYNIC-TOC: Is It a Feasible Choice for Diagnosing Gastroenteropancreatic NETs? Cancers (Basel). 2022;14;11:2725. doi: 10.3390/cancers14112725.
31. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Дегтярев М.В., Мокрышева Н.Г. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом в диагностике инсулиномы // Ожирение и метаболизм. 2023. Т.20. №1. С. 43-48. [Yukina M.Yu., Troshina Ye.A., Nuralieva N.F., Degtyarev M.V., Mokrysheva N.G. SPECT/CT with 99mTc-Tectrotide in the Diagnosis of Insulinoma. *Ozhireniye i Metabolism* = Obesity and metabolism. 2023;20(1):43-48. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/omet12977.
32. Moriguchi-Jeckel C.M., Madke R.R., Radaelli G., Viana A., Nabinger P., Fernandes B., Gössling G., Berdichevski E.H., Vilas E., Giacomazi J., Rocha M.S., Borges J.A., Hoffmann E., Greggio S., Venturin G.T., Barris C.H., Zaffaroni F., Werutsky G., da Costa J.C. Clinical Validation and Diagnostic Accuracy of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC Compared to 111In-DTPA-octreotide in Patients with Neuroendocrine Tumours: the LACOG 0214 study. Ecancermedicalscience. 2023;17:1582. doi: 10.3332/ecancer.2023.1582.
33. Liepe K., Becker A. ^{99m}Tc-Hynic-TOC Imaging in the Diagnostic of Neuroendocrine Tumors. World J Nucl Med. 2018;17;3:151-156. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_41_17.
34. Chen L., Li F., Zhuang H., Jing H., Du Y., Zeng Z. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC Scintigraphy Is Superior to ^{131}I-MIBG Imaging in the Evaluation of Extraadrenal Pheochromocytoma. J Nucl Med. 2009;50:397-400. doi: 10.2967/jnumed.108.058693.
35. Hubalewska-Dydejczyk A., Fröss-Baron K., Mikołajczak R., Maecke H.R., Huszno B., Pach D., Sowa-Staszczak A., Janota B., Szybiński P., Kulig J. ^{99m}Tc EDDA/HYNIC Octreotate Scintigraphy, an Efficient Method for the Detection and Staging of Carcinoid Tumors: Results of 3 years' Experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006;33;10:1123-1133. doi: 10.1007/s00259-006-0113-7.
36. Sager S., Kabasakal L., Halac M., Maecke H., Uslu L., Önsel Ç., Kanmaz B. Comparison of ^{99m}Tc-HYNIC-TOC and HYNIC-TATE Octreotide Scintigraphy with FDG PET and ^{99m}Tc-MIBI in Local Recurrent or Distant Metastatic Thyroid Cancers. Clin Nucl Med. 2013;38;5:321-5. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182868062.
37. Deveci E.K., Ocak M., Bozkurt M.F., Türker S., Kabaskal L., Ugur O. The Diagnostic Efficiency of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Octreotate SPECT-CT in Comparison with ^{111}In-Pentetrotide in the Detection of Neuroendocrine Tumours. Mol Imaging Radionucl Ther. 2013;22;3:76-84. doi: 10.4274/Mirt.68552.
38. Korde A., Mallia M., Shinto A., Sarma H.D., Samuel G., Banerjee S. Improved Kit Formulation for Preparation of ^{99m}Tc-HYNIC-TOC: Results of Preliminary Clinical Evaluation in Imaging Patients with Neuroendocrine Tumors. Cancer Biother Radiopharm. 2014;29;9:387-94. doi: 10.1089/cbr.2014.1657.
39. Mukherjee A., Korde A., Shinto A., Sarma H.D., Kamaleswaran K., Dash A. Studies on Batch Formulation of a Freeze Dried Kit for the Preparation of ^{99m}Tc-HYNIC-TATE for Imaging Neuroendocrine Tumors. Appl Radiat Isot. 2019;145:180-186. doi: 10.1016/j.apradiso.2018.12.027.
40. Behera A., Banerjee I., De K., Chattopadhyay S., Misra M. Synthesis, Radiolabelling and Biological Evaluation of new Somatostatin Receptor Positive Tumour Imaging Agent. Amino Acids. 2011. DOI 10.1007/s00726-012-1423-7.
41. De K., Bhowmik A., Behera A., Banerjee I., Ghosh M.K., Misra M. Synthesis, Radiolabeling, and Preclinical Evaluation of a new Octreotide Analog for Somatostatin Receptor-Positive Tumor Scintigraphy. J Pept Sci. 2012;18:720. https://doi.org/10.1002/psc.2458.
42. Gandomkar M., Najafi R., Shafiei M., Mazidi M., Ebrahimi S.E.S. Preclinical Evaluation of [^{99m}Tc/EDDA/tricine/HYNIC0, 1-Nal3, Thr8]-Octreotide as a New Analogue in the Detection of Somatostatin-Receptor-Positive Tumors. Nucl Med Biol. 2007;34;6:651-657. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2007.06.006.
43. Nikolopoulou A., Nock B.A., Maina T. ^{99m}Tc Targeting of Sst_2-Expressing Tumors by Tetraamineoctreotide: First Results in CA20948 Cells and Rat Models. Anticancer Res. 2006;26;1A:363-366.
44. Gandomkar M., Najafi R., Babaei M.H., Shafiei M., Ebrahimi S.E.S. Synthesis, Development and Preclinical Comparison of Two New Peptide Based Freeze-Dried Kit Formulation ^{99m}Tc-EDDA-Tricine-HYNIC-TOC and ^{99m}Tc-EDDA-Tricine-HYNIC-TATE for Somatostatin Receptor Positive Tumor Scintigraphy. DARU. 2006;14;4:183-189.
45. Storch D., Béhé M., Walter M.A., Chen J., Powell P., Mikolajczak R., Mäcke H.R. Evaluation of [^{99m}Tc/EDDA/HYNIC0]Octreotide Derivatives Compared with [^{111}In-DOTA0,Tyr3,Thr8]Octreotide and [111In-DTPA0]Octreotide: Does Tumor or Pancreas Uptake Correlate with the Rate of Internalization? J Nucl Med. 2005;46:1561-1569.
46. Dong C., Zhao H., Yang S., Shi J., Huang J., Cui L., Zhong L., Jin X., Li F., Liu Z., Jia B. ^{99m}Tc-Labeled Dimeric Octreotide Peptide: A Radiotracer with High Tumor Uptake for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Somatostatin Receptor Subtype 2-Positive Tumors. Mol Pharm. 2013;10:2925. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp400040z.
47. De K., Banerjee I., Misra M. Radiolabeled New Somatostatin Analogs Conjugated to DOMA Chelator Used as Targeted Tumor Imaging Agent: Synthesis and Radiobiological Evaluation. Amino Acids. 2015;47:1135-1153. DOI 10.1007/s00726-015-1942-0.
48. Fani M., Mansi R., Nicolas G.P., Wild D. Radiolabeled Somatostatin Analogs – A Continuously Evolving Class of Radiopharmaceuticals. Cancers. 2022;14:1172. doi: 10.3390/cancers14051172.
49. Radford L., Gallazzi F., Watkinson L., Carmack T., Berendzen A., Lewis M.R., Jurisson S.S., Papagiannopoulou D., Hennkens H.M. Synthesis and Evaluation of a ^{99m}Tc Tricarbonyl-Labeled Somatostatin Receptor-Targeting Antagonist Peptide for Imaging of Neuroendocrine Tumors. Nucl Med Biol. 2017;47:4-9. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.12.002.
50. Radford L.L., Papagiannopoulou D., Gallazzi F., Berendzen A., Watkinson L., Carmack T., Lewis M.R., Jurisson S.S., Hennkens H.M. Synthesis and Evaluation of Re/^{99m}Tc(I) Complexes Bearing a Somatostatin Receptor-Targeting Antagonist and Labeled Via a Novel [N,S,O] Clickable Bifunctional Chelating Agent. Bioorg Med Chem. 2019;27;3:492-501. doi: 10.1016/j.bmc.2018.12.028.
51. Gaonkar R.H., Wiesmann F., Pozo L.D., McDougall L., Zanger S., Mikolajczak R., Mansi R., Fani M. SPECT Imaging of SST2-Expressing Tumors with ^{99m}Tc-Based Somatostatin Receptor Antagonists: The Role of Tetraamine, HYNIC, and Spacers. Pharmaceuticals. 2021;14:300. doi: 10.3390/ph14040300.
52. Fani M., Weingaertner V., Peitl P.K., Mansi R., Gaonkar R., Garnuszek P., Mikolajczak R., Novak D., Simoncic U., Hubalewska-Dydejczyk A., Rangger C., Kaeopookum P., Decristoforo C. Selection of the First ^{99m}Tc-Labelled Somatostatin Receptor Subtype 2 Antagonist for Clinical Translation-Preclinical Assessment of Two Optimized Candidates. Pharmaceuticals (Basel). 2020;14;1:19. doi: 10.3390/ph14010019.
53. Novak D., Janota B., Hörmenn A.A., Sawicka A., Kroselj M., Hubalewska-Dydejczyk A., Fani M., Mikolajczak R., Kolenc P., Decristoforo C., Garnuszek P. Development of the ^{99m}Tc-Labelled SST_2 Antagonist TECANT-1 for a First-in-Man Multicentre Clinical Study. Pharmaceutics. 2023;15;3:885. doi: 10.3390/pharmaceutics15030885.
54. Opalinska M., Ležaić L., Decristoforo C., Kolenc P., Mikolajczak R., Studen A., Simoncic U., Virgolini I., Trofimiuk-Muldner M., Garnuszek P., Rangger C., Fani M., Glowa B., Skorkiewicz K., Hubalewska-Dydejczyk A. Comparison of ^{99m}Tc Radiolabeled Somatostatin Antagonist with [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE in a Patient with Advanced Neuroendocrine Tumor. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50:4110-4111. doi: 10.1007/s00259-023-06335-9.
55. Hubalewska-Dydejczyk A., Ležaić L., Decristoforo C., Mikolajczak R., Virgolini I., Kolenc P., Studen A., Simoncic U., Opalinska M., Trofimiuk-Muldner M., Garnuszek P., di Santo G., 56. Novak D., Rangger C., Kroselj M., Skorkiewicz K., Fani M., Janota B., Glowa B., Sawicka A. How Close We are to Optimise the Assessment of SSTR Status in NEN with a Radiolabelled SSTR Antagonist-Final Results of the TECANT Clinical Trial: Novel ^{99m}Tc-labelled Somatostatin Antagonists in the Diagnostic Algorithm of Neuroendocrine Neoplasms. Endocrine Abstracts. 2024;99:OC7.3. doi: 10.1530/endoabs.99.OC7.3.
56. Abiraj K., Ursillo S., Tamma M.L., Rylova S.N., Waser B., Constable E.C., Fani M., Nicolas G.P., Reubi J.C., Maecke H.R. The Tetraamine Chelator Outperforms HYNIC in a New Technetium-99m-Labelled Somatostatin Receptor 2 Antagonist. EJNMMI Research. 2018;8:75. https://doi.org/10.1186/s13550-018-0428-y.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках выполнения государственного задания № 124030500022-1.

Участие авторов. Концепция и план исследования – С.А. Иванов, А.Д. Каприн; сбор и анализ данных – В.К. Тищенко, О.П. Власова; подготовка рукописи – В.К. Тищенко, О.П. Власова.

Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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

Financing. The research was carried out with the financial support of Ministry of Health of the Russian Federation within implementation of state assignment № 124030500022-1.

Contribution. S.A. Ivanov, A.D. Kaprin aided in the concept and plan of the study; V.K. Tishchenko, O.P. Vlasova provided collection and analysis of data; preparation of the manuscript – V.K. Tishchenko, O.P. Vlasova.

Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-102-108

А.В. Озерская[1, 2], О.Н. Бадмаев[1], Н.В. Шепелевич[1], Н.А. Токарев[1], С.Ю. Липайкин[1], Н.Г. Чанчикова[1], Н.А. Лузан[2], А.А. Кошманова[2], Т.Н. Замай[2, 3], И.И. Воронковский[2], А.С. Лунёв[4], А.С. Кичкайло[2, 3]

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ НАГРУЗКИ НА ОРГАНЫ И ТКАНИ ОТ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АПТАМЕРА ДЛЯ ПЭТ/КТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАКА ЛЕГКИХ

[1] Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск

[2] Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

[3] Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, Красноярск

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

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

РЕФЕРАТ

Введение: Аптамеры, выступающие в качестве основы для радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе углерода-11, зарекомендовали себя как высокочувствительные и специфичные агенты для визуализации опухолевых очагов и их метастазов. Однако отсутствие знаний о закономерностях их метаболизма в организме и радиационной нагрузки на органы в значительной степени препятствует их клиническому применению. Чтобы заполнить этот пробел, было проведено исследование биораспределения РФЛП на основе аптамера LC-18 и углерода-11, а также оценка радиационной нагрузки на органы и ткани *in vivo* у мышей.

Цель: Оценить дозы радиационного облучения органов, тканей и всего тела при внутривенном введении радиофармацевтического препарата на основе аптамера LC-18, меченного углеродом-11, для получения сведений о безопасности его дальнейшего применения в целях диагностики методом ПЭТ/КТ.

Материал и методы: В исследовании использован комплекс $^{11}CH_3$-LC-18, полученный в лаборатории горячего синтеза отделения ПЭТ Центра ядерной медицины ФСНКЦ на модуле синтеза Synthra MeIPlus из аптамера, модифицированного тиоловой группой. Оценку поглощенных доз после однократного внутривенного введения препарата проводили на десяти здоровых линейных ICR мышах (31,2 ± 3,9 г) обоего пола (мыши получены из вивария КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России). Активность препарата, аккумулированного в органах и тканях, определяли радиометрически с использованием Dose Calibrator ISOMED 2010. Данные о биораспределении комплекса $^{11}CH_3$-LC-18 в организме мышей экстраполировали на стандартизованную модель организма человека для расчета поглощенных доз в тканях и во всем теле.

Результаты: По результатам расчетов, проведенных в программе OLINDA/EXM 1.0, установлено, что наибольшие поглощенные дозы при введении 200 МБк радиофармацевтического препарата отмечаются в тонкой кишке (3,67 ± 0,40 мГр), почках (2,68 ± 0,32 мГр), печени (2,00 ± 0,16 мГр), селезенке (1,42 ± 0,17 мГр) и на стенках желудка (1,35 ± 0,14 мГр). Наименьшее накопление отмечается в коже (0,48 ± 0,05 мГр), головном мозге (0,51 ± 0,06 мГр) и щитовидной железе (0,58 ± 0,06 мГр). Установлено, что экстраполированные поглощенные дозы не превышают пороговых значений, отмеченных НКДАР ООН и МКРЗ, и не наносят вреда организму.

Заключение: Рассчитанные прогностические значения поглощенных доз в органах и тканях позволяют сделать вывод о безопасности исследованного радиофармацевтического препарата на основе аптамера LC-18, меченного углеродом-11.

Ключевые слова: *ПЭТ, РФЛП, аптамеры, углерод-11, поглощенные дозы, мыши*

Для цитирования: Озерская А.В., Бадмаев О.Н., Шепелевич Н.В., Токарев Н.А., Липайкин С.Ю., Чанчикова Н.Г., Лузан Н.А., Кошманова А.А., Замай Т.Н., Воронковский И.И., Лунёв А.С., Кичкайло А.С. Оценка радиационной нагрузки на органы и ткани от радиофармацевтического препарата на основе аптамера для ПЭТ/КТ визуализации рака легких // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 102–108. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-102-108

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-102-108

A.V. Ozerskaya[1, 2], O.N. Badmaev[1], N.V. Shepelevich[1], N.A. Tokarev[1], S.Y. Lipaikin[1], N.G. Chanchikova[1], N.A. Luzan[2], A.A. Koshmanova[2], T.N. Zamay[2, 3], I.I. Voronkovskii[2], A.S. Lunev[4], A.S. Kichkailo[2, 3]

Assessment of Radiation Burden on Organs and Tissues from the Aptamer-Based Radiopharmaceutical for PET/CT Imaging of Lung Cancer

[1] Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia

[2] Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

[3] Krasnoyarsk Science Center, Krasnoyarsk, Russia

[4] A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

Aptamers acting as the basis for radiopharmaceutical drugs based on carbon-11 have proven themselves to be highly sensitive and specific agents for imaging tumors and metastases. However, the lack of knowledge about the patterns of their metabolism in the body and

the radiation exposure on organs significantly hinders their clinical use. To fill this gap, a study of the biodistribution of a radiopharmaceutical based on the carbon-11 radiolabeled aptamer LC-18, as well as an assessment of the radiation exposure on organs and tissues *in vivo* were carried out.
Purpose: To evaluate the doses of radiation to organs, tissues and the whole body during intravenous administration of a radiopharmaceutical based on the carbon-11 radiolabeled LC-18 aptamer to obtain information on the safety of its further application in PET/CT diagnostics
Material and methods: $^{11}CH_3$-LC-18 complex was obtained in the laboratory of the Center for Nuclear Medicine of the FSRCC FMBA of Russia. Absorbed and effective doses of the drug accumulated in organs and tissues of mice were determined radiometrically. To calculate absorbed doses in organs and tissues data on the biodistribution of the $^{11}CH_3$-LC-18 complex in mice were extrapolated to a model of the human body.
Results: According to the calculations it was found that the highest absorbed doses after administration of 200 MBq of a radiopharmaceutical were noted in the small intestine (3.67 ± 0.40 mGy), kidneys (2.68 ± 0.32 mGy), liver (2.00 ± 0.16 mGy), spleen (1.42 ± 0.17 mGy) and on the walls of the stomach (1.35 ± 0.14 mGy). The lowest accumulation was observed in the skin (0.48 ± 0.05 mGy), brain (0.51 ± 0.06 mGy) and thyroid gland (0.58 ± 0.06 mGy). The extrapolated absorbed doses do not exceed the thresholds noted by the UNSCEAR and ICRP.
Conclusion: The calculated predictive values of the absorbed doses in organs and tissues allow us to draw a conclusion about the safety of the studied radiopharmaceutical based on the carbon-11 labeled aptamer LC-18.

Keywords: *PET, Radiopharmaceuticals, aptamers, carbon-11, absorbed doses, mice*

For citation: Ozerskaya AV, Badmaev ON, Shepelevich NV, Tokarev NA, Lipaikin SY, Chanchikova NG, Luzan NA, Koshmanova AA, Zamay TN, Voronkovskii II, Lunev AS, Kichkailo AS. Assessment of Radiation Burden on Organs and Tissues from the Aptamer-Based Radiopharmaceutical for PET/CT Imaging of Lung Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):102–108. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-102-108

Введение

ДНК-нанотехнологии, позволяющие получать функциональные олигонуклеотиды, широко используются в молекулярной диагностике и адресной терапии онкозаболеваний [1]. Аптамеры, одноцепочечные молекулы нуклеиновых кислот, которые складываются в уникальные трехмерные структуры с сайтами связывания лигандов и взаимодействуют с желаемой мишенью за счет водородных связей, комплементарности формы и зарядов [2], играют жизненно важную роль в прецизионной медицине рака [3].

Аптамеры можно легко синтезировать с помощью химических реакций, что делает их своего рода искусственными химическими антителами с низкой стоимостью и вариабельностью от партии к партии, обратимыми свойствами сворачивания и низкой иммуногенностью [4]. Простота химических модификаций позволила синтезировать на основе аптамеров радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), меченные углеродом-11 [5, 6], галлием-68 (с использованием хелатирующего агента NOTA (2,2′,2″-(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triyl)triacetic acid)) и другими радиотрейсерами [7]. Однако отсутствие знаний о закономерностях метаболизма подобных РФЛП в организме и радиационной нагрузки на органы в значительной степени препятствует их клиническому применению.

Позитронно-эмиссионная томография – метод, основанный на использовании препаратов, содержащих ультракороткоживущие радионуклиды, претерпевающие позитронный распад, играет важную роль в современных реалиях медицинской диагностики. ПЭТ позволяет изучать важнейшие физиологические функции организма на клеточно-молекулярном уровне, фиксировать тонкие биохимические процессы, лежащие в основе различных патологических состояний, проводить диагностику и качественную оценку онкологических, психоневрологических и кардиологических заболеваний [8]. В настоящее время с целью увеличения селективности препаратов по отношению к исследуемым органам и тканям, уменьшения дозовой нагрузки пациента и частоты введения препаратов в организм активно создаются и исследуются новые РФЛП на основе аптамеров, олигонуклеотидных молекул, способных к специфическому связыванию с определёнными молекулами-мишенями [9].

Как и в случае традиционных лекарственных препаратов, для внедрения нового РФЛП в клиническую практику необходимо доказать безопасность разрабатываемого препарата на этапе доклинических испытаний с использованием лабораторных животных и экстраполировать полученные результаты на организм человека. Вопрос об экстраполяции результатов исследований – один из наиболее сложных вопросов радиобиологии и ядерной медицины, который до настоящего времени окончательно не решен. Тем не менее, запросы современной практики дозиметрических исследований настоятельно требуют поиска его решения для формализации коэффициентов подобия, позволяющих экстраполировать результаты радиобиологических экспериментов, полученных на лабораторных животных, для оценки безопасности радиофармацевтических препаратов при проведении доклинических исследований. Наличие многих сходных черт в анатомическом строении и функциональной деятельности органов и тканей, течении основных биологических процессов и ответной реакции на лучевое воздействие у млекопитающих говорит о том, что принципиально такая возможность существует. При этом, однако, необходимо учитывать ряд отличительных особенностей, присущих животным различных видов, и, в частности, кинетику обновления клеточных популяций, интенсивность течения обменных процессов, а также радиочувствительность отдельных органов и тканей и всего организма в целом [10, 11].

Целью данного исследования является оценка дозы облучения органов, тканей и всего тела при внутривенном введении радиофармацевтического препарата на основе аптамера LC-18 специфичного к раку легкого, меченного углеродом-11, для получения сведений о безопасности его дальнейшего применения в целях диагностики методом ПЭТ/КТ.

Материал и методы

Олигонуклеотиды синтезировали с использованием стандартного фосфорамидита (dABz, dCAc, dGibu, T ChemGenes, США; 5′-тиол-модификатор C6 Glen Research, США). Группа HS-$(CH_2)_6$ была присоединена к 5′ концу олигонуклеотида. Очистку проводили с использованием RP-картриджа (ChemGenes) в соответствии со стандартными протоколами производителя.

Радиоактивно меченый аптамер для ПЭТ диагностики рака легких $^{11}CH_3$-LC-18 получен в лаборатории горячего синтеза отделения ПЭТ Центра ядерной медицины ФСНКЦ на модуле синтеза Synthra MeIPlus (Synthra GmbH, Германия). Препарат синтезировали на основе аптамера LC-18, специфично связывающегося с клетками рака легких. Синтез проводили по следующей методике: через раствор аптамера LC-18 в ацетонитриле (Merck, USA) (6×10^{-3} нмоль/мл) пропускали $^{11}CH_3I$ в течение 15 мин при температуре 65 °С, затем к смеси добавляли 1 мл безводного ацетонитрила и охлаждали до 20 °С. Активность готового продукта составила 3,1 ± 0,3 ГБк.

Получение $^{11}CH_3I$ осуществляли по методике, описанной далее. На циклотроне Cyclone 18/9 ST (IBA, Бельгия) при облучении азота протонами по реакции $^{14}N(p,\alpha)^{11}C$ на газовой мишени Nirta Gas ^{11}C Carbon for Cyclone 18 (IBA, Бельгия) (в качестве мишенного вещества использован особо чистый N_2 природного изотопного состава с добавкой от 0,5 до 1 % O_2) получен $^{11}CO_2$, который затем по магистрали поступал в радиохимическую лабораторию в автоматизированный модуль синтеза Synthra MeIPlus. $^{11}CO_2$ далее восстанавливали водородом до $^{11}CH_4$ в присутствии Ni (425 °С), нагревали до 690 °С и пропускали через пары йода (90 °С). Полученный $^{11}CH_3I$ (после очистки и сорбции на колонке, содержащей сорбент Porapak Q 50/80 mesh (Supelco, USA)), направлялся в реакционный сосуд потоком чистого гелия (100 мл/мин).

Оценку поглощенных доз после однократного внутривенного введения синтезированного комплекса $^{11}CH_3$-LC-18 проводили на линейных мышах ICR обоего пола (n = 10, масса 31,2 ± 3,9 г). Мыши получены из вивария КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, где содержались в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Все животные были здоровы, находились в стандартных условиях содержания и кормления. Работы с мышами проводили с разрешения локального этического комитета КрасГМУ, выполняли в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными на основе стандартных операционных процедур, соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123.

0,1 мл препарата $^{11}CH_3$-LC-18 с активностью 50 МБк вводили мышам в хвостовую вену с использованием стерильных одноразовых инсулиновых шприцов. Затем через заранее определенные интервалы времени после введения препарата (20, 25, 30, 35, 40 мин) у мышей (по 2 мыши на каждый интервал) под наркозом (внутрибрюшинно: ксилазина гидрохлорид (Alfasan, Нидерланды) в дозе 1,5 мл/кг + Золетил 100 (Virbac, Франция) в дозе 67,5 мг/кг) забирали кровь из левой подключичной вены, затем животное подвергали эвтаназии методом дислокации шейных позвонков. Кровь и органы животных взвешивали на лабораторных весах (Sartorius, Германия) и радиометрически определяли процентное содержание в них препарата с использованием Dose Calibrator ISOMED 2010 (Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH, Германия).

Для установления факта безопасности синтезированного препарата на основе углерода-11 в процессе его доклинических испытаний, очень важно провести анализ данных о создаваемых им поглощенных дозах в органах и тканях мышей, а затем экстраполировать полученные результаты на организм человека и сравнить их с поглощенными дозами, создаваемыми препаратами-аналогами.

Для экстраполяции времени использовали следующую формулу:

$$t_ч = t_м \left(\frac{m_ч}{m_м}\right)^{0,25}, \quad (1)$$

где $t_ч$ – время отклика физиологической реакции у человека, $t_м$ – время отклика физиологической реакции у мыши, $m_ч$ – масса человека, $m_м$ – масса мыши.

Вероятное накопление препарата у человека рассчитывали согласно формуле экстраполяции [12, 13]:

$$\left(\frac{\%ID}{орган}\right)_{человек} = \left[\left(\frac{\%ID}{\Gamma_{орган}}\right)_{мышь} \times m(ТВ)_{мышь}\right] \times \left(\frac{m_{орган}}{m\,(ТВ)}\right)_{человек}, \quad (2)$$

где $(\%ID/орган)_{человек}$ – доля от введенной активности в органе или ткани человека, %/орган; $(\%ID/\Gamma_{орган})_{мышь}$ – доля от введенной активности в органе или ткани мыши, %/г органа; $m(ТВ)_{мышь}$ – масса мыши, кг; $m_{орган}$ – масса органа или ткани человека, кг; $m(ТВ)_{человек}$ – масса человека, кг.

Массы органов и тканей человека взяты из базы данных программы OLINDA/EXM 1.0 из расчета, что масса фантома человека составляет 73,7 кг [14]. Экстраполированные данные предполагают прогноз аналогичной аккумуляции препарата в организме человека. Биораспределение в организме человека, таким образом, можно использовать при расчете прогнозных поглощенных доз на критические органы, ткани и все тело.

Поскольку углерод-11 является β^+-излучающим радионуклидом, то при расчете лучевых нагрузок в i-ом органе (или ткани) следует учитывать не только вклад β-излучения, но и γ-излучения, вызванного электрон-позитронной аннигиляцией [15]. Учитывая вышесказанное, обобщенная формула для расчета поглощенной дозы i-ого органа (или ткани) представляет собой алгебраическую сумму поглощенных доз от β-частиц и γ-квантов:

$$D^i_{сум} = D^i_\beta + D^i_\gamma \quad (3)$$

$$D^i_\beta = \frac{\varepsilon_\beta E_\beta}{m} \times \int_0^\infty F(t)dt \quad (4)$$

$$D^i_\gamma = \frac{\varepsilon_\gamma E_\gamma}{m} \times \int_0^\infty F(t)dt\,, \quad (5)$$

где $D^i_{сум}$ – суммарная поглощенная доза в i-ом органе; D^i_β – поглощенная доза в i-ом органе от β-излучения; D^i_γ – поглощенная доза в i-ом органе от γ-излучения; m – масса отдельного органа или объекта в целом, ε_β и ε_β – отношение суммарного выхода частиц данного типа; $F(t)$ – зависимость по времени от активности радионуклида от момента введения до момента времени t с учетом радиоактивного распада (функция удержания).

Принимая во внимание тот факт, что на суммарную поглощенную дозу i-ого органа оказывают влияние не только β-частицы и γ-кванты, испускаемые при распаде радионуклида, аккумулированного в этом органе, но еще и излучение, генерируемое в соседних j-ых органах (влияние излучения j-ых органов на $D^i_{сум}$ i-ого органа следует рассматривать лишь в контексте γ-излучения, поскольку пробеги позитронов в ткани незначительны и вся их энергия поглощается в j-ом органе [16]), уравнение (3) перепишется в виде:

$$D^{i}_{сум} = \frac{\varepsilon_\beta E_\beta + \varepsilon_\gamma E_\gamma}{m} \times \int_0^\infty F(t)dt \times \Sigma_j d_{ji}, \qquad (6)$$

где $\Sigma_j d_{ji}$ – сумма фракций поглощенных энергий d_{ji} в i-ом органе за счёт излучения от j-ого органа.

Для расчета поглощенных доз и лучевых нагрузок необходимо знать точное биораспределение радиофармацевтического препарата в организме изучаемого объекта и учитывать, что факт взаимодействия излучения с веществом зависит как от плотности ткани, так и от ее элементарного состава.

Для расчета лучевых нагрузок и поглощенных доз по формуле (6) использовали программу OLINDA/EXM version 1.0 (Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling) (Hermes Medical Solutions, Vanderbilt University).

Экспериментальные данные в исследовании представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение ($X \pm \Delta x$). Статистическую значимость различий средних величин определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

Результаты и обсуждение

Для получения РФЛП, радиоактивную метку вводили сразу в молекулу аптамера LC-18 с тиоловой группой на конце 5' HS-$(CH_2)_6$ (рис. 1).

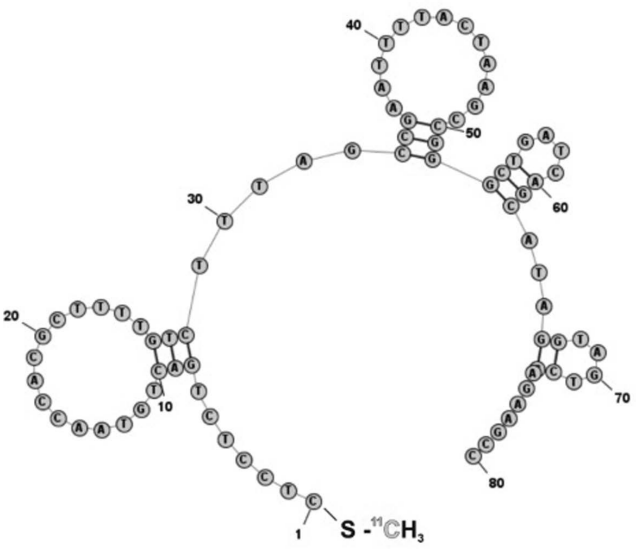


Рис. 1. Структура тиолированного аптамера LC-18
Fig. 1. Structure of thiolated aptamer LC-18

На основании результатов, полученных в результате прямого радиометрирования органов животных (рис. 2.), установлено, что наибольшие значения накопления в течение первого часа после введения препарата $^{11}CH_3$-LC-18, отмечаются в печени и кишечнике. В остальных органах в течение исследования значения накопления не превышали 2 % от введенной активности.

Анализируя результаты распределения, можно прийти к выводу, что наибольшее количество распадов после экстраполяции результатов с организма мыши на организм человека будет отмечаться также в печени и кишечнике.

В силу очень малого периода полураспада углерода-11 (20,36 мин) для дальнейших расчетов учитывается, что скорость распада намного выше биологического выведения (основываясь на медленной аккумуляции препарата в течение всего исследования).

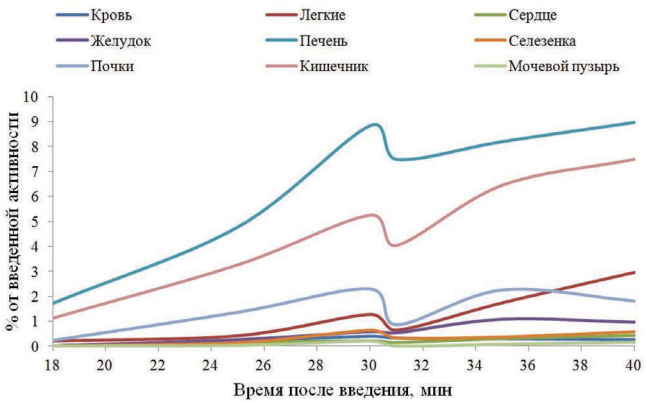


Рис. 2. Динамика накопления–выведения исследуемого препарата
Fig. 2. The dynamics of accumulation and excretion of the studied drug

Результаты по прогнозному расчету поглощенных доз, представленные ниже, являются вероятностными, так как экстраполированы с организма лабораторных животных на человека, и могут служить для оценки общей дозиметрической картины. При работе с экстраполированными результатами необходимо иметь в виду факт индивидуальности создаваемых поглощенных доз в организме человека.

Согласно расчетам по формуле (1), экстраполированное время реакции метаболизма у человека, а значит и биораспределение исследуемого препарата, примерно в 7–8 раз медленнее, чем у мышей (табл. 1).

Таблица 1

Экстраполированные данные времени реакции с организма мышей на организм человека

Extrapolated mice-to-human reaction time data

Время для мышей, ч	0,2	0,3	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0
Время для человека, ч	1,3	2,6	3,9	7,8	11,7	15,6	23,4

На основании результатов, представленных в табл. 1, сделан вывод о нецелесообразности использования формулы (2) для экстраполяции данных распределения исследуемого препарата с организма мышей на организм человека, поскольку период полураспада углерода-11 несоизмеримо меньше, чем увеличенное время реакции у человека, следовательно, эффективные периоды полувыведения для любого органа и ткани можно приравнять к физическому периоду полураспада углерода-11.

Для получения величин накапливаемой активности (резидентного времени) всех органов и тканей были использованы не экстраполированные значения на организм человека по данным распределения препарата с использованием программы OLINDA/EXM 1.0, а число распадов углерода-11 в исследуемых органах и тканях.

Рассчитанные конверсионные факторы дозы для фантома человека (взрослого мужчины массой 73,7 кг) представлены в табл. 2.

Анализируя ядерно-физические характеристики углерода-11 с геометрией фантома взрослого мужчины, можно прийти к выводу, что дозы самооблучения являются максимальными для любого органа-источника, что связано с намного большим вкладом бета-излучения по сравнению с гамма-излучением. К примеру, конверсионный фактор дозы самооблучения для селезенки равен $4{,}08 \cdot 10^{-4}$ мГр·МБк$^{-1}$·ч$^{-1}$, тогда как вклад в общую дозу

Таблица 2

Значения конверсионных факторов поглощенных доз (мГр·МБк$^{-1}$·ч$^{-1}$) между органами-источниками ионизирующего излучения и органами-мишенями стандартизированного фантома взрослого мужчины для радионуклида углерода-11

The values of absorbed doses conversion factors (mGy·MBq^{-1}·h^{-1}) between organs-sources of ionizing radiation and target organs of an adult male phantom for carbon-11

Фракции поглощенных доз		Орган-мишень												
		НП	М	Киш	Ж	С	Поч	Печ	Л	МТ	ККМ	Сел	ЩЖ	МП
Орган-источник	НП	**4,00E-03**	1,16E-08	5,88E-07	2,12E-06	2,12E-06	5,38E-06	3,10E-06	1,79E-06	8,80E-07	1,96E-06	3,26E-06	9,19E-08	1,23E-07
	М	1,16E-08	**6,30E-05**	1,84E-09	1,09E-08	4,93E-08	4,99E-09	1,81E-08	1,00E-07	1,96E-07	7,18E-07	1,97E-08	1,14E-06	4,77E-10
	Киш	5,88E-07	1,84E-09	**8,20E-05**	1,39E-06	2,12E-07	1,55E-06	8,64E-07	1,45E-07	8,32E-07	1,35E-06	7,83E-07	9,75E-09	1,48E-06
	Ж	1,80E-06	9,46E-09	1,56E-06	**1,47E-04**	1,80E-06	1,80E-06	1,14E-06	8,49E-07	8,32E-07	6,52E-07	5,22E-06	6,56E-08	1,96E-07
	С	2,12E-06	4,93E-08	2,12E-07	1,79E-06	**2,28E-04**	6,05E-07	1,63E-06	3,10E-06	7,02E-07	8,64E-07	1,14E-06	3,76E-07	3,12E-08
	Поч	5,38E-06	4,99E-09	1,55E-06	1,80E-06	6,05E-07	**2,46E-04**	2,12E-06	5,24E-07	7,67E-07	1,39E-06	4,89E-06	6,06E-08	2,29E-07
	Печ	3,10E-06	1,81E-08	8,64E-07	1,08E-06	1,63E-06	2,12E-06	**4,65E-05**	1,42E-06	5,87E-07	7,18E-07	5,71E-07	9,97E-08	1,39E-07
	Л	1,79E-06	1,00E-07	1,45E-07	8,17E-07	3,10E-06	5,24E-07	1,42E-06	**7,01E-05**	7,02E-07	9,13E-07	1,18E-06	6,85E-07	1,98E-08
	МТ	8,80E-07	1,96E-07	8,32E-07	7,51E-07	7,02E-07	7,67E-07	5,87E-07	7,02E-07	**3,05E-06**	7,35E-07	7,99E-07	8,97E-07	9,78E-07
	ККМ	1,96E-06	7,18E-07	1,35E-06	6,52E-07	9,12E-07	1,39E-06	7,18E-07	9,13E-07	7,35E-07	**2,90E-05**	7,50E-07	6,36E-07	6,36E-07
	Сел	3,26E-06	1,97E-08	7,83E-07	5,38E-06	1,14E-06	4,89E-06	5,71E-07	1,18E-06	7,99E-07	7,50E-07	**4,08E-04**	8,99E-08	1,31E-07
	МП	1,07E-07	4,77E-10	1,48E-06	2,13E-07	2,79E-08	2,13E-07	1,47E-07	2,80E-08	1,04E-06	6,67E-07	1,23E-07	4,17E-09	**1,87E-04**
	ЩЖ	9,19E-08	1,14E-06	9,75E-09	4,93E-08	3,76E-07	6,06E-08	9,97E-08	6,85E-07	8,97E-07	6,36E-07	8,99E-08	**3,22E-03**	4,16E-09

Примечание: НП – надпочечники, М – мозг, Киш – кишечник, Ж – желудок, С – сердце, Поч – почки, Печ – печень, Л – легкие, МТ – мышечная ткань, ККМ – красный костный мозг, Сел – селезенка, МП – мочевой пузырь, ЩЖ – щитовидная железа

Жирным выделены значения фракций поглощенных доз самооблучения (органом-мишенью является орган-источник)

легких от селезенки на два порядка меньше. Аналогичная картина наблюдается и для других органов.

Для получения величин поглощенных доз в органах и тканях использованы экстраполированные значения на организм человека по данным распределения препарата с использованием программы OLINDA/EXM 1.0.

Рассчитанные значения поглощенных доз для исследуемого препарата представлены в табл. 3.

Наибольшие поглощенные дозы регистрировались (рис. 3) в тонкой кишке, почках и печени, что, скорее всего, связано с нормальным выведением препарата.

В соответствии с публикациями МКРЗ, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют включить в оценку вреда облучение в малых дозах, не превышающих порядка 100 мГр. Рассчитанные в работе экстраполированные поглощенные дозы в разы меньше 100 мГр (самая

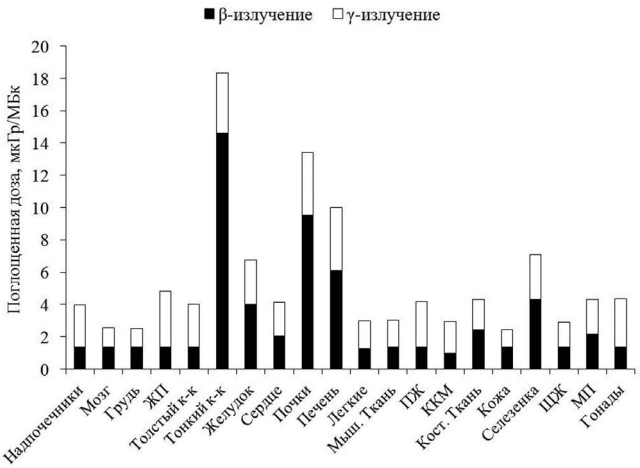


Рис. 3. Гистограмма с рассчитанными значениями поглощенных доз на критические органы и ткани

Fig. 3. The histogram of calculated values of absorbed doses to critical organs and tissues

Таблица 3

Рассчитанные значения поглощенных доз

The calculated values of absorbed doses

Орган/ткань	Удельная поглощенная доза, мкГр/МБк			Поглощенная доза при введении 200 МБк, мГр
	Бета, β^+	Гамма, γ	Общее	
Надпочечники	1,38±0,15	2,58±0,21	3,96±0,48	0,79±0,10
Головной мозг	1,38±0,12	1,18±0,12	2,56±0,28	0,51±0,06
Грудная область	1,38±0,14	1,16±0,09	2,54±0,26	0,51±0,05
Стенка желчного пузыря	1,38±0,15	3,45±0,24	4,83±0,44	0,97±0,09
Толстая кишка	1,38±0,11	2,63±0,21	4,01±0,36	0,80±0,07
Тонкая кишка	14,60±1,31	3,74±0,30	18,34±2,02	3,67±0,40
Стенка желудка	4,01±0,36	2,75±0,28	6,76±0,68	1,35±0,14
Стенка сердца	2,03±0,18	2,12±0,17	4,15±0,46	0,83±0,09
Почки	9,53±0,86	3,88±0,35	13,41±1,61	2,68±0,32
Печень	6,09±0,61	3,92±0,35	10,01±0,80	2,00±0,16
Легкие	1,30±0,16	1,67±0,13	2,97±0,24	0,59±0,05
Мышечная ткань	1,38±0,17	1,66±0,12	3,04±0,36	0,61±0,07
Поджелудочная железа	1,38±0,14	2,82±0,28	4,20±0,46	0,84±0,09
ККМ	0,99±0,07	1,96±0,14	2,95±0,35	0,59±0,07
Остеогенные клетки	2,44±0,22	1,87±0,15	4,31±0,43	0,86±0,09
Кожа	1,38±0,14	1,04±0,10	2,42±0,27	0,48±0,05
Селезенка	4,33±0,43	2,76±0,28	7,09±0,85	1,42±0,17
ЩЖ	1,38±0,10	1,52±0,11	2,90±0,29	0,58±0,06
Стенка мочевого пузыря	2,18±0,17	2,12±0,17	4,30±0,34	0,86±0,07
Гонады	1,38±0,11	2,99±0,30	4,37±0,48	0,87±0,10

большая доза отмечена для тонкой кишки и составила 3,67 ± 0,40 мГр при введении 200 МБк препарата). Данные также согласуются с мнением НКДАР ООН (2008) о небольшом числе доказательств наличия какого-либо

избыточного риска при облучении в дозе менее 1 Гр [17, 18].

Для оценки отдаленных детерминированных последствий на всё тело рекомендуется использовать эффективную дозу, учитывающую долю критичности от общего количества инкорпорированного радионуклида [14]. Рассчитанная эффективная доза, создаваемая исследуемым препаратом, сопоставима с таковыми для других препаратов на основе углерода-11 (в соответствии с литературными данными) (табл. 4) [19, 20].

Таблица 4

Сравнение удельных эффективных доз, создаваемых известными радиофармпрепаратами-аналогами

The comparison of specific effective doses of known radiopharmaceuticals

	Настоящее исследование	^{11}C-OAc	^{11}C-аминокислоты	^{11}C-MET	^{11}C-тимидин
Удельная эффективная доза, мкЗв/МБк	4,4	4,9	5,4	6,5	3,3

Примечание: OAc – ацетат, MET – метионин

Эффективная доза, рассчитанная для исследуемого препарата на основе аптамера LC-18, меченного углеродом-11, согласуется с данными НКДАР ООН, в которых отмечается, что средняя эффективная доза при проведении диагностики с использованием радионуклидов не должна превышать 25–30 мЗв [14].

Заключение

По результатам расчетов, проведенных в программе OLINDA/EXM 1.0, установлено, что наибольшие поглощенные дозы при введении 200 МБк радиофармацевтического препарата, отмечаются в тонкой кишке (3,67 ± 0,40 мГр), почках (2,68 ± 0,32 мГр), печени (2,00 ± 0,16 мГр), селезенке (1,42 ± 0,17 мГр) и на стенках желудка (1,35 ± 0,14 мГр). Наименьшее накопление отмечается в коже (0,48 ± 0,05 мГр), головном мозге (0,51 ± 0,06 мГр) и щитовидной железе (0,58 ± 0,06 мГр). Установлено, что экстраполированные поглощенные дозы не превышают пороговых значений, отмеченных НКДАР ООН и МКРЗ, и не влияют на оценку вреда облучения.

Таким образом, рассчитанные прогностические значения поглощенных доз, создаваемых в органах и тканях, позволяют сделать вывод о безопасности исследованного радиофармацевтического препарата $^{11}CH_3$-LC-18 на основе аптамера LC-18, меченного углеродом-11.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Li L., Xu S., Yan H., et al. Nucleic Acid Aptamers for Molecular Diagnostics and Therapeutics: Advances and Perspectives // Angewandte Chemie. 2020. V.60. No.5. P. 2221-2231. doi: 10.1002/anie.202003563.
2. Wang T., Chen C., Larcher L.M., Barrero R.A., Veedu R.N. Three Decades of Nucleic Acid Aptamer Technologies: Lessons learned, Progress and Opportunities on aptamer Development // Biotechnology Advances. 2019. V.37. No.1. P. 28-50. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.001.
3. Zhou J., Rossi J. Aptamers as Targeted Therapeutics: Current Potential and Challenges // Rev Drug Discov. 2017. No.16. P. 181-202. doi: 10.1038/nrd.2016.199.
4. Tan W., Donovan M.J., Jiang J. Aptamers from Cell-Based Selection for Bioanalytical Applications // Chem. Rev. 2013. V. 113. No.4. P. 2842-2862. doi: 10.1021/cr300468w.
5. Kichkailo A.S., Narodov A.A., Komarova M.A., et al. Development of DNA Aptamers for Visualization of Glial Brain Tumors and Detection of Circulating Tumor Cells // Molecular Therapy: Nucleic Acids. 2023. V.32. No. 267-288. doi: 10.1016/j.omtn.2023.03.015.
6. Озерская А.В., Белугин К.В., Белкин С.А., Чанчикова Н.Г., Токарев Н.А., Кичкайло А.С., Замай Т.Н., Баранкин Б.В. Способ получения активной фармацевтической субстанции для синтеза радиофармпрепарата, тропного к клеткам карциномы Эрлиха: Патент РФ. 2711645. Заявл. 26.06.2019. Опубл. 17.01.2020.
7. Ding D., Zhao H., Wei D., Yang Q., et al. The First-in-Human Whole-Body Dynamic Pharmacokinetics Study of Aptamer // Research. 2023. No.6. P. 1-12. doi: 10.34133/research.0126.
8. Гранов А.М., Тютин Л.А., Костеников Н.А., Штуковский О.А. и др. Семнадцатилетний опыт использования позитронной эмиссионной томографии в клинической практике (достижения и перспективы развития) // Медицинская визуализация. 2013. №2. С. 41-52.
9. Farzin L., Shamsipur M., Moassesi M.E., Sheibani S. Clinical Aspects of Radiolabeled Aptamers in Diagnostic Nuclear Medicine: A new Class of Targeted Radiopharmaceuticals // Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2019. V.27. No.12. P. 2282-2291. doi: 10.1016/j.bmc.2018.11.031.
10. Иванов И.В., Ушаков И.Б. Основные подходы к экстраполяции данных с животных на человека в радиобиологическом эксперименте // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т. 65. №3. С. 5-12. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-5-12.
11. Estrada S., Elgland M., Selvaraju R.M., Mani K., Tegler G., et al. Preclinical Evaluation of [^{11}C]GW457427 as a Tracer for Neutrophil Elastase // Nuclear Medicine and Biology. 2022. No.106. P. 62-71. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2022.01.001.
12. Blau M. Radiation Dosimetry of 131-I-19-Iodocholesterol: The Pitfalls of Using Tissue Concentration Data // J Nucl Med. 1975. V.16. No.3. P. 247-9. PMID: 1113178.
13. Tolvanen T., Yli-Kerttula T., Ujula T., Autio A., Lehikoinen P., et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry of [11C] Choline: a Comparison between Rat and Human Data // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010. V.37. P. 874-883. doi: 10.1007/s00259-009-1346-z.
14. Лунев А.С., Клементьева О.Е., Кодина Г.В. Расчетные исследования прогнозных значений поглощенных доз для оценки безопасности радиофармацевтического препарата ^{68}Ga-цитрат // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т.60. №4. С. 19-26.
15. Малаховский В.Н., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. Радиационная безопасность при радионуклидных исследованиях. СПб.: Медицина, 2008. 136 с.
16. Cherry S.R., Dahlbom M. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. NY: Springer, 2006. P. 1-117. doi: 10.1007/0-387-34946-4_1.
17. Charles M. UNSCEAR report 2000: Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Comittee on the Effects of Atomic Radiation // J Radiol Prot. 2001. V.21. No.1. P. 83-6. doi: 10.1088/0952-4746/21/1/609.
18. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Пер с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К.Шандалы. М.: Алана, 2009. 344 с.
19. Xie T., Zaidi H. Evaluation of Radiation Dose to Anthropomorphic Paediatric Models from Positron-Emitting Labelled Tracers // Phys. Med. Biol. 2014. V.59. No.5. P. 1165-1187. doi: 10.1088/0031-9155/59/5/1165.
20. Seltzer M.A., Jahan S.A., Sparks R., Stout D.B., et al. Radiation Dose Estimates in Humans for (11)C-Acetate Whole-Body Pet // J Nucl Med. 2004. V.45. No.7. P. 1233-6. PMID: 15235071.

REFERENCES

1. Li L., Xu S., Yan H., et al. Nucleic Acid Aptamers for Molecular Diagnostics and Therapeutics: Advances and Perspectives. Angewandte Chemie. 2020;60;5:2221-2231. doi: 10.1002/anie.202003563.
2. Wang T., Chen C., Larcher L.M., Barrero R.A., Veedu R.N. Three Decades of Nucleic Acid Aptamer Technologies: Lessons Learned, Progress and Opportunities on Aptamer Development. Biotechnology Advances. 2019;37;1:28-50. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.001.
3. Zhou J., Rossi J. Aptamers as Targeted Therapeutics: Current Potential and Challenges. Rev Drug Discov. 2017;16:181-202. doi: 10.1038/nrd.2016.199.
4. Tan W., Donovan M.J., Jiang J. Aptamers from Cell-Based Selection for Bioanalytical Applications. Rev Drug Discov. 2013;113;4:2842-2862. doi: 10.1021/cr300468w.
5. Kichkailo A.S., Narodov A.A., Komarova M.A., et al. Development of DNA Aptamers for Visualization of Glial Brain Tumors and Detection of Circulating Tumor Cells. Molecular Therapy: Nucleic Acids. 2023;32:267-288. doi: 10.1016/j.omtn.2023.03.015.
6. Ozerskaya A.V., Belugin K.V., Belkin S.A., Chanchikova N.G., Tokarev N.A., Kichkaylo A.S., Zamay T.N., Barankin B.V. *Sposob Polucheniya Aktivnoy Farmatsevticheskoy Substantsii dlya Sinteza Radiofarmpreparata, Tropnogo k Kletkam Kartsinomy Erlikha* = Method for Obtaining an Active Pharmaceutical Substance for the Synthesis of a Radiopharmaceutical Tropic to Ehrlich Carcinoma Cells. Russian Federation Patent 2711645. Claimed 06.26.2019. Published 01.17.2020 (In Russ.).
7. Ding D., Zhao H., Wei D., Yang Q., et al. The First-in-Human Whole-Body Dynamic Pharmacokinetics Study of Aptamer. Research. 2023;6:1-12. doi: 10.34133/research.0126.
8. Granov A.M., Tyutin L.A., Kostenikov N.A., Shtukovskiy O.A., et al. Seventeen-Year Experience of Using Positron Emission Tomography in Clinical Practice (Achievements and Development Prospects). *Meditsinskaya Vizualizatsiya* = Medical Vizualization. 2013;2:41-52 (In Russ.).
9. Farzin L., Shamsipur M., Moassesi M.E., Sheibani S. Clinical Aspects of Radiolabeled Aptamers in Diagnostic Nuclear Medicine: A new Class of Targeted Radiopharmaceuticals. Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2019;27;12:2282-2291. doi: 10.1016/j.bmc.2018.11.031.
10. Ivanov I.V., Ushakov I.B. Basic Approaches to the Extrapolation of Data of Animals to Human In Radiobiological Experiment. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;3:5-12. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-5-12.
11. Estrada S., Elgland M., Selvaraju R.M., Mani K., Tegler G., et al. Preclinical Evaluation of [^{11}C]GW457427 as a Tracer for Neutrophil Elastase. Nuclear Medicine and Biology. 2022;106:62-71. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2022.01.001.
12. Blau M. Radiation Dosimetry of 131-I-19-Iodocholesterol: The Pitfalls of Using Tissue Concentration Data. J Nucl Med. 1975;16;3:247-9. PMID: 1113178.
13. Tolvanen T., Yli-Kerttula T., Ujula T., Autio A., Lehikoinen P., et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry of [11C]Choline: a Comparison Between Rat and Human Data. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:874-883. doi: 10.1007/s00259-009-1346-z.
14. Lunev A.S., Klement'yeva O.Ye., Kodina G.V. Computational Research of Prognosis Values of Absorbed Doses for Pre-Clinical Safety Evaluation of Radiopharmaceutical ^{68}Ga-Citrate. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60(4):19-26 (In Russ.).
15. Malakhovskiy V.N., Trufanov G.Ye., Ryazanov V.V. *Radiatsionnaya Bezopasnost' pri Radionuklidnykh Issledovaniyakh* = Radiation Safety in Radionuclide Research. St. Petersburg., Meditsina Publ., 2008. 136 p. (In Russ.).
16. Cherry S.R., Dahlbom M. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. NY, Springer, 2006. P. 1-117. doi: 10.1007/0-387-34946-4_1.
17. Charles M. UNSCEAR Report 2000: Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Comittee on the Effects of Atomic Radiation. J Radiol Prot. 2001;21;1:83-6. doi: 10.1088/0952-4746/21/1/609.
18. International Commission on Radiation Protection (ICRP) 103 Publication. Ed. M.F.Kiselev, N.K.Shandala. Moscow, Alana Publ., 2009. 344 p. (In Russ.).
19. Xie T., Zaidi H.. Evaluation of Radiation Dose to Anthropomorphic Paediatric Models from Positron-Emitting Labelled Tracers. Phys. Med. Biol. 2014;59;5:1165-1187. doi: 10.1088/0031-9155/59/5/1165.
20. Seltzer M.A., Jahan S.A., Sparks R., Stout D.B., et al. Radiation Dose Estimates in Humans for (11)C-Acetate Whole-Body Pet. J Nucl Med. 2004;45;7:1233-6. PMID: 15235071.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов "Осуществление синтеза, изучение специфического действия и безопасности нового экспериментального препарата на основе аптамера меченного углеродом-11, предназначенного для диагностики рака легкого методом ПЭТ/КТ". Постановку метода синтеза олигонуклеотида и определение его структуры проводили за счет средств Министерства образования и науки РФ FWES-2022-0005.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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

Financing. The research was carried out within the state assignment of FSRCC FMBA of Russia 2022-2024 ("Synthesis, study of the specific action and safety of a new experimental drug based on a carbon-11 aptamer intended for the diagnosis of lung cancer by PET/CT"). The development of the method for synthesizing oligonucleotide and determining its structure was carried out at the expense of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation FWES-2022-0005.

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

Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-109-114

В.И. Чернов[1, 2, 3], А.Н. Рыбина[1], Р.В. Зельчан[1, 2], А.А. Медведева[1], О.Д. Брагина[1, 2], Н.А. Лушникова[1], Е.А. Усынин[1], А. Абузайед[4], С.С. Ринне[4], Й. Серенсен[5], В.М. Толмачев[2, 6], А.М. Орлова[2, 4, 7]

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ГАСТРИН-РИЛИЗИНГ ПЕПТИДА [^{99m}Tc]Tc-RM26 – НОВЫЙ РАДИОФАРМПРЕПАРАТ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1] Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

[2] Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», Научно-исследовательская школа химии и прикладных биомедицинских наук, Томский политехнический университет, Томск

[3] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

[4] Кафедра медицинской химии, Университет Уппсалы, Уппсала, Швеция

[5] Кафедра хирургии, ядерной медицины и ПЭТ, Университет Уппсалы, Уппсала, Швеция

[6] Кафедра иммунологии, генетики и патологии, Университет Уппсалы, Уппсала, Швеция

[7] Лаборатория «Наука для жизни», Университет Уппсалы, Уппсала, Швеция

Контактное лицо: В.И. Чернов, e-mail: chernov@tnimc.ru

РЕФЕРАТ

Гиперэкспрессия рецептор гастрин-рилизинг пептида (ГРПР) характерна для рака предстательной железы. В настоящее время в мире ведется активная разработка радиофармпрепаратов (РФП) для визуализации ГРПР на основе антагонистов бомбезина. Целью настоящей работы явилась проведение первой фазы клинического исследования антагониста ГРПР [^{99m}Tc]Tc-RM26 и изучение возможности его использования для ОФЭКТ-визуализации РПЖ. В исследование вошли 13 пациентов с диагнозом РПЖ. Пациентам [^{99m}Tc]Tc-RM26 вводили внутривенно болюсно активностью 640±165 МБк (40 мкг/инъекция). Шести пациентам выполняли планарную сцинтиграфию всего тела, а также ОФЭКТ/КТ через 2, 4, 6 и 24 ч после инъекции. Семи пациентам выполняли только ОФЭКТ/КТ через 2 ч после введения РФП. Исследование показало, что однократное внутривенные введения [^{99m}Tc]Tc-RM26 безопасны и хорошо переносятся. Критическими органами для РФП являются желчный пузырь, тонкая кишка, верхняя часть толстой кишки и почки. Дозовая нагрузка на одного пациента, связанная с введением [^{99m}Tc]Tc-RM26, составляет 3–6 мЗв на одно исследование. Исследуемый РФП позволяет визуализировать первичные злокачественные опухоли предстательной железы, ее метастазы в лимфатические узлы и кости. Целесообразно проведение дальнейших клинических исследований [^{99m}Tc]Tc-RM26 для оценки чувствительности и специфичности ОФЭКТ/КТ с этим РФП для диагностики и стадирования РПЖ.

Ключевые слова: *рак предстательной железы, антагонист рецептора гастрин-рилизинг пептида, [^{99m}Tc]Tc-RM26, ОФЭКТ*

Для цитирования: Чернов В.И., Рыбина А.Н., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Лушникова Н.А., Усынин Е.А., Абузайед А., Ринне С.С., Серенсен Й., Толмачев В.М., Орлова А.М. Антагонист рецепторов гастрин-рилизинг пептида [^{99m}Tc]Tc-RM26 – новый радиофармпрепарат для визуализации рака предстательной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 109–114. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-109-114

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-109-114

V.I. Chernov[1, 2, 3], A.N. Rybina[1], R.V. Zelchan[1, 2], A.A. Medvedeva[1], O.D. Bragina[1, 2], N.A. Lushnikova[1], E.A. Usynin[1], A. Abouzayed[4], S.S. Rinne[4], J. Sörensen[5], V.M. Tolmachev[2, 6], A.M. Orlova[2, 4, 7]

The Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist [^{99M}Tc]Tc-RM26 is a Novel Radiopharmaceutical for Prostate Cancer Imaging

[1] Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

[2] Oncoteranostics Research Center, Scientific Research School of Chemistry and Applied Biomedical Sciences, Polytechnic University, Tomsk, Russia

[3] National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

[4] Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Uppsala, Sweden

[5] Department of Surgical Sciences, Nuclear Medicine & PET, Uppsala University, Uppsala, Sweden

[6] Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

[7] Science for Life Laboratory, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Contact person: V.I. Chernov, e-mail: chernov@tnimc.ru

ABSTRACT

Gastrin releasing peptide receptor (GRPR) is overexpressed in prostate cancer (PC). Currently, radiopharmaceuticals (RP) for visualization of GPRP based on bombesin antagonists are developed. The aim of the present work was to conduct a phase I clinical trial of the GRPR antagonist [^{99m}Tc]Tc-RM26 and to study the possibility of its use for PC SPECT imaging. Thirteen patients diagnosed with PC were included

in the study. Patients received [^{99m}Tc]Tc-RM26 intravenous bolus at a dose of 640±165 MBq (40 μg/injection). Six patients underwent whole-body planar imaging and SPECT/CT at 2, 4, 6, and 24 h after injection. Seven patients had SPECT/CT alone performed 2 h after RFP injection. The study showed that a single intravenous injection of [^{99m}Tc]Tc-RM26 is safe and well tolerated. Critical organs for RFP are the gallbladder, small intestine, upper colon and kidney. The dose burden per patient associated with the administration of [^{99m}Tc]Tc-RM26 RFP is 3–6 mSv per study. The studied RP allows to visualize primary prostate malignant tumors, as well as its metastases to lymph nodes and bones. It is reasonable to conduct further clinical studies of [^{99m}Tc]Tc-RM26 to evaluate the sensitivity and specificity of SPECT/CT with this RP for diagnostics and staging of prostate cancer.

Keywords: *prostate cancer, gastrin-releasing peptide receptor antagonist, [^{99m}Tc]Tc-RM26, SPECT*

For citation: Chernov VI, Rybina AN, Zelchan RV, Medvedeva AA, Bragina OD, Lushnikova NA, Usynin EA, Abouzayed A, Rinne SS, Sörensen J, Tolmachev VM, Orlova AM. The Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist [^{99M}Tc]Tc-RM26 is a Novel Radiopharmaceutical for Prostate Cancer Imaging. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):109–114. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-109-114

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин, при этом за последние 30 лет во многих странах отмечается существенный рост заболеваемости [1, 2]. Точная диагностика и стадирование играет важную роль в прогнозе и определении тактики лечения этой патологии [3]. В последнее годы, благодаря появлению радиофармпрепаратов (РФП) на основе ингибиторов простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) существенно расширились возможности радионуклидной визуализации РПЖ и его метастазов. В то же время согласно метаанализу, 1256 пациентов РПЖ чувствительность ПЭТ с меченными галлием-68 ингибиторами ПСМА в выявлении первичной опухоли составила 70 %, а при диагностике метастатических лимфатических узлов – лишь 61 % [4], что свидетельствует о необходимости поиска новых молекулярных мишеней для визуализации этого новообразования. Одной из таких перспективных молекулярных мишеней, ассоциированной с ранними стадиями РПЖ, может стать рецептор гастрин-рилизинг пептида (ГРПР) или бомбезиновый рецептор II типа.

Расположенный на клеточной мембране ГРПР сверхэкспрессируется в 100 % первичных РПЖ и более чем в 85 % метастазов РПЖ в лимфатические узлы – именно в этих клинических ситуациях возможности ПСМА-визуализации ограничены [5, 6]. Повышенная экспрессия ГРПР наблюдается также и при других видах рака: около 100 % гастринов и 30–50 % раков толстой кишки, почек, матки и мелкоклеточных раков легких [7]. При раке молочной железы (РМЖ) ГРПР наиболее часто сверхэкспрессируется в гормонозависимых молекулярных подтипах (83,2 %) [8]. В эстроген-негативных раках, HER2-позитивных и трижды негативных опухолях гиперэкспрессия этого рецептора описана в 12, 21,3 и 7,8 % соответственно [9].

Первые попытки создания РФП для визуализации ГРПР были основаны на использовании агонистов бомбезина [10]. В то же время введение даже следовых количеств агонистов вызывает неблагоприятные физиологические реакции [11]. Кроме того, связывание агонистов с ГРПР быстро снижает экспрессию рецепторов на мембране, что приводит к уменьшению числа мишеней, доступных для связывания [12, 13]. Поэтому в настоящее время для разработки визуализирующих ГРПР РФП используют антагонисты бомбезина [10]. В клиническом исследовании I фазы единственным побочным эффектом, наблюдавшимся после ежедневного подкожного введения терапевтического антагониста ГРПР, был локальный дискомфорт в месте инъекции в самых высоких исследуемых дозах (96 мкг/кг) [14].

Целый ряд меченных пептидных антагонистов бомбезина (RM2, RM26, BAY86-7548, DB15) успешно прошли клинические испытания для визуализации экспрессии ГРПР у больных РПЖ и РМЖ [15]. Исследования показали безопасность РФП, а также высокую контрастность визуализации экспрессии ГРПР в обоих типах рака. Большинство молекул были разработаны для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) – метода визуализации, который обеспечивает более высокую чувствительность по сравнению с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ). В то же время повсеместная доступность ОФЭКТ-сканеров и существенно более низкая стоимость ОФЭКТ-исследований является основной причиной актуальности создания РФП для сцинтиграфической диагностики РПЖ. Разработка, доклинические и клинические исследования РФП [^{99m}Tc]Tc-RM26 для ОФЭКТ-визуализации ГРПР выполнялась коллективом авторов Упсальского университета (Швеция), Томского политехнического университета и НИИ онкологии Томского НИМЦ при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» [17].

Целью настоящей работы явилась проведение первой фазы клинического исследования антагониста ГРПР [^{99m}Tc]Tc-RM26 и изучение возможности его использования для ОФЭКТ-визуализации РПЖ.

Материал и методы

Клиническое исследование проведено на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ (ClinicalTrials.gov ID NCT04746638) и одобрено локальным Биоэтическим комитетом (протокол № 14, от 21 декабря 2020 г.). Было обследовано 13 пациентов (47–70 лет) с клиническим и патоморфологическим диагнозом РПЖ. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования. Критериями включения были: возможность пройти запланированные диагностические исследования, результаты гематологических, печеночных и почечных тестов в пределах нормы. Критериями исключения явились: противопоказания к хирургическому вмешательству в связи с тяжелой сопутствующей патологией, вторая злокачественная опухоль, наличие аутоиммунного заболевания, гепатиты В или С, ВИЧ, инфекционное заболевание в течение предшествующих 3 мес, участие в других клинических исследованиях, андрогенная депривационная терапия в течение предшествующих 3 мес.

Обследование пациентов включало измерение уровня простат-специфического антигена (ПСА), трансректальное УЗИ (HI VISION AVIUS, Hitachi Aloka), МРТ органов малого таза с контрастированием (Essenza, Siemens), биопсию простаты с гистологическим исследованием. Пациентам обеих групп проводились КТ грудной клетки и сканирование костей с использованием ^{99m}Tc-пирофосфата. Во всех случаях была проведена операция с морфологической оценкой удаленной опухоли и лимфатических узлов.

Получение [^{99m}Tc]Tc-RM26 осуществлялось путем мечения элюатом технеция-99m наборов RM26 в соответствии с ранее опубликованным протоколом [17]. Радиохимическая чистота РФП составляла более 98 %.

Пациентам [^{99m}Tc]Tc-RM26 вводили внутривенно болюсно с активностью 640±165 МБк (40 мкг/инъекция). Визуализацию выполняли с помощью гибридной системы (Symbia Intevo T16, Siemens), оснащенной двухголовочной гамма-камерой и встроенным 16-срезовым компьютерным томографом. Для регистрации изображений использовали низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения. Шести пациентам выполняли планарные изображения всего тела (передние и задние, скорость сканирования 12 см/мин, матрица 1024×256 пикселов), а также ОФЭКТ/КТ (32 проекции по 30 секунд каждая, матрица 128×128 пикселов) и низкодозовая КТ (140 кВ, 20 мАс/срез в матрице 512×512) через 2, 4, 6 и 24 ч после инъекции. Изображения передавали на рабочую станцию Syngo.via (Siemens) для анализа. Семи пациентам выполняли только ОФЭКТ/КТ в вышеуказанном режиме через 2 ч после введения РФП.

Для каждой временной точки вычисляли среднее геометрическое значение подсчетов в областях интереса (ROI), расположенных над органами и всем телом в передней и задней проекциях. Для оценки динамики активности в крови использовали ROI над полостью левого желудочка [18]. Поглощенные дозы для отдельных органов и эффективную дозу рассчитывали с помощью программного обеспечения OLINDA/EXM 1.1.

Общие анализы крови и мочи выполняли до инъекции и через 1 ч после нее. Жизненные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания, температура и ЭКГ) контролировались до и в течение 24 ч после введения РФП; оценка возможных побочных эффектов проводилась в течение 3–7 сут после инъекции.

Статистические данные представлены как средние ± погрешность среднего (M±m), медиана (Me), 25-ый и 75-ый процентили (Q25; Q75).

Результаты и обсуждение

После однократного внутривенного болюсного введения 40 мкг [^{99m}Tc]Tc-RM26 не наблюдалось никаких побочных явлений, патологических изменений в клинических лабораторных анализах или жизненных показателей.

Распределение [^{99m}Tc]Tc-RM26 в организме пациентов через 2, 4, 6, 24 ч после введения РФП представлено на рис. 1 и в табл. 1.

После внутривенного введения РФП быстро покидал кровеносное русло (период полувыведения $T_{½}$ составил 1,6±0,2 часов). Элиминация [^{99m}Tc]Tc-RM26 происходила как почечным, так и гепатобилиарным путем (рис. 1 и табл. 1). Исходно высокая концентрация активности в моче, наблюдавшаяся через 2 ч после введения, значительно снижалась с течением времени. Уже через 2 ч после инъекции наблюдалась весьма значительная концентрация РФП в печени и почках, однако печеночное поглощение со временем снижалось, а почечное – нет. До 40 % препарата выводилось через желчь, при этом высокая активность отмечалась в органах желудочно-кишечного тракта: желчном пузыре, тонкой кишке, верхних и нижних отделах толстой кишки. В целом, наблюдалась довольно быстрая элиминация [^{99m}Tc]Tc-RM26 из организма пациентов (период полувыведения составил 1,14 ч).

Таблица 1

Распределение [^{99m}Tc]Tc-RM26 в органах и тканях после внутривенного введения. Данные представлены в виде % от введённой активности/орган и стандартного отклонения

Distribution of [^{99m}Tc]Tc-RM26 in healthy organs and tissues. Data are presented as % ID/organ and standard deviation

Органы	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
Мочевой пузырь	4±6	2±1	0,6±0,4	0,16±0,07
Печень	4±2	2,2±0,8	1,8±0,6	2±1
Желчный пузырь	2±2	2±2	2±2	2,2±0,3
Почки	2,9±0,9	3±3	3±1	2,4±0,9
Тонкая кишка	12±12	9±9	9±19	10±1
Верхняя часть толстой кишки	1,1±1,0	8±3	20±13	7±8
Нижняя часть толстой кишки	0,6±0,5	0,2±0,2	0,5±0,4	0,4±0,2

Поглощенные дозы для отдельных органов, эквивалентные и эффективную дозы рассчитывали с использованием количественного анализа изображений всего тела через 2, 4, 6 и 24 ч после введения. Как представлено в табл. 2, критическими органами для [^{99m}Tc]Tc-RM26 явились желчный пузырь, тонкая кишка, верхняя часть толстой кишки и почки. Удельная эффективная доза (дозовый коэффициент) составила 0,0053±0,0007 мЗв/МБк.

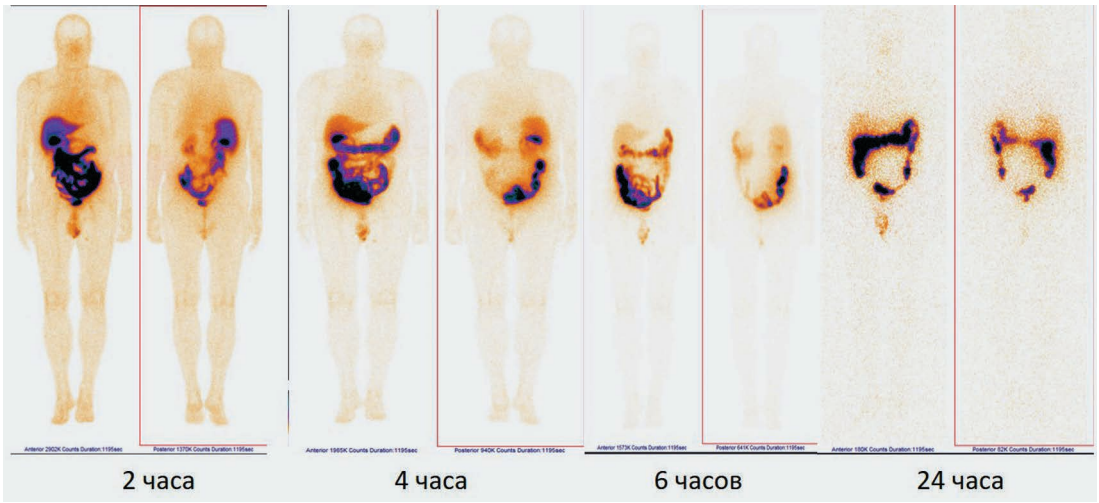


Рис. 1. Сцинтиграммы пациента в режиме «все тело» через 2, 4, 6, 24 ч после введения [^{99m}Tc]Tc-RM26

Fig. 1. Representative anterior and posterior images at 2, 4, 6, 24 h pi of [^{99m}Tc]Tc-RM26

Дозовая нагрузка на одного пациента, связанная с введением РФП, колебалась от 3 до 6 мЗв/исследование.

Таблица 2

Удельные поглощенные (мГр/МБк) и эффективная дозы после внутривенного введения [^{99m}Tc]Tc-RM26

Absorbed and effective doses after iv injection of [^{99m}Tc]Tc-RM26

Орган	Поглощенные дозы
Надпочечники	0,005±0,002
Головной мозг	0,0006±0,0002
Желчный пузырь	0,011±0,004
Тонкий кишечник	0,014±0,005
Верхняя части толстой кишки	0,05±0,02
Нижняя часть толстой кишки	0,008±0,001
Миокард	0,0021±0,0006
Почки	0,014±0,007
Печень	0,004±0,001
Легкие	0,0015±0,0003
Мышцы	0,0018±0,0006
Поджелудочная железа	0,003±0,001
Красный костный мозг	0,0026±0,0009
Кожа	0,0011±0,0005
Селезенка	0,004±0,002
Яички	0,004±0,005
Тимус	0,0017±0,0005
Щитовидная железа	0,0014±0,0005
Мочевой пузырь	0,006±0,004
Все тело	0,0026±0,0009
Эффективная доза (мЗв/МБк)	0,0053±0,0007

Повышенная аккумуляция [^{99m}Tc]Tc-RM26 в опухоли предстательной железы была выявлена у 8 из 13 пациентов (рис. 2). У 5 больных РФП в опухоли не накапливался.

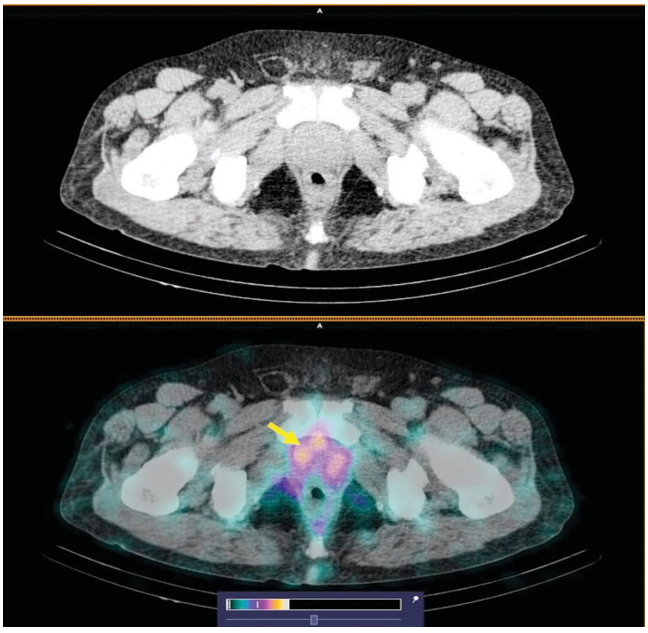


Рис. 2. КТ (верхний рисунок) и ОФЭКТ/КТ (нижний рисунок) изображения пациента с РПЖ через 2 ч после введения [^{99m}Tc]Tc-RM26. В простате визуализируется повышенное накопление РФП (SUV_{max}=1,51) (желтая стрелка)

Fig. 2. CT (upper figure) and SPECT/CT (lower figure) images of PCa patient 2 h after injection of [^{99m}Tc]Tc-RM26. An increased accumulation [^{99m}Tc]Tc-RM26 uptake (SUV_{max}=1.51) is visualized in the prostate (yellow arrow)

Через два часа после введения медиана (Me [Q_1–Q_3]) накопления [^{99m}Tc]Tc-RM26 (SUV_{max}) в первичной опухоли составила 1,44 [1,14–1,69], медиана отношения опухоль/фон – 4,25 [2,65–7,1]. С течением времени показатели SUV_{max} и отношение опухоль/фон снижались.

У 5 обследованных пациентов по данным референсных методов исследования было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов. У 1 из них наблюдалась повышенная аккумуляция [^{99m}Tc]Tc-RM26 в лимфатических узлах (рис. 3). Уровень накопления РФП (SUV_{max}) в них составил 0,75 [0,14–1,69], медиана отношения опухоль/фон – 37,5 [23,5–60].

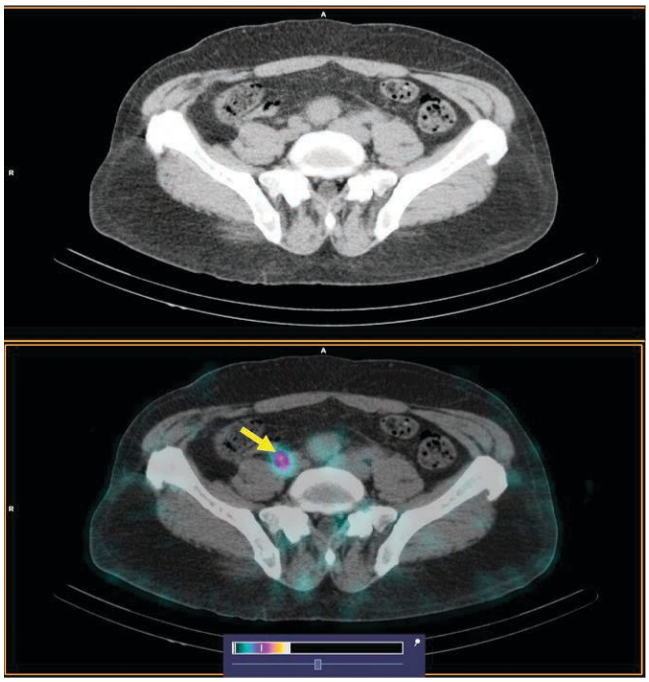


Рис. 3. КТ (верхний рисунок) и ОФЭКТ/КТ (нижний рисунок) изображения пациента с РПЖ через 2 ч после введения [^{99m}Tc]Tc-RM26. В общем подвздошном лимфатическом узле справа визуализируется очаг повышенного накопления РФП (SUV_{max}=1,23) (желтая стрелка)

Fig. 3. CT (upper figure) and SPECT/CT (lower figure) images of a patient with prostate cancer 2 hours after administration of [^{99m}Tc]Tc-RM 26. A focus of increased [^{99m}Tc]Tc-RM26 in the common iliac lymph node on the right is visualized (SUV_{max}=1.23) (yellow arrow)

Метастатическое поражение костей скелета было диагностировано у 5 больных. Лишь у 1 из них имели место единичные очаги гиперфиксации [^{99m}Tc]Tc-RM26 в костях (рис. 4). Уровень накопления РФП (SUV_{max}) в этих очагах составил 0,76 [0,71–1,74], медиана отношения опухоль/фон – 4,8 [4,75–88].

По данным референсных методов исследования, количество пациентов с поражением лимфатических узлов и костей скелета превышало количество положительных результатов ОФЭКТ/КТ с повышенным включением [^{99m}Tc]Tc-RM26. Данное несоответствие можно объяснить взаимодействием между экспрессией ГРПР и андрогенами, поскольку гормональная терапия влияет на экспрессию ГРПР при раке предстательной железы, снижая ее на поздних андроген-независимых стадиях [19].

Разработка ПСМА-специфических РФП стала революцией в радионуклидной визуализации и лечении РПЖ [20–22]. Однако накопление клинического опыта привело к пониманию того, что диагностическая информация, получаемая при этом исследовании, ограничена [4]. В данном работе мы провели первую фазу клинических исследований и пилотную оценку диагностиче-

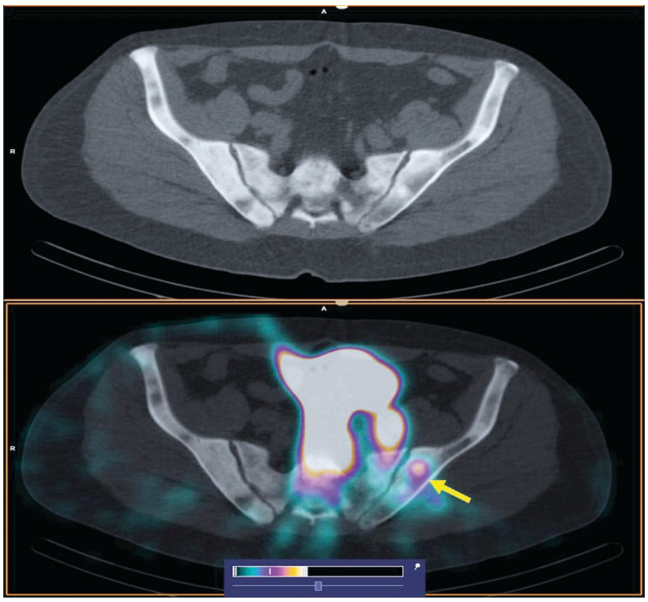


Рис. 4. КТ (верхний рисунок) и ОФЭКТ/КТ (нижний рисунок) изображения пациента с РПЖ с тотальным поражением костей скелета по бластическому типу через 2 ч после введения [^{99m}Tc]Tc-RM26. В левой подвздошной кости визуализируется очаг повышенного накопления РФП (SUV_{max}=1,74) (желтая стрелка)

Fig. 4. CT (upper figure) and SPECT/CT (lower figure) images of a patient with prostate cancer with a total lesion of the bones according to the blastic type 2 hours after administration of [^{99m}Tc]Tc-RM26. A focus of increased accumulation of [^{99m}Tc]Tc-RM26 (SUV_{max}=1.74) is visualized in the left ilium (yellow arrow)

ской информативности РФП, визуализирующего еще одну молекулярную мишень РПЖ–ГРПР. Этот РФП имеет потенциал использования в качестве дополнения к ПСМА-специфическим индикаторам визуализации РПЖ.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что инъекции 40 мкг [^{99m}Tc]Tc-RM26 не имели заметных побочных эффектов, являются безопасными и легко переносятся пациентами. Важно отметить, что ни в одном случае не было отмечено реакции организма, характерной для агонистов ГРПР. Это особенно важно, поскольку в настоящем исследовании мы использовали массу введенного пептида, превышающего на два порядка массу агонистического производного бомезина, который, как было показано ранее, может вызывать побочные эффекты [23]. С другой стороны, отсутствие негативных агонистическим эффектов хорошо согласуется с данными по оценке других ГРПР-антагонистов, которые вводились в сходном диапазоне масс (от 10 до 56 мкг/инъекцию) [16, 24, 25].

После внутривенного введения [^{99m}Tc]Tc-RM26 быстро покидал кровеносное русло, что снижало фоновую активность и создавало предпосылки для высококонтрастной визуализации. Клинические испытания подтвердили основную особенность РФП, выявленную в доклинических исследованиях – значительную степень гепатобилиарной экскреции [17]. Эта особенность была направлена на обеспечение быстрого снижения активности пула крови, а также на снижение накопления РФП в мочевом пузыре, что могло бы оказать негативное влияние на визуализацию первичного РПЖ и его региональных метастазов в лимфатические узлы. Подобная стратегия была использована и при разработке меченого фтором-18 фторхолина [26]. Основным недостатком гепатобилиарной экскреции индикатора являются затруднения при визуализации метастазов печени и в лимфатические узлы малого таза, особенно при выполнении отсроченных сканов. В то же время, при РПЖ вторичное поражение печени наблюдается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Вполне закономерно, что длительное время нахождения РФП в органах желудочно-кишечного тракта обусловило относительно высокие поглощенные дозы для органов брюшной полости и почек. При этом эффективные дозы для [^{99m}Tc]Tc-RM26 составили 0,0053±0,0007 мЗв/МБк и были сходны с дозами, полученными для меченных технецием агонистов ГРПР: 0,009±0,001 мЗв/МБк для смешанной когорты пациентов с РМЖ и РПЖ [27] и 0,005±0,002 мЗв/МБк для пациентов с РПЖ [28]. Эти дозы оказались значимо ниже эффективных доз после введения меченных галлием-68 антагонистов ^{68}Ga-SB3 (0,0144 мЗв/МБк) [29] и ^{68}Ga-RM26 (0,07±0,01 мЗв/МБк) [30].

В последнее десятилетие было выполнено несколько клинических исследований по ПЭТ-визуализации экспрессии ГРПР с использованием антагонистов бомбезина [15]. Несмотря на то, что ПЭТ позволяет получить лучшее пространственное разрешение по сравнению с ОФЭКТ, меченные технецием-99m РФП остаются существенно более доступными из-за их невысокой цены и меньшей стоимости оборудования для визуализации. Кроме того, в современных гамма-камерах реализована сопоставимая с ПЭТ/КТ возможность количественной оценки аккумуляции РФП, пространственное разрешение и чувствительность ОФЭКТ значительно улучшились с появлением детекторов на основе кадмий-цинк-теллура (CZT) [31]. Скорость счета на введенную активность при ОФЭКТ остается ниже, чем в ПЭТ, но более низкие поглощенные и эффективные дозы позволяют вводить бóльшие активности РФП, меченных технецием-99m. На сегодняшний день проведены единичные клинические исследования по визуализации экспрессии ГРПР с помощью таких РФП [16, 32]. Настоящее работа свидетельствует о перспективности использования этого класса РФП для диагностики РПЖ.

Заключение

Однократное внутривенное введение антагониста ГРПР [^{99m}Tc]Tc-RM26 безопасно и хорошо переносится. Критическими органами для РФП являются желчный пузырь, тонкая кишка, верхняя часть толстой кишки и почки. Дозовая нагрузка на одного пациента, связанная с введением РФП [^{99m}Tc]Tc-RM26 составляет 3–6 мЗв на одно исследование. Исследуемый РФП позволяет визуализировать первичные злокачественные опухоли предстательной железы, ее метастазы в лимфатические узлы и в кости. Целесообразно проведение дальнейших клинических исследований [^{99m}Tc]Tc-RM26 для оценки чувствительности и специфичности ОФЭКТ/КТ с этим РФП для диагностики и стадирования РПЖ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2021;71:209–249.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. [*Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2022 Godu* = The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2022. Ed. A.D.Kaprin, V.V.Starinskiy, A.O.Shakhzadova. Moscow Publ., 2022. 239 p. (In Russ.)].
3. Miller K.D., Nogueira L., Devasia T., Mariotto A.B., Yabroff K.R., Jemal A., Kramer J., Siegel R.L. Cancer Treatment and Survivorship Statistics. CA Cancer J Clin. 2022;72:409-436. doi: 10.3322/caac.21731.
4. Von Eyben F.E., Picchio M., von Eyben R., Rhee H., Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur. Urol. Focus. 2018;4:686–693.
5. Ananias H.J., van den Heuvel M.C., Helfrich W., de Jong I.J. Expression of the Gastrin-Releasing Peptide Receptor, the Prostate Stem Cell Antigen and the Prostate-Specific Membrane Antigen in Lymph Node and Bone Metastases of Prostate Cancer. Prostate. 2009;69:1101–1108.
6. Beer M., Montani M., Gerhardt J., Wild P.J., Hany T.F., Hermanns T., Müntener M., Kristiansen G. Profiling Gastrin-Releasing Peptide Receptor in Prostate Tissues: Clinical Implications and Molecular Correlates. Prostate. 2012;72:318-325.
7. Cornelio D.B., Roesler R., Schwartsmann G. Gastrin-Releasing Peptide Receptor as a Molecular Target in Experimental Anticancer Therapy. Ann Oncol. 2007;18;1457-1466. doi: 10.1093/annonc/mdm058.
8. Dalm S.U., Martens J.W., Sieuwerts A.M., van Deurzen C.H., Koelewijn S.J., de Blois E., Maina T., Nock B.A., Brunel L., Fehrentz J.-A., Martinez J., de Jong M., Melis M. In vitro and in vivo Application of Radiolabeled Gastrin-Releasing Peptide Receptor Ligands in Breast Cancer. J Nucl Med. 2015;56:752-757. doi: 10.2967/jnumed.114.153023.
9. Morgat C., MacGrogan G., Brouste V., Vélasco V., Sévenet N., Bonnefoi H., Fernandez P., Debled M., Hindié E. Expression of Gastrin-Releasing Peptide Receptor in Breast Cancer and Its Association with Pathologic. Biologic. and Clinical Parameters: a Study of 1.432 Primary Tumors. J Nucl Med. 2017;58:1401-1407. doi: 10.2967/jnumed.116.188011.
10. Ceci F., Castellucci P., Polverari G., Iagaru A. Clinical Application of Fluciclovine PET. Choline PET and Gastrin-Releasing Polypeptide Receptor (Bombesin) Targeting PET in Prostate Cancer. Curr Opin Urol. 2020;30:641-648. doi: 10.1097/MOU.0000000000000794.
11. Bodei L., Ferrari M., Nunn A., Llull J., Cremonesi M., Martano L., Laurora G., Scardino E., Tiberini S., Bufi G., Eato de Cobelli O., Paganelli G. 177Lu-AMBA Bombesin Analogue in Hormone Refractory Prostate Cancer Patients: a Phase I Escalation Study with Single-Cycle Administrations [Abstract]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34;2:221.
12. Schally A.V., Comaru-Schally A.M., Nagy A., Kovacs M., Szepeshazi K., Plonowski A., Varga J.L., Halmos G. Hypothalamic Hormones and Cancer. Front Neuroendocrinol. 2001;22:248–291.
13. Millar J.B.; Rozengurt E. Chronic Desensitization to Bombesin by Progressive Down-Regulation of Bombesin Receptors in Swiss 3T3 cells. Distinction from Acute Desensitization. J Biol Chem. 1990;265:12052–12058.
14. Schwartsmann G., DiLeone L.P., Horowitz M., Schunemann D., Cancella A., Pereira A.S., Richter M., Souza F., da Rocha A.B., Souza F.H., Pohlmann P., De Nucci G. A Phase I Trial of the Bombesin/Gastrin-Releasing Peptide (BN/GRP) Antagonist RC3095 in Patients with Advanced Solid Malignancies. Invest New Drugs. 2006;24:403–412.
15. Mansi R., Nock B.A., Dalm S.U., Busstra M.B., van Weerden W.M., Maina T. Radiolabeled Bombesin Analogs. Cancers (Basel). 2021;13:5766. doi: 10.3390/cancers13225766.
16. Nock B.A., Kaloudi A., Kanellopoulos P., Janota B., Bromińska B., Iżycki D., Mikołajczak R., Czepczynski R., Maina T. [^{99m}Tc]Tc-DB15 in GRPR-Targeted Tumor Imaging with SPECT: from Preclinical Evaluation to the First Clinical Outcomes. Cancers (Basel). 2021;13:5093. doi: 10.3390/cancers13205093.
17. Abouzayed A., Rinne S.S., Sabahnoo H., Sörensen J., Chernov V., Tolmachev V., Orlova A. Preclinical Evaluation of ^{99m}Tc-Labeled GRPR Antagonists MaSSS/SES-PEG2-RM26 for Imaging of Prostate Cancer. Pharmaceutics. 2021;13:182.
18. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Garbukov E., Vorobyeva A., Orlova A., Tashireva L., Sörensen J., Zelchan R., Medvedeva A., Deyev S., Tolmachev V. Phase I Trial of ^{99m}Tc-(HE)3-G3 a DARPin-Based Probe for Imaging of HER2 Expression in Breast Cancer. J Nucl Med. 2022;63:528-535.
19. Schroeder R., de Visser M., van Weerden W.M. Androgen-Regulated Gastrin-Releasing Peptide Receptor Expression in Androgen-Dependent Human Prostate Tumor Xenografts. Int J Cancer. 2010;126;12:2826–2834. doi: 10.1002/ijc.25000.
20. Брагина О.Д., Чернов В.И., Ларькина М.С., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы // Молекулярная медицина. 2018. Т.16. №4. С. 3-8 [Bragina O.D., Chernov V.I., Lar'kina M.S., Zel'chan R.V., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A. Prostate-Specific Membrane Antigen: Modern Possibilities in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Molekulyarnaya Meditsina* = Molecular Medicine. 2018;16;4:3-8 (In Russ.)].
21. Медведева А.А., Чернов В.И., Усынин Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Лушникова Н.А. Использование 177Lu-ПСМА для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т.20. №3. С. 115-123 [Medvedeva A.A., Chernov V.I., Usynin Ye.A., Zel'chan R.V., Bragina O.D., Lushnikova N.A. Use of 177Lu-PSMA for Radionuclide Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2021;20;3:115-123 (In Russ.)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-115-123
22. Вязьмин В.В., Зуков Р.А., Чанчикова Н.Г., Левченко Е.А., Чернов В.И. Современные возможности ПЭТ/КТ в диагностике рака предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т.20. №5. С. 115-122 [Vyaz'min V.V., Zukov R.A., Chanchikova N.G., Levchenko Ye.A., Chernov V.I. Modern Capabilities of PET/CT in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Oncology Journal. 2021;20;5:115-122 (In Russ.)].
23. Bertacinni G., Impicciatore M., Molina E., Zappia L. Action of Bombesin on Human Gastrointestinal Motility. Italian J Gastroent. 1974;6:45–51.
24. Stoykow C., Erbes T., Maecke H.R., Bulla S., Bartholomä M., Mayer S., Drendel V., Bronsert P., Werner M., Gitsch G., Weber W.A., Stickeler E., Meyer P.T. Gastrin-Releasing Peptide Receptor Imaging in Breast Cancer Using the Receptor Antagonist 68Ga-RM2 And PET. Theranostics. 2016;6:1641-1650.
25. Wieser G., Mansi R., Grosu A.L., Schultze-Seemann W., Dumont-Walter R.A., Meyer P.T., Maecke H.R., Reubi J.C., Weber W.A. Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Prostate Cancer with a Gastrin Releasing Peptide Receptor Antagonist – from Mice to Men. Theranostics. 2014;4:412-419.
26. Kwee S.A., Wei H., Sesterhenn I., Yun D., Coel M.N. Localization of Primary Prostate Cancer with Dual-Phase 18F-Fluorocholine PET. J Nucl Med. 2006;47:262-269.
27. Van de Wiele C., Dumont F., Dierckx R.A., Peers S.H., Thornback J.R., Slegers G., Thierens H. Biodistribution and Dosimetry of ^{99m}Tc-RP527 a Gastrin-Releasing Peptide (GRP) Agonist for the Visualization of GRP Receptor–Expressing Malignancies. J Nucl Med. 2001;42:1722–1727.
28. Mather S.J., Nock B.A., Maina T., Gibson V., Ellison D., Murray I., Sobnack R., Colebrook S., Wan S., Halberrt C., Szysko T., Powles T., Avril N. GRP Receptor Imaging of Prostate Cancer Using [^{99m}Tc]Demobesin 4: a First-in-Man Study. Mol Imaging Biol. 2014;16:888-895.
29. Bakker I.L., Fröberg A.C., Busstra M.B., Verzijlbergen J.F., Konijnenberg M., van Leenders G.H., Schoots I.G., de Blois E., van Weerden W.M., Dalm S.U., Maina T., Nock B.A., de Jong M. GRPr Antagonist 68Ga-SB3 PET/CT Imaging of Primary Prostate Cancer in Therapy-Naïve Patients. J Nucl Med. 2021;62:1517–1523.
30. Zhang J., Niu G., Fan X., Lang L., Hou G., Chen L., Wu H., Zhu Z., Li F., Chen X. PET Using a GRPR Antagonist 68Ga-RM26 in Healthy Volunteers and Prostate Cancer Patients. J Nucl Med. 2018;59:922–928.
31. den Wyngaert T.V., Elvas F., De Schepper S., Kennedy J.A., Israel O. SPECT/CT: Standing on the Shoulders of Giants. It is Time to Reach for the Sky! J Nucl Med. 2020;61:1284–1291.
32. Chernov V., Rybina A., Zelchan R., Medvedeva A., Bragina O., Lushnikova N., Doroshenko A., Usynin E., Tashireva L., Vtorushin S., Abouzayed A., Rinne S.S., Sörensen J., Tolmachev V., Orlova A. Phase I Trial of [99m Tc] Tc-maSSS-PEG2 -RM26, a Bombesin Analogue Antagonistic to Gastrin-Releasing Peptide Receptors (GRPRs), for SPECT Imaging of GRPR Expression in Malignant Tumors. Cancers. 2023;15:1631. doi: 10.3390/cancers15061631.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. При поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» № 2030-ИЗ-024-202–2024 «Радионуклидная тераностика рака предстательной железы».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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

Financing. With the support of the Strategic Academic Leadership program "Priority 2030" No. 2030-FROM-024-202–2024 "Radionuclide theranostics of prostate cancer".

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

Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-115-121

А.В. Петряйкин[1], А.А. Баулин[1], Ю.А. Васильев[1], З.Р. Артюкова[1], А.К. Сморчкова[1], Д.С. Семенов[1], А.А. Алиханов[2], Р.А. Ерижоков[1], О.В. Омелянская[1]

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛГОРИТМА КОРРЕКЦИИ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ АРТЕФАКТОВ НА КТ-ИЗОБРАЖЕНИЯХ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

[1] Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

[2] Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Анатолий Анатольевич Баулин, e-mail: BaulinAA3@zdrav.mos.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Количественно оценить программные алгоритмы реконструкции в комбинации с алгоритмом O-MAR для коррекции металлических артефактов на КТ-изображениях и рассмотреть потенциал использования O-MAR для задач планирования лучевой терапии.
Материал и методы: Количественная оценка алгоритма подавления артефактов от металлоконструкций O-MAR выполнялась при КТ-исследованиях цилиндрического фантома диаметром 20 см, в центре которого расположен имплантат тазобедренного сустава (ТБС) с закрепленными вокруг него пробирками, содержащими различные концентрации гидрофосфата калия ($K_2HO_4 \times 3H_2O$). Параметрами оценки служили среднеквадратичное отклонение (СКО) плотности области интереса (ROI) в единицах HU и расчет степени подверженности артефактам (*P*). Расчет поглощенной дозы в фантоме выполнялся на станции планирования Eclipse 17.0 с использованием расчетного алгоритма AAA (Analytical Anisotropic Algorithm).
Результаты: Расчеты степени подверженности артефактам показали, что минимальное среднее значение шума наблюдалось для алгоритма реконструкции iMR в сочетании с O-MAR (31,6± 45,5 HU) и максимальное для FBP (16) без O-MAR (77,0 ± 31,1 HU). При сравнении КТ-исследований с/без O-MAR средняя рассчитанная разница поглощенной дозы для всех контрольных точек равна 0,33±1,68 % и 0,42±1,38 % при наличии имплантата ТБС для режимов FBP и iMR соответственно. Однако для зоны артефакта (темное пятно) разница составила 3,22 % для обоих режимов.
Заключение: Показано, что применение алгоритма O-MAR снижает искаженные значения рентгеновской плотности, возникшие вследствие наличия имплантата при ТБС на КТ-исследованиях. Расчет поглощенной дозы для зоны артефакта (темное пятно) показывает снижение неопределенности расчета дозы на скорректированных O-MAR исследованиях.

Ключевые слова: *КТ, металлические артефакты, алгоритмы подавления артефактов, планирование лучевой терапии*

Для цитирования: Петряйкин А.В., Баулин А.А., Васильев Ю.А., Артюкова З.Р., Сморчкова А.К., Семенов Д.С., Алиханов А.А., Ерижоков Р.А., Омелянская О.В. Анализ возможности использования алгоритма коррекции металлических артефактов на КТ-изображениях для планирования лучевой терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 115–121. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-115-121

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-115-121

A.V. Petraikin[1], A.A. Baulin[1],Y.A. Vasilev[1], Z.R. Artyukova[1], A.K. Smorchkova[1], D.S. Semenov[1], A.A. Alihanov[2], R.A. Erizhokov[1], O.V. Omelyanskaya[1]

Analysis of Possibility of Using an Algorithm for Correcting Metal Artifacts in CT-Images for Radiation Therapy Planning

[1] Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

[2] N.I. Pirogov RNIMU, Moscow, Russia

Контактное лицо: Anatoly A. Baulin, e-mail: BaulinAA3@zdrav.mos.ru

ABSTRACT

Purpose: To quantitatively evaluate reconstruction software algorithms in combination with algorithm O-MAR for correcting metal artifacts in CT-images and explore the potential of using O-MAR for radiation therapy planning tasks.
Material and methods: A quantitative assessment of the O-MAR algorithm on CT scans of a 20 cm diameter cylindrical phantom with a hip joint implant in the center was performed. Test tubes with different concentrations of potassium hydrogen phosphate ($K_2HO_4 \times 3H_2O$) were placed around the implant. The evaluation parameters used standard deviation (SD) of the region of interest (ROI) density in HU units and the calculation of the degree of susceptibility to artifacts (P).The calculation of absorbed dose in the phantom was performed on the Eclipse 17.0 planning station, using the AAA (Analytical Anisotropic Algorithm) calculation algorithm.
Results: Calculations of the degree of artifact susceptibility showed that the minimum mean noise value was observed for the iMR series in combination with O-MAR (31.6 ± 45.5 HU) and the maximum for FBP (16) without O-MAR (77.0 ± 31.1 HU). As a result of comparison of CT studies with/without O-MAR, the average calculated difference in absorbed dose for all control points is 0.33±1.68 % and 0.42±1.38 % in the presence of implant for FBP and iMR modes, respectively. However, for both modes the difference was 3.22 % for the artifact zone (dark spot).
Conclusion: It is shown that the use of the O-MAR algorithm reduces the distorted values of X-ray density that arose as a result of the presence of an implant in CT studies. The calculation of the absorbed dose for the artifact zone (dark spot) shows a decrease in the uncertainty of the dose calculation in O-MAR-corrected studies.

Keywords: *CT, metal artifacts reduction (MAR), radiation therapy planning*

For citation: Petraikin AV, Baulin AA, Vasilev YA, Artyukova ZR, Smorchkova AK, Semenov DS, Alihanov AA, Erizhokov RA, Omelyanskaya OV. Analysis of Possibility of Using an Algorithm for Correcting Metal Artifacts in CT-Images for Radiation Therapy Planning. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):115–121. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-115-121

Введение

В процессе подготовки пациента к дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) КТ-исследования являются основным источником информации для планирования подведения дозы к опухоли. Во-первых, КТ-изображения позволяют определить точное расположение объемов облучения, а также окружающих этот объем критических органов и структур. Соблюдение геометрической точности является ключевым фактором, отвечающим за результат курса ДЛТ. При этом отклонения в несколько миллиметров могут привести к повышенному облучению органов риска и частичному недополучению предписанной дозы опухолью [1]. Во-вторых, моделирование дозы алгоритмами станций планирования основано на использовании показателей электронной и массовой плотности тканей. Данную информацию невозможно получить без преобразования чисел Хаунсфилда (HU), получаемых при КТ-исследованиях [2]. Поэтому качество полученного КТ-изображения напрямую влияет на точность расчета алгоритмов планирования лучевой терапии.

Наличие в теле пациента металлических имплантатов, таких как медицинские приборы, имплантаты зубов, эндопротезы тазобедренного сустава и любых других металлических конструкций приводят к серьезному искажению рентгеновской плотности (РП) на КТ-изображениях [3]. Подобного рода яркие и темные полосчатые искажения носят названия металлических артефактов. Размер и форма артефактов зависит от размера и сплава имплантата. Но в той или иной степени наличие артефакта может привести к ошибочному определению границы опухоль–здоровая ткань, вследствие чего объем облучения и дозовая нагрузка на здоровую ткань могут быть превышены. Кроме того, искажение чисел HU вблизи имплантата может привести к повышению неопределенности расчета дозы. На сегодняшний день КТ-исследование корректируют путем зарисовки зоны артефакта и источника, привязывая к объемам плотности, близким к реальной. Но на практике определить точное значение чисел HU не представляется возможным, поэтому задается плотность воды для зоны артефакта, а для источника – плотность материала [4]. Это также повышает неопределённость расчета дозы и никаким образом не решает вопрос невозможности точного определения границы между опухолью и органами риска.

Итерационные алгоритмы подавления артефактов (metal artefact reduction-MAR) активно предлагаются производителями КТ-аппаратов как высокотехнологичный алгоритмы, способные с высокой точностью восстановить искаженную рентгеновскую плотность и приблизить значения чисел HU к истинным за счет идентификации «следов» металла в области проекции и последующей линейной интерполяции для замены недостающих данных (искаженных) данных [5]. К тому же разные алгоритмы реконструкции КТ-исследований в комбинации и без MAR могут приводить к различающимся между собой результатам. Оценка данных методов и итерационного алгоритма MAR может быть полезна для подбора режимов сканирования и реконструкции при топометрии.

Целью данной работы является количественно оценить программные алгоритмы реконструкции в комбинации с алгоритмом O-MAR (Metal Artifact Reduction for Orthopedic Implants) и рассмотреть потенциал использования O-MAR для задач планирования лучевой терапии.

Материал и методы

Сканирование фантома проводилось на 128-срезовом компьютерном томографе Philips Ingenuity. Использовались стандартный клинический протокол сканирования для брюшной полости и таза и стандартный индекс дозы КТ ($CTDI_{vol}$) 4,7 мГр повышенного $CTDI_{vol}$ 13 мГр при неизменном напряжении 120 кВ, толщина среза реконструкции 1 мм (перекрытие – 0,5 мм). В исследовании использовались алгоритмы реконструкции FBP, iDose и iMR. Для подавления артефактов от металлоконструкции использовался итеративный алгоритм O-MAR. В зависимости от индекса качества изображения для системы автоматического контроля экспозиции DoseRight (DRI), были получены серии КТ-изображений с параметрами, приведенными в табл. 1.

Таблица 1

Параметры сканирования и реконструкции полученных КТ-изображений

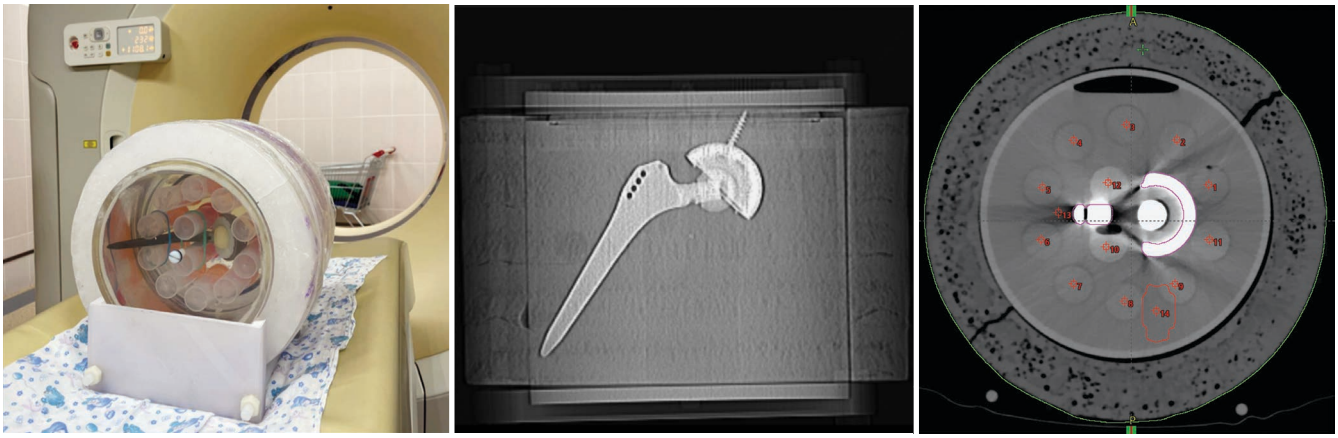
Parameters of scanning and reconstruction of obtained CT images

Название серии	Основной алгоритм реконструкции	Индекс Dose Right	$CTDI_{vol}$, мГр	мАс	DLP, мГр×см
FBP (16) standard	FBP	16	4,7	34–116	128
iDose (16)	iDose	16	4,7	34–116	128
iDose (25)	iDose	25	13	98–321	351,7
iMR (16)	iMR	16	4,7	34–116	128
iMR (25)	iMR	25	13	98–321	351,7
FBP (16) + O-MAR	FBP	16	4,7	34–116	128
iMR (16) + O-MAR	iMR	16	4,7	34–116	128

Используемый фантом диаметром 20 см показанный на рис.1 представляет собой полый цилиндр из полиметилметакрилата (оргстекла), в центре которого распложен эндопротез тазобедренного сустава (ТБС), с закрепленными вокруг него пробирками с различной концентрацией гидрофосфата калия ($K_2HO_4 \times 3H_2O$). Точные значения заданных единиц Хаунсфилда для соответствующих пробирок следующие: 4,6 HU (номер пробирки 1); 9,2 (2); 13,8 (3); 18,4 (4); 23,0 (5); 27,6 (6); 32,2 (7); 36,8 (8); 41,4 (9); 86 (11); 172 (12), номера пробирок соответствуют аксиальному изображению, приведенному на рис. 1c. Пробирка 10 исключена из анализа из-за технологического дефекта. Внутреннее свободное пространство фантома было заполнено дистиллированной водой. Для имитации подкожно-жировой клетчатки использовались парафиновые накладки толщиной 38 мм (рис. 1a,b). Эндопротез представлен бесцементной диафизарной частью, т.н. ножкой, из титана (Zimmer Alloclassic Zweymüller SLL Stem), и вертлужной системы (Zimmer Alloclassic Trilogy), включающей в себя металлическую чашку и вкладыш из сверхвысокомолекулярного полиэтилена (рис. 1b).

Количественная оценка

На всех полученных КТ-изображениях проводились измерения в зонах интереса (Region of Interest – ROI)



a b c

Рис. 1. Фантом с пробирками: a – Внешний вид фантома; b – КТ-изображение фантома, показывающая расположение тазобедренного имплантата; c – Расположение пробирок в фантоме на КТ-сканере, аксиальное изображение

Fig. 1. Phantom with test tubes: a – Phantom appearance; b – CT scan of the phantom showing the arrangement hip implant; c – Position of test tubes in the phantom on CT, axial image

для 11 пробирок на уровне шейки. ROI – окружность с радиусом 8 мм. Измерялось среднее значение и среднеквадратичное отклонение (СКО) плотности области интереса (ROI) в единицах HU. Расчеты степени подверженности артефактам (P) производились по формуле 1:

$$p = \frac{SD_m - SD_n}{SD_n} \times 100\ \%; \quad (1)$$

где SD_m – СКО ROI для пробирок в исследованиях с эндопротезом, SD_n – СКО ROI для пробирок в исследованиях без эндопротеза.

В результате пробирки подразделялись по степени подверженности артефактам на 3 категории: на сильно подверженные ($p > 200$ %), средне подверженные (50 % < p < 200 %) и слабо подверженные ($p < 50$ %) артефактам от металлоконструкций. Статистическая обработка проводилась в пакете STATISTICA v10. Кроме описательной статистики проводились сравнения непараметрическим парным критерием Уилкоксона, достоверное различия определялись при $p < 0{,}05$. Размер группы сравнения определялся количеством пробирок, использованных в эксперименте, что было обусловлено геометрией расположения образцов ($n = 11$).

Расчет поглощённой дозы

Расчет поглощенной дозы в фантоме выполнялся на станции планирования Eclipse 17.0, с использованием расчетного алгоритма AAA (Analytical Anisotropic Algorithm) [6]. Рассчитывалось статическое фотонное поле 6 МВ для 200 мониторных единиц (МЕ), размер поля составлял 28 × 28 см под углом гантри 0°, расстояние источник поверхность (РИП) составляло 86 см, а изоцентр выставлялся по центру фантома для всех расчетов. Расчет поглощенной дозы проводился для КТ-исследований в условиях присутствия и отсутствии имплантата в фантоме. Также был измерен пример с имплантатом без обработки O-MAR методом оконтуривания следов артефакта с заданным значением чисел Хаунсфилда для воды (HU=0) и среднее для биологической ткани ($HU=ST_{mean}$). Поглощенная доза измерялась в точках согласно показанному расположению пробирок на рис. 1c. Кроме этого, использовался контур объемом 22,1 см^3 на расстоянии 2 см от импланта на нижнем уровне для оценки средней дозы в объеме.

Результаты

Количественная оценка

По методике Selles M. et al [3] были распределены пробирки по степени подверженности артефактам от металлоконструкции на уровне шейки ТБС. Наибольшее влияние артефактов от металлоконструкций отмечено у пробирок № 6, 12. Рассчитанная разница подверженности артефактам на основе показателя P для пробирок показала, что применение алгоритма коррекции артефактов O-MAR снижает число изменённых пробирок с артефактами более чем на 50 % в обеих реконструкциях (FBP и iMR) (рис. 2).

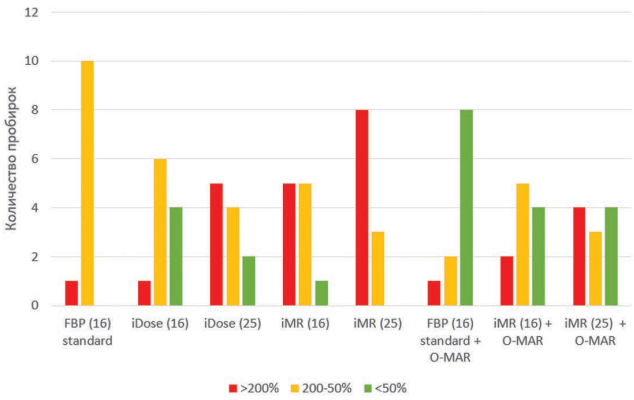


Рис. 2. Диаграмма распределения количества пробирок по степени подверженности артефактам P от металлоконструкций по каждому алгоритму реконструкции

Fig. 2. The distribution diagram of the test tubes according to the degree of susceptibility to artifacts P from metal structures for each reconstruction algorithm

Средние значения шума, оцененного как СКО, а также подверженность артефактам рассчитанная как разница количества пробирок с артефактами менее 50 % и пробирок с артефактами более 50 %, представлены в табл. 1. Расчеты степени подверженности артефактам показали, что минимальное среднее значение шума наблюдалось для серии iMR в сочетании с O-MAR (31,6± 45,5 HU) и максимальное – для FBP (16) без O-MAR (77,0 ± 31,1 HU). Кроме этого, рассчитанная разница подверженности артефактам на основе показателя P для пробирок показала, что на уровне шейки протеза, где на-

Таблица 1

Количественные характеристики пробирок для различных режимов сканирования

Quantitative characteristics of test tubes for different scanning modes

Название серии	Шум±СКО для различных исследованных состояний, HU		Подверженность артефактам на основе показателя *P*
	Без имплантата	На уровне шейки протеза	На уровне шейки протеза
FBP(16)standard	38,1±6,3	77,0 ± 31,1	–11
iDose(16)	22,3±4,1	42,2 ± 20,0	–3
iDose(25)	16,4±7,3	47,2 ± 39,9	–7
iMR(16)	11,3±6,1	39,3 ± 41,3	–9
iMR(25)	8,5±6,2	37,7 ± 31,6	–11
FBP16(standard)+ O-MAR	33,4±3,0	58,2 ± 30,8	5
iMR(16)+O-MAR	10,3±4,3	32,7 ± 43,5	–3
iMR(25)+O-MAR	8,6±5,4	31,6 ± 45,5	–3

блюдается значительное изменение чисел HU, применение алгоритма коррекции артефактов O-MAR снижает число пробирок с артефактами более чем на 50 % для обеих реконструкций (FBP и iMR).

Расчет поглощенной дозы

Результаты расчета поглощенной дозы в статическом поле для контрольных точек фантома в зависимости от условий сканирования и реконструкций представлены на рис. 3.

Как показано на рис. 3a,b, в условиях отсутствия имплантата разница в расчетной дозе составила 0,4 ± 0,96 % и 0,52 ± 1,51 % при сравнении КТ-исследований с/без O-MAR для режимов FBP и iMR.

При сравнении КТ-исследований с/без имплантата ТБС расчет дозы для точек в пробирках № 1–6 и 12 показал, что средняя разница составила 1,35 ± 1,65 % и 1,43 ± 0,78 % для режимов FBP и iMR соответственно. Точечная рассчитанная доза для пробирок 7–9 имела более выраженное отличие до 10,34 ± 1,97 % и 13,62 ± 3,25 % для обоих режимов. Точки, расположенные в непосредственной близости к имплантату и на артефакте, показали различный результат: для точки № 11 разница составила 3,45 % для обоих режимов; для произвольной точки №13, расположенной в зоне артефакта, разница составила 3,12 и 4,62 %. При этом измеренная средняя доза в объеме, расположенном на расстоянии 2 см от имплантата, составила разницу 13,64 % для обоих режимов.

При сравнении КТ-исследований с/без O-MAR средняя разница в дозе для всех контрольных точек равна 0,33 ± 1,68 % и 0,42 ± 1,38 % при наличии ТЗБ имплантата для режимов FBP и iMR соответственно. Однако в точке № 13 разница составила 3,22 % для обоих режимов, а рассчитанная средняя доза в объеме равняется 2,63 % для обоих режимов.

Отдельно сравнивали рассчитанную дозу при сканировании с имплантатом и разными технологиями коррекции РП (рис. 3c,d). Рассчитанные разницы дозы между КТ-исследованиями с O-MAR и примерами с заданной плотностью воды (HU=0) или с заданной средней плотностью ($HU=ST_{mean}$) составили: 1,24 ± 1,87 % и 0,90 ± 1,93 % и 1,11 ± 1,57 % и 0,92 ± 1,57 %, тогда как при сравнении между собой – 0,14 ± 1,37 % и 0,005 ± 1,61 %.

Обсуждение

Тенденция использования КТ для диагностики в Российской Федерации с каждым годом растет. Исследования показывают, что в период с 2011 по 2021 гг. общее число КТ-исследований увеличилось в 6 раз – с 4,6 млн до 27,6 млн [7]. При этом наличие имплантата может стать причиной невозможности точно провести диагностику методом КТ, и как следствие, присутствующие артефакты на КТ-изображениях могут серьезно усложнить назначение тактики лечения, в том числе при онкологических заболеваниях. КТ является неотъемлемой частью в ДЛТ [8], также это и метод выбора для диагностики различных патологий лёгких, средостения, опорно-двигательной системы и т.д. При выполнении КТ пациентам с имплантатами возникают артефакты от металла ввиду различных физических эффектов: ужесточение луча (beam hardening), рассеяние излучения, квантовый шум и фотонное голодание, артефакты частичного объема, линейные strike артефакты [9, 10]. Вследствие этих артефактов искажается визуализация прилежащих к имплантату тканей и изменяются показатели их рентгеновской плотности [11, 12]. Например, КТ-денситометрия позвоночника позволяет оценивать губчатое вещество костной ткани [13], но наличие артефактов может серьезно усложнить задачу диагностики. Снижение показателей плотности костных структур в зоне установленного имплантата может иметь локальный характер и влиять на его стабильность [14–16].

Применение алгоритма коррекции O-MAR на КТ с имплантатами может быть полезно для решения задач коррекции РП [17]. Алгоритм O-MAR позволяет скорректировать искаженную, вызванную имплантатом, РП к истинной. Алгоритм коррекции артефактов O-MAR в значительной степени снижает число пробирок с артефактами более чем на 50 %, что визуально может позволить обнаружить возможные границы между опухолью и здоровыми тканями и критическими структурами. Представленный количественный анализ согласуется с основными выводами исследований на фантоме, где детально изучен MAR с точки зрения коррекции зоны артефакта на КТ-исследованиях [3, 18, 19], в том числе на КТ-исследованиях пациентов [20, 21]. Некоторыми авторами сообщается, что измеренное число HU и измеренный шум в мягких тканях в целом были снижены при использовании алгоритмов MAR. В том числе отмечается, что для изображений, содержащих титан, алгоритм MAR способен вносить новые и более серьезные артефакты, чем сам металл [18]. Одной из причин этого является возможный воздушный зазор между имплантатом и средой, из-за чего алгоритмом MAR неверно интерпретируется как артефакт. Также указывается, что создание новых артефактов при использовании алгоритмов MAR наблюдается в виде дополнительных артефактных полос вблизи головки протеза [22]. При этом описано, что именно O-MAR предназначен в первую очередь для ортопедических имплантатов [19], а для имплантатов таких как зубные пломбы, O-MAR недооценивает их размер и вносит новые артефакты в плоскости визуализации за пределами металла при применении к стоматологическим артефактам.

Первичный анализ рассчитанной дозы показывает, что алгоритм O-MAR не изменяет РП КТ-исследования при отсутствии имплантата и следов артефакта. Основываясь на результатах обработанных КТ-исследований, рассчитанные значения поглощенной дозы не показали значительного влияния O-MAR на коррекцию дозы, поскольку разница в дозе наблюдается 0,33 ± 1,68 % и 0,42 ± 1,38 % для режимов FBP и iMR соответственно. При

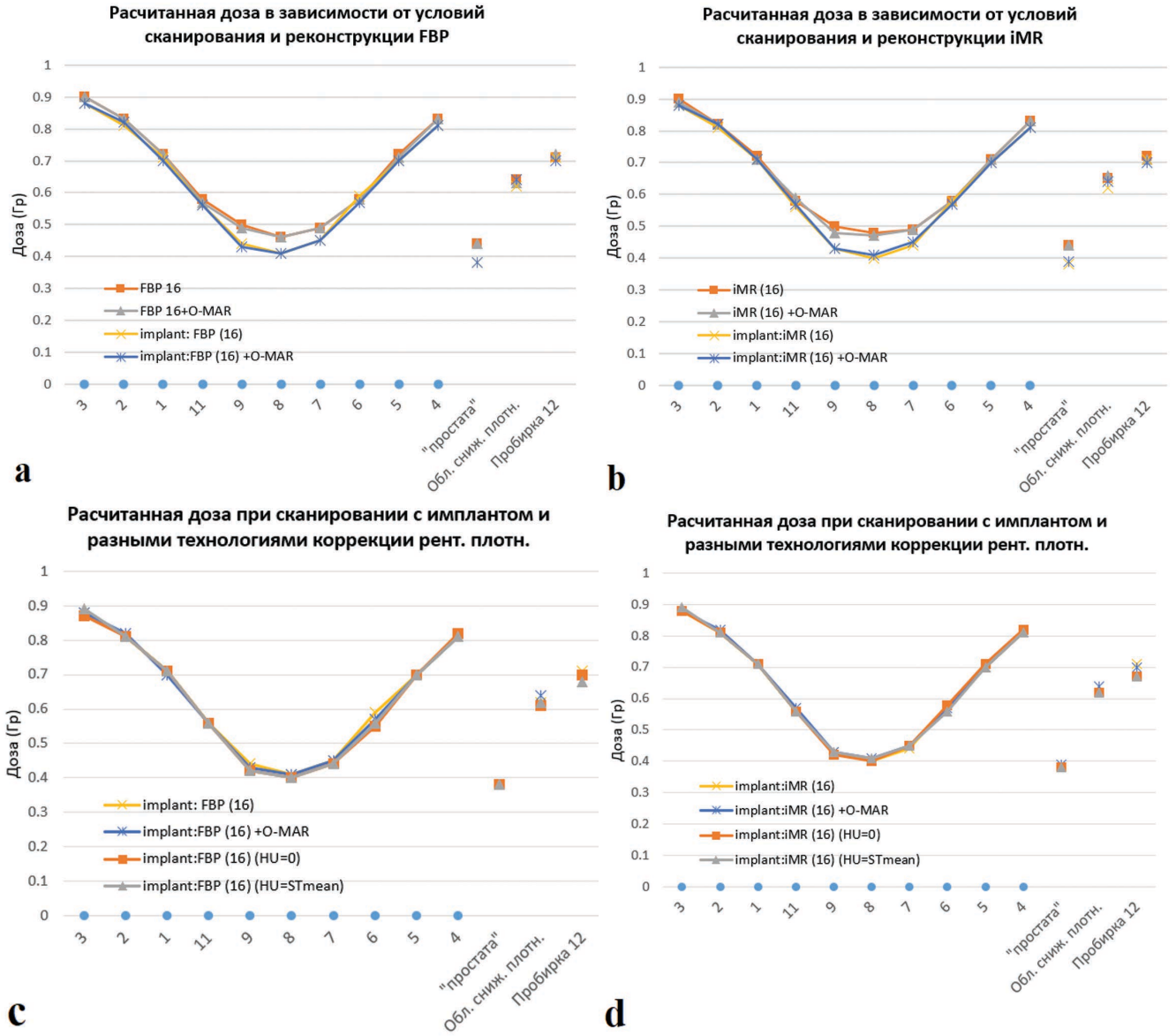


Рис. 3. Результаты рассчета поглощенной дозы в контрольных точках

Fig. 3. Calculated absorbed dose at control points

этом для КТ-исследования с O-MAR в зоне артефакта «темная полоса» (№ 13) отмечается разница дозы, равная 3,22 % для обоих режимов, что показывает влияние алгоритма O-MAR именно на зону артефакта с последующим изменением расчетной дозы в зоне артефакта. Также рассчитанная доза показывает различия на выходе пучка из имплантата при сравнении КТ-исследований. Доза в некоторых пробирках, где была отмечена значительная разница, по всей видимости, связана с поглощением фотонов части энергетического спектра за счет наличия титанового импланта, причем данные точки располагаются в непосредственной близости к титановому имплантату.

В частности, авторами было показано [23], что инструмент O-MAR не оказывает никакого влияния на расчеты вблизи от имплантата. Однако различия в дозах увеличились, когда изображения с коррекцией O-MAR использовались для расчетов AAA на «нижних уровнях» фантома из-за поглощения излучения материалом имплантата. Также дозиметрическое воздействие артефактов, вызванных титановым имплантатом, не является существенным при планировании, что указывает на то, что алгоритмы расчета дозы могут быть не очень чувствительны к изменению чисел HU, вызванному титановыми имплантами.

Авторами [24] было отмечено, что расчет с использованием алгоритма AAA показал самую низкую чувствительность к артефактам, вызванных титановыми имплантатами, при этом максимальная разница каждого индекса оценки DVH (Dose-Volume Histogram) не превышала 0,5 %. Тем не менее, отмечается, что план облучения на изображениях, содержащих артефакты, способен вносить ошибку в расчет дозы до 8,4 % [25]. В 2015 г. Baer et al сообщили о разнице дозы до ± 5 % в мишени и органах риска, при коррекции HU на КТ, для анатомической области головы и шеи при наличии зубных пломб [26].

В основе расчета дозы алгоритма AAA рассматривается расчетная функция для воды, которая масштабируется на отношение воды к среде, при наличии неоднородности. По всей видимости, расчетный алгоритм AAA позволяет сглаживать распределение дозы вблизи неоднородной рентгеновской плотности [27]. При этом

AAA может как переоценивать, так и недооценивать локальную дозу в области артефакта, поэтому полноценно оценивать изменение дозы и точность расчета алгоритма AAA нужно не только рассчитывая разницу дозы на разных сериях КТ, но и сравнивая методом дозиметрических измерений.

Стоит отметить, что данное исследование имеет ряд недостатков. Рассмотренный имплантат не описывает полную картину возможности использования алгоритмов коррекции артефактов O-MAR. С точки зрения визуализации может быть интересным рассмотрение билатерально расположенных суставов, а также наличие стоматологических имплантов, где коррекция O-MAR может иметь недостатки, как описывается в ранее проведенных исследованиях [26]. В дополнение следует оценить работоспособность O-MAR для больших по размеру артефактов. Во-первых, следует оценить дозиметрические изменения флюенса пучка, используя, например матрицу детекторов, что даст возможность оценить влияния имплантата и зон артефактов не только с точки зрения расчетного алгоритма, но и физического изменения флюенса при обработке КТ-исследований алгоритмом O-MAR. Во-вторых, необходимо исследовать влияние имплантата и зон артефактов на расчетном алгоритме ACUROS (Eclipse), который в свою очередь основан на конвертации чисел HU в массовую плотность. В-третьих, стоит рассмотреть набор расположенных радиационных полей, дозиметрический эффект может быть замечен за счет увеличения количества пучков, в том числе при модуляции интенсивности.

Заключение

Результаты расчета дозы показали, что алгоритм коррекции O-MAR для КТ-изображений с артефактами влияет на изменение дозы до 3,22 % при сравнении с дозой в точке артефакта «темная полоса». При этом алгоритм O-MAR не изменяет РП КТ-изображений в условиях отсутствия аномальной плотности. Планирование по скорректированным с помощью O-MAR изображениям имеет несколько преимуществ. Во-первых, существенно снижается количество металлических артефактов, что позволяет онкологу-радиологу точнее оконтурировать цели и критические органы риска. Во-вторых, время планирования лечения может быть сокращено, поскольку нет необходимости оконтурировать артефакты и переопределять рентгеновскую плотность.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Rossi E., Emin S., Gubanski M., et al. Contouring Practices and Artefact Management Within a Synthetic CT-based Radiotherapy Workflow for the Central Nervous System. Radiat Oncol. 2024;19;1:27. doi: https://doi.org/10.1186/s13014-024-02422-9.
2. Goran Kolarevic, Dražan Jaroš, Bojan Pavičar, et al. Computed Tomography Simulator Conversion Curve Dependence on Scan Parameters and Phantom Dimension. Journal of Health Sciences. 2020;10;3:226-233. doi:https://doi.org/10.17532/jhsci.2020.1085.
3. Selles M., Stuivenberg V.H., Wellenberg R.H.H., et al. Quantitative Analysis of Metal Artifact Reduction in Total Hip Arthroplasty Using Virtual Monochromatic Imaging and Orthopedic Metal Artifact Reduction, a Phantom Study. Insights Imaging. 2021;12;1:171. doi:10.1186/s13244-021-01111-5.
4. John King, Shona Whittam, David Smith, Bashar Al-Qaisieh. The Impact of a Metal Artefact Reduction Algorithm on Treatment Planning for Patients Undergoing Radiotherapy of the Pelvis. Physics and Imaging in Radiation Oncology. 2022;24:138–143. doi: https://doi.org/10.1016/j.phro.2022.11.007.
5. Mark Selles, Jochen A.C. van Osch, Mario Maas, Martijn F. Boomsma, Ruud H.H. Wellenberg. Advances in Metal Artifact Reduction in CT Images: a Review of Traditional and Novel Metal Artifact Reduction Techniques. European Journal of Radiology. 2024;170:111276. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111276.
6. AAA Photon Dose Calculation Model in Eclipse. 2022. Treatment Planning System Wiki. URL: https://tpswiki.com/wp-content/uploads/2022/01/AAA-Algorithm.pdf.
7. Дружинина П.С., Романович И.К., Водоватов А.В., Чипига Л.А., Ахматдинов Р.Р., Братилова А.А., Рыжов С.А. Тенденции развития компьютерной томографии в Российской Федерации в 2011–2021 гг. // Радиационная гигиена. 2023. Т.16. №3. С. 101-117 [Druzhinina P.S., Romanovich I.K., Vodovatov A.V., Chipiga L.A., Akhmatdinov R.R., Bratilova A.A., Ryzhov S.A. Trends in the Development of Computed Tomography in the Russian Federation in 2011–2021. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2023;16;3:101-117 (In Russ.)]. https://doi.org/10.21514/1998-426X-2023-16-3-101-117.
8. Румянцев П.О. Возрастающая роль методов функциональной визуализации для навигации дистанционной радиотерапии и брахитерапии на примере рака предстательной железы // Digital Diagnostics. 2021. Т.2. №4. С. 488−497 [Rumyantsev P.O. Growing Role of Functional Imaging Methods for Navigation of Remote Radiotherapy and Brachytherapy on the Example of Prostate Cancer. Digital Diagnostics. 2021;2;4:488-497 (In Russ.)]. DOI: https://doi.org/10.17816/DD96197.
9. Meyer E., Raupach R., Lell M., Schmidt B., Kachelrieß M. Normalized Metal Artifact Reduction (NMAR) in Computed Tomography. Med. Phys. 2010;37:5482–5493. https://doi.org/10.1118/1.3484090.;
10. Charles A. Kelsey. The Physics of Radiology. Ed. H.E.Johns, J.R.Cunningham. Med Phys. 1984;731-732. https://doi.org/10.1118/1.595545
11. Wellenberg R.H.H., Hakvoort E.T., Slump C.H., Boomsma M.F., Maas M., Streekstra G.J. Metal Artifact Reduction Techniques in Musculoskeletal CT-Imaging. Eur J Radiol. 2018;107:60-69. https://doi.org/ 10.1016/j.ejrad.2018.08.010.
12. Kosmas C., Hojjati M., Young P., Abedi A., Gholamrezanezhad A., Rajiah P. Dual-Layer Spectral Computerized Tomography for Metal Artifact Reduction: Small Versus Large Orthopedic Devices. Skeletal Radiol. 2019;48;12:1981-90. https://doi.org/10.1007/s00256-019-03248-3.
13. Васильев Ю.А., Туравилова Е.В., Шулькин И.М. и др. КТ брюшной полости с признаками остеопороза позвоночника: Свидетельство о гос. рег. базы данных №2023621045. Российская Федерация. MosMedData: №2023620796: заявл. 24.03.2023: опубл. 30.03.2023; заявитель ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ» [Vasil'yev Yu.A., Turavilova Ye.V., Shul'kin I.M., et al. *Komp'yuternaya Tomografiya Bryushnoy Polosti s Priznakami Osteoporoza Pozvonochnika* = Computed Tomography of the Abdominal Cavity with Signs of Osteoporosis of the Spine: Certificate of State registration of the Database No. 2023621045 Russian Federation. MosMedData: No. 2023620796. Declared. 24.03.2023. Published. 30.03.2023. Applicant Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Healthcare (In Russ.)].
14. Годзенко А.В., Петряйкин А.В., Морозов С.П. и др. Остеоденситометрия (Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики): Методические рекомендации. М.: Научно-практический центр медицинской радиологии, 2017. 26 с. [Godzenko A.V., Petryaykin A.V., Morozov S.P., et al. *Osteodensitometriya (Luchshiye Praktiki Luchevoy i Instrumental'noy Diagnostiki)* = Osteodensitometry (Best Practices of Radiation and Instrumental Diagnostics). Methodological Recommendations. Moscow, Scientific and Practical Center of Medical Radiology Publ., 2017. 26 p. (In Russ.)].
15. Васильев Ю.А., Владзимирский А.В., Артюкова З.Р. и др. Диагностика и скрининг остеопороза по результатам

компьютерной томографии органов брюшной полости: Методические рекомендации // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып.132. М.: Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, 2023. 29 с. [Vasil'yev Yu.A., Vladzimirskiy A.V., Artyukova Z.R., et al. *Diagnostika i Skrining Osteoporoza po Rezul'tatam Komp'yuternoy Tomografii Organov Bryushnoy Polosti* = Diagnostics and Screening of Osteoporosis Based on the Results of Computed Tomography of the Abdominal Organs. Methodological Recommendations. Series "Best Practices in Radiation and Instrumental Diagnostics". Issue 132. Moscow, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Health of Moscow Publ., 2023. 29 p. (In Russ.)].

16. Крупин К.Н., Кислов М.А. Конечно-элементный анализ формирования локального остеопороза при хирургическом лечении в области перелома малоберцовой кости // Судебная медицина. 2020. Т.6. №3. С. 58-61 [Krupin K.N., Kislov M.A. Finite Element Analysis of the Formation of Local Osteoporosis During Surgical Treatment in the Area of a Fracture of the Fibula. *Sudebnaya Meditsina* = Forensic Medicine. 2020;6;3:58-61 (In Russ.)]. doi: 10.19048/fm327.
17. Васильев Ю.А., Семенов Д.С., Ахмад Е.С., Панина О.Ю., Сергунова К.А., Петряйкин А.В. Метод оценки влияния алгоритмов подавления артефактов от металлов в КТ на количественные характеристики изображений // Медицинская техника. 2020. №4. С. 43-45 [Vasil'yev Yu.A., Semenov D.S., Akhmad Ye.S., Panina O.Yu., Sergunova K.A., Petryaykin A.V. Method for Assessing the Impact of Metal Artifact Suppression Algorithms in Computed Tomography on Quantitative Image Characteristics. *Meditsinskaya Tekhnika* = Medical Equipment. 2020;4:43-45 (In Russ.)].
18. Bolstad K., Flatabo S., Aadnevik D., Dalehaug I., Vetti N. Metal Artifact Reduction in CT, a Phantom Study: Subjective and Objective Evaluation of Four Commercial Metal Artifact Reduction Algorithms when Used on Three Different Orthopedic Metal Implants. Acta Radiol. 2018;59;9:1110-1118. doi:10.1177/0284185117751278.
19. Shim E., Kang Y., Ahn J.M., et al. Metal Artifact Reduction for Orthopedic Implants (O-Mar): Usefulness in CT Evaluation of Reverse Total Shoulder Arthroplasty. American Journal of Roentgenology. 2017;209;4:860-866. doi:10.2214/ajr.16.17684.
20. Huang Jessie Y., Kerns James R., Nute Jessica L., et al. An Evaluation of Three Commercially Available Metal Artifact Reduction Methods for CT Imaging. Physics in Medicine and Biology. 2015;60;3:1047–1067. doi:10.1088/0031-9155/60/3/1047.
21. Feldhaus F.W., Böning G., Kahn J., et al. Improvement of Image Quality and Diagnostic Confidence Using Smart Mar – a Projection-Based CT Protocol in Patients with Orthopedic Metallic Implants in Hip, Spine, and Shoulder. Acta Radiologica. 2020;61;10:1421-1430. doi:10.1177/0284185120903446.
22. Andersson Karin M., Norrman Eva, Geijer Håkan, et al. Visual Grading Evaluation of Commercially Available Metal Artefact Reduction Techniques in Hip Prosthesis Computed Tomography. The British Journal of Radiology. 2016;89;1063:20150993. doi:10.1259/bjr.20150993.
23. Akdeniz Yucel, Yegingil Ilhami, Yegingil Zehra. Effects of Metal Implants and a Metal Artifact Reduction Tool on Calculation Accuracy of AAA and Acuros XB Algorithms in Small Fields. Medical Physics. 2019;46;11:5326-5335. doi:10.1002/mp.13819.
24. Li B., Huang J., Ruan J., et al. Dosimetric Impact of CT Metal Artifact Reduction for Spinal Implants in Stereotactic Body Radiotherapy Planning. Quant Imaging Med Surg. 2023;13;12:8290-8302. doi: 10.21037/qims-23-442.
25. Ziemann C., Stille M., Cremers F., et al. Improvement of Dose Calculation in Radiation Therapy Due to Metal Artifact Correction Using the Augmented Likelihood Image Reconstruction. Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2018;19;3:227–233. doi:10.1002/acm2.12325.
26. Baer E., Schwahofer A., Kuchenbecker S., Haering P. Improving Radiotherapy Planning in Patients with Metallic Implants using the Iterative Metal Artifact Reduction (iMAR) Algorithm. Biomed Phys & Eng Express. 2015;1:025206. doi:10.1088/2057-1976/1/2/025206.
27. Ulmer W., Pyyry J., Kaissl W. A 3D Photon Superposition Convolution Algorithm and its Foundation on Results of Monte Carlo Calculations. Phys Med Biol. 2005;50:1767–90. doi: 10.1088/0031-9155/50/8/010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

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: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.

ОЛЕГ АНАТОЛЬЕВИЧ КОЧЕТКОВ

15 января 2025 года исполнилось 90 лет крупному ученому и организатору науки Кочеткову Олегу Анатольевичу – ведущему научному сотруднику лаборатории радиационной безопасности персонала Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна.

О.А. Кочетков в 1959 г. после окончания Московского инженерно-физического института был направлен на работу в Институт биофизики Минздрава СССР (ныне – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна), в котором прошел путь от инженера до заместителя директора по науке, более 40 лет возглавлял отдел и лабораторию по разработке и решению научно-практических проблем радиационной безопасности на предприятиях атомной отрасли.

Большую роль в становлении О.А. Кочеткова как учёного с самого начала его практической работы оказало тесное творческое общение с такими известными учёными и специалистами как Л.А. Ильин, С.М. Городинский, А.Д. Туркин, Е.Е. Ковалёв, И.Б. Кеирим-Маркус, Р.Я. Саяпина и другие.

Уже в первые годы работы в ИБФ О.А. Кочетков продемонстрировал высокий профессиональный уровень, организаторские способности и личное мужество. Он принимал непосредственное участие в изучении радиационной обстановки на первом атомном ледоколе «Ленин» и на атомных подводных лодках первого поколения. Под его руководством был выполнен комплекс работ по оценке дозы от гамма-нейтронного облучения личного состава подводных лодок, а также радиационных последствий за счёт наличия протечек первого контура атомного реактора и развития аварийных ситуаций. Эти исследования проводились в условиях автономных походов подводных лодок. За участие в первом походе атомной подводной лодки К-3 на Северный полюс в 1963 г. О.А. Кочетков был награждён орденом Красной звезды.

С начала 1970-х гг. и на протяжении многих лет О.А. Кочетков, возглавив лабораторию, а затем отдел, основное внимание в своей научной и творческой работе посвятил решению радиационно-гигиенических проблем в процессе внедрения новых технологий в ядерно-топливный цикл. Так, большой объём исследований был выполнен по изучению и оценке условий использования смешанного уран-плутониевого топлива (МОКС-топливо) в атомной энергетике. Были обоснованы санитарно-гигиенические требования в случае двухзональной планировки размещения оборудования в производстве МОКС-топлива, в отличие от принятой в атомной промышленности трёхзональной планировки.

Авария на ЧАЭС в 1986 г. привела к переосмыслению отношения как общественности, так и специалистов к проблемам развития атомной энергетики, а проводимые работы по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС продемонстрировали высокий уровень специалистов, ответственных за решение проблем обеспечения радиационной безопасности. Среди специалистов, которых возглавлял академик Л.А. Ильин, был и О.А. Кочетков. На его долю выпала ответственная работа в составе Правительственной комиссии в самый напряженный период работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (июнь–июль 1986 г.). На протяжении нескольких лет он возглавлял комплекс работ, которые проводил Институт биофизики непосредственно в районе ЧАЭС по изучению радиационной обстановки, контролю облучаемости персонала, зонированию загрязнённой территории вокруг ЧАЭС. Был разработан целый ряд нормативов и требований к проведению работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, притом ряд документов был разработан впервые.

В период 90-х гг. прошлого столетия и в начале двухтысячных годов имел место пересмотр в сторону ужесточения основных дозовых нормативов. Это потребовало от специалистов по вопросам радиационной безопасности и радиационной гигиене уделять большое внимание вопросам разработки новых нормативных и методических документов. С участием О.А. Кочеткова, а в большинстве случаев под его научным руководством, было разработано более 50 нормативных и методических документов по решению проблем радиационной безопасности на предприятиях атомной промышленности и энергетики. Среди наиболее значимых следует отметить НРБ-1999, ОСПОРБ-2000, СПОРО-2002. В 2001–2004 гг. было издано 5 сборников методических документов, которые были актуализированы и переизданы в 6 сборниках за 2016–2019 гг. Эта работа проводилась в рамках деятельности Методического совета по обеспечению радиационной безопасности, который был образован в 1997 г. в системе Минатома России и функционировал на базе Института биофизики ФМБА России. О.А. Кочетков как заместитель директора Института по науке был научным руководителем Методического совета.

Большой объём нормативно-методических документов был разработан под руководством О.А. Кочеткова по вопросам регулирования радиационной безопасности в системе ядерного оружейного комплекса.

Будучи заместителем директора Института, О.А. Кочетков возглавил работу и принимал активное участие в подготовке и изданию ряда монографий, в которых представлен научный потенциал учёных Института в области основных проблем радиационной безопасности и радиационной гигиены. Это «Плутоний», М., Издат, 2005 г., «Техногенное облучение и безопасность человека», М, Издат, 2006 г., «Радиационно-дозиметрические аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС», М, Издат, 2011 г. и другие, всего более 10 монографий.

На протяжении многих лет О.А. Кочетков является членом Российской научной комиссии по радиационной защите (РНКРЗ). Регулярно выступает с проблемными докладами по актуальным вопросам дозиметрии, нормирования и других аспектов работы.

О.А. Кочетков – лауреат Государственной премии СССР (1984), лауреат премии Правительства РФ (2004), награжден многими государственными и ведомственными наградами и знаками отличия.

Сердечно поздравляем Олега Анатольевича с юбилейной датой, желаем крепкого здоровья и многих лет успешной научно деятельности в области обеспечения радиационной безопасности персонала.

Руководство ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России,

Редакционная коллегия журнала
«Медицинская радиология и радиационная безопасность».

ИВАНОВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ
29 августа 1942 – 13 декабря 2024

13 декабря 2024 года ушел из жизни главный научный сотрудник ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА РОССИИ, профессор Александр Александрович Иванов

С глубоким прискорбием сообщаем, что на 83 году жизни скончался Главный научный сотрудник ГНЦ ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор, Член Научного Совета по радиобиологии РАН, доктор медицинских наук Александр Александрович Иванов.

Александр Александрович работал в ГНЦ ФМБЦ им.А.И. Бурназяна с 1970 года (ранее – Институт биофизики МЗ СССР), в котором прошел путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора. Он являлся участником испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне и ликвидатором медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

На протяжении более чем 50 лет своей деятельности ученый занимался фундаментальными и прикладными исследованиями, его работы стали основой для многих современных методов лечения и профилактики заболеваний, вызванных радиационным воздействием. Он установил роль иммунологических механизмов в патогенезе первичной реакции на облучение, доказал возможности терапии лучевой болезни с помощью иммуноглобулинов сыворотки крови и описал эффект отмены антибиотиков.

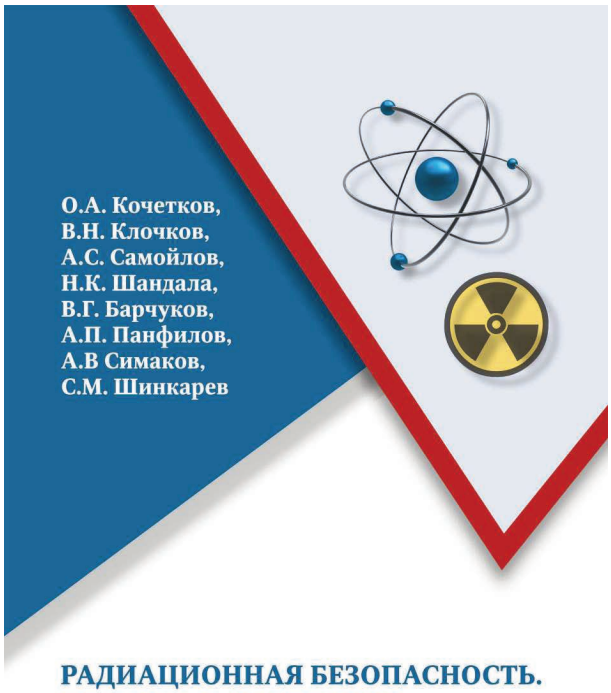
Кроме научной деятельности, Александр Александрович был признанным педагогом и наставником для многих студентов и молодых ученых, передавая свои знания и опыт в области радиобиологии. Его щедрость, самоотдача и страсть к науке вдохновляли целое поколение исследователей.

Он был не только замечательным ученым, но и человеком с большим сердцем. Он активно участвовал в общественной жизни, занимаясь просвещением и популяризацией науки.

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России выражает искренние соболезнования родным и близким Александра Александровича. Его мудрость, доброта и выдающиеся научные достижения навсегда останутся в нашей памяти.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450

КНИГА ВЫШЛА В СВЕТ



УДК 614.876+621.039.58+351.8
ББК 31.4нб+31.42+31.47+39.53+51.26+53.68
Р 15

Кочетков О.А., Клочков В.Н., Самойлов А.С., Шандала Н.К., Барчуков В.Г., Панфилов А.П., Симаков А.В., Шинкарев С.М. Радиационная безопасность. Персонал. Население. Под редакцией член-корреспондента РАН А.С. Самойлова Монография – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2025. 240 с.

Авторы:
Кочетков О.А. – к.т.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Клочков В.Н. – д.т.н., доцент, главный научный сотрудник ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Самойлов А.С. – д.м.н., член-корр. РАН, профессор, профессор РАН, Генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Главный внештатный специалист ФМБА России по радиационной гигиене и радиационной безопасности.
Шандала Н.К. – д.м.н., зам. генерального директора по науке и биофизическим технологиям ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, специалист в области радиационной коммунальной гигиены.
Барчуков В.Г. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, зав. лабораторией радиационной безопасности персонала отдела промышленной радиационной гигиены ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Панфилов А.П.– д.т.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Симаков А.В.– к.м.н., заведующий лабораторией радиационной промышленной гигиены ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Шинкарев С.М.– д.т.н., заведующий отделом «Промышленная радиационная гигиена» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Рецензенты:
Ушаков И.Б. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАМН, генерал-майор медицинской службы в отставке, лауреат премий Совета Министров СССР и двух премий Правительства России, заслуженный врач РФ, президент Радиобиологического общества РАН, главный научный сотрудник ГНЦ РФ - Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Асмолов В.Г.– доктор технических наук, профессор, советник генерального директора Госкорпорации «Росатом», председатель НТС № 1 Госкорпорации «Росатом», лауреат Государственной премии Российской Федерации по науке и технике 2023 года

Издание посвящено глобальной проблеме нормативно-правового обеспечения технологий радиационной безопасности в современном мире и России с учетом актуальных знаний в области радиобиологии и радиационной гигиены. Авторский анализ выявил, что нормативно-правовая система обеспечения радиационной безопасности персонала и населения в Российской Федерации нуждается в обновлении и дальнейшей гармонизации с международными подходами, что особенно актуально при растущем экспорте российских ядерных технологий в зарубежные дружественные страны. Особая актуальность проблем радиационной безопасности связана и с принятием 19 ноября 2024 года новой редакции ядерной доктрины Российской Федерации.
Издание будет полезно для специалистов в области обеспечения радиационной безопасности во всех известных сферах применения источников ионизирующего излучения, где существует значимый радиационный риск. Оно будет также полезно и студентам разных специальностей, изучающих вопросы защиты человека от неблагоприятного действия радиации.

ISBN 978-5-93064-311-4
© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2025

Издание посвящено глобальной проблеме нормативно-правового обеспечения технологий радиационной безопасности в современном мире и России с учетом актуальных знаний в области радиобиологии и радиационной гигиены. Авторский анализ выявил, что нормативно-правовая система обеспечения радиационной безопасности персонала и населения в Российской Федерации нуждается в обновлении и дальнейшей гармонизации с международными подходами, что особенно актуально при растущем экспорте российских ядерных технологий в зарубежные дружественные страны. Особая актуальность проблем радиационной безопасности связана и с принятием 19 ноября 2024 года новой редакции ядерной доктрины Российской Федерации.

Издание будет полезно для специалистов в области обеспечения радиационной безопасности во всех известных сферах применения источников ионизирующего излучения, где существует значимый радиационный риск. Оно будет также полезно и студентам разных специальностей, изучающих вопросы защиты человека от неблагоприятного действия радиации.

https://fmbafmbc.ru/upload/iblock/58e/r3k64zugb2vg5c4j72pl545bucs03bax/23_01_2025_Kniga_Radiatsionnaya-bezopasnost_compressed.pdf