

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2025

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2025 70 2

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST

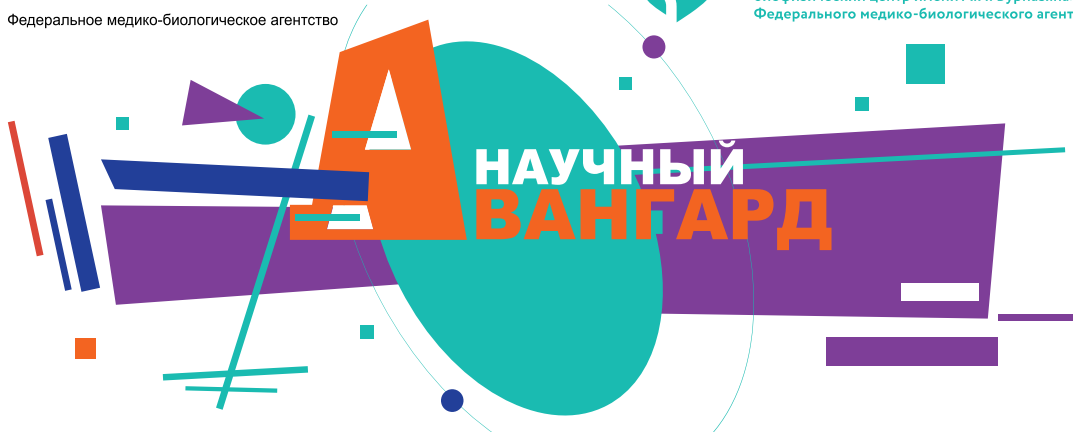


ФМБА России

Федеральное медико-биологическое агентство



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской
Федерации – Федеральный медицинский
биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства



24 и 27 мая 2025 года

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России под председательством генерального директора
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
член-корреспондента РАН, д.м.н, профессора Самойлова А.С. проводит
**VII Научно-практическую конференцию «Научный авангард»
и медико-биологическую студенческую олимпиаду.**

24 мая 2025г. – Медико-биологическая студенческая олимпиада.

Приглашаются слушателями все желающие.

в рамках олимпиады будут проведены:

- конкурс на знание основ медико-биологической науки среди студентов;
- конкурс по основам использования электрокардиографического и других диагностических методов в клинической практике;
- день открытых дверей, где студенты смогут познакомиться с историей медицинского обеспечения работ в области атомной энергетики, Федерального медицинского биофизического центра, его научным потенциалом и направлениями научных исследований, проводимой образовательной деятельностью, работой аккредитационно-симуляционного центра МБУ ИНО.

**К участию в Олимпиаде приглашаются студенты медицинских вузов и факультетов,
обучающихся по любому профилю и на любом курсе.**

По итогам Олимпиады будут определены победители.

27 мая 2025г. –

**VII Научно-практическая конференция молодых ученых «Научный авангард» –
пленарное и секционные заседания.**

В рамках конференции будет проведена специальная сессия-конкурс студенческих научных работ, выполненных по медико-биологической тематике.

К участию в работе Конференции приглашаются аспиранты и ординаторы.

**Докладчикам/авторам публикаций для участия в Конференции
необходимо до 26 апреля 2025г. подать заявку и статью в оргкомитет.**

Место проведения:

МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
г. Москва, ул. Живописная, 46 корп.8 (3 этаж, конференц-зал).

По вопросам участия обращаться к Ответственному секретарю оргкомитета.

e-mail: IlyasH_2010@mail.ru; mbu-nauka@mail.ru

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

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

2025. Том 70. № 2

Периодичность издания: шесть выпусков в год

Учредители:

Российская академия наук
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное медико-биологическое агентство России (ФМБА России)

Миссия журнала – публикация оригинальных научных статей по вопросам радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности, лучевой терапии, ядерной медицины, а также научных обзоров.

Цель журнала – освещение передовых достижений радиационной медицины, радиационной биологии, эпидемиологии, медицинской физики и техники.

Главный редактор: *Самойлов А.С.* – д.м.н., проф., член-корр. РАН;

Заместитель главного редактора: *Бушманов А.Ю.* – д.м.н., проф.;

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

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

Аветисов Г.М., д.б.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

Бойко А.В., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва;

Вайнсон А.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва;

Коренков И.П., д.б.н., к.т.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

Котеров А.Н., д.б.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

Крылов А.С., к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва;

Marko S. Markov, Ph.D, проф., Международный исследовательский центр в Уильямсвилле, Нью-Йорк США;

Маткевич Е.И., к.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

Нурлыбаев К.Н., к.т.н., ООО НПП «Доза», г. Зеленоград;

Романов В.В., ФМБА России, Москва;

Сневе М.К., PhD, Норвежское Управление по радиационной защите Департамента ядерной безопасности, Норвегия, Осло;

Ткачев С.И., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Тюрин И.Е., д.м.н., проф., РМАПО, Москва;

Урингтон П., PhD, проф., Управление охраны здоровья и безопасности, в Управлении охраны окружающей среды, здоровья и безопасности США;

Фаунтес Б.Н., PhD, Министерство энергетики США, Управление внутренних и международных исследований в области здравоохранения, США;

Шандаля Н.К., д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

Шафиркин А.В., д.б.н., проф., ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва;

Шинкарев С.М., д.т.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

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

Александрин С.С. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Балонов М.И. – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;

Гонзалес А.Х. – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; Забелин М.В. – д.м.н., проф.;

Иванов В.К. – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Казымбет П.К. – д.м.н., проф., Казахстан;

Оганесян Н.М. – д.м.н., проф., Армения; Пинак М. – член МАГАТЭ; Рожко А.В. – д.м.н., доцент, Белоруссия;

Саенко В.А. – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Журнал входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов ВАК, индексируется в базе данных РИНЦ, RSCI, SCOPUS.

Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования.

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

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

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

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

Компьютерная верстка и техническое редактирование Схерпениссе И.В.

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru

Сайт журнала: <http://medradiol.fmbafmbc.ru/>

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 19.03.2025. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 16,25 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024

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

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiya i Rdiatsionnaya Bezopasnost

2025. Vol. 70. No 2

Frequency of publication: six issues per year

Founders:

Russian Academy of Sciences
Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

Mission of the journal is to publish original scientific articles on radiobiology, radiation medicine, radiation safety, radiotherapy, nuclear medicine, and scientific reviews.

Purpose of the journal is to highlight the advanced achievements of radiation medicine, radiation biology, epidemiology, medical physics and technology.

Editor-in-Chief: *Samoylov A.S.* – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;

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

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

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

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

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

Aleksanin S.S. – Dr. Sci. Med., Prof.; **Balonov M.I.** – Dr. Sci. Biol., Prof.; **Gonzalez A.J.** – Academician, UNSCEAR Representative Member of the IAEA, Argentina; **Zabelin M.V.** – Dr. Sci. Med., Prof.; **Ivanov V.K.** – Dr. Sci. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection, Corresponding Member of RAS; **Kazymbet P.K.** – Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan;
Oganesyan N.M. – Dr. Sci. Med., Prof., Armenia; **Pinak M.** – Member of the IAEA; **Rozhko A.V.** – Dr. Sci. Med., Associate Prof., Belarus;
Saenko V.A. – Dr. Sci. Biol., Associate Prof., Japan

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

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

Reviews of articles are presented on the NDJ website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru

Requirements: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rcdm@mail.ru

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

The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814

Signed to print 19.03.2025. Format 60×90/8. Offset printing. 16,25 printed sheets. 1000 copies. Order 2024

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

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Тимохинон (компонент <i>Nigella/Sativa</i>) снижает токсичные эффекты при лучевой терапии и имеет антиканцерогенный потенциал <i>Абдуллаев С.А., Раева Н.Ф., Фомина Д.В., Калинин Т.П., Максимова Т.Н., Засухина Г.Д.</i>
	9	Миграция через узкие поры приводит к повышенной клоногенной активности и химиорезистентности контрольных и радиорезистентных клеток немелкоклеточного рака легкого человека <i>Малахов Ф.А., Пустовалова М.В., Александрова А.В., Контарева Е.Г., Смирнова А.В., Нофал З., Осипов А.Н., Леонов С.В.</i>
	16	Изменение копийности и экспрессии генов мтДНК в различных тканях мышей при локальном облучении головного мозга <i>Абдуллаев С.А., Фомина Д.В., Менухов В.О., Душенко М.В., Точиленко А.В., Калинин Т.П., Евдокимовский Э.В.</i>
	23	Низкая эффективность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека, облученных <i>ex vivo</i> нейтронами с энергией 14,1 МэВ <i>Зрилова Ю.А., Чигасова А.К., Игнатов М.А., Воробьева Н.Ю., Осипов А.А., Сабуров В.О., Казаков Е.И., Корякин С.Н., Федотов Ю.А., Бушманов А.Ю., Осипов А.Н.</i>
	27	Опухоль-супрессирующее и антиметастатическое влияние сверхэкспрессии miR-16-1-3p и miR-16-2-3p на радиорезистентные клетки A549 немелкоклеточного рака легкого <i>Малахов Ф.А., Максимов В.В., Пустовалова М.В., Смирнова А.В., Нофал З., Сабуров В., Осипов А.Н., Кузьмин Д.В., Леонов С.В.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	35	Синтезированные с помощью β -циклодекстрина наночастицы серебра и золота как радиосенсибилизаторы при лучевой терапии рака молочной железы <i>Пустовалова М.В., Некрасов В.Д., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н.</i>
	40	Формирование радоновой обстановки в зданиях образовательных учреждений г. Лермонтова <i>Микляев П.С., Петрова Т.Б., Сидякин П.А., Маренный А.М., Текеев Р.А., Цапалов А.А., Щитов Д.В., Цебро Д.Н., Мурзабеков М.А., Карл Л.Э., Гаврильев С.Г.</i>
	49	Алгоритмы действий экспертной группы аварийного медицинского радиационного дозиметрического центра при различных сценариях радиационных аварий <i>Молоканов А.А., Грачев М.И., Саленко Ю.А., Фролов Г.П., Цовьянов А.Г., Теснов И.К., Барчуков В.В.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	57	Риски в системе «человек-производственная среда»: концептуальная модель, концепция оценки и управления <i>Бобров А.Ф., Проскурякова Н.Л., Фортунатова Л.И.</i>
	63	Заболеваемость профессиональными болезнями работников предприятий и организаций атомной промышленности России <i>Самойлов А.С., Бушманов А.Ю., Туков А.Р., Зиятдинов М.Н., Калинина М.Ю., Михайленко А.М., Калинина М.В., Кретов А.С., Арчегова М.Г.</i>
	71	Характеристика урановой когорты персонала радиохимического производства Сибирского химического комбината <i>Калинкин Д.Е., Мильто И.В., Смазгий Л.В., Горина Г.В., Литвинова О.В., Самойлова Ю.А., Авхименко В.А., Тахауов Р.М.</i>
	75	Заболеваемость злокачественными новообразованиями легкого в Уральской когорте аварийно-облученного населения <i>Силкин С.С.</i>
	81	Эпидемиологический анализ рака щитовидной железы в системе ФМБА России <i>Сычев П.В., Удалов Ю.Д., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А., Щербаков М.И., Барышников И.А.</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	88	Отраслевые библиографические базы данных: перспективы использования в ФМБА России для научной экспертизы при принятии решений. Сообщение 1. Общие вопросы и база данных по медико-биологическим и иным эффектам у работников ядерной индустрии <i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Буланова Т.М., Богданенко Н.А.</i>
	107	Рентгеновская компьютерная томография в комплексной диагностике заболеваний щитовидной железы <i>Шаталова М.О., Томашевский И.О.</i>
	113	Результаты оценки четырех циклов радионуклидной терапии отечественным радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе радия-223 хлорида для лечения метастазов в кости <i>Сычев П.В., Удалов Ю.Д.</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	119	Однодневная методика ПЭТ/КТ с двумя радиофармпрепаратами у больных множественной миеломой <i>Манукова В.А., Асланиди И.П., Мухортова О.В., Метелкина М.В., Екаева И.В., Румянцев А.С., Сильченко А.В.</i>
	126	Вспоминая профессора В.В. Шиходырова (к 100-летию со дня рождения) <i>Квачева Ю.Е.</i>
ЮБИЛЕИ	130	Нина Александровна Кошурникова

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	5	Thymoquinone (a Component of <i>Nigella Sativa</i>) Reduces Toxic Effects of Radiotherapy and Has Anti-Cancer Potential <i>Abdullaev S.A., Raeva N.F., Fomina D.V., Kalinin T.P., Maksimova T.N., Zasukhina G.D.</i>
	9	Repetitive Confined Migration Leads to an Increase in Clonogenic Activity and Chemoresistance of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells, Regardless of Their Initial Chemo- and Radiosensitivity <i>Malakhov P.A., Pustovalova M.V., Aleksandrova A.V., Kontareva E.G., Smirnova A.V., Nofal Z., Osipov A.N., Leonov S.V.</i>
	16	Changes in the Copy Number and Gene Expression of mtDNA in Various Tissues of Mice Exposed to Local Brain Irradiation <i>Abdullaev S.A., Fomina D.V., Menukhov V.O., Dushenko M.V., Tochilenko A.V., Kalinin T.P., Evdokimovskii E.V.</i>
	23	Low Efficiency of DNA Repair in Human Peripheral Blood Lymphocytes Irradiated <i>ex vivo</i> by 14.1 MeV Neutrons <i>Zrilova Yu.A., Chigasova A.K., Ignatov M.A., Vorobyeva N.Yu., Osipov A.A., Saburov V.O., Kazakov E.I., Koryakin S.N., Fedotov Yu.A., Bushmanov A.Yu., Osipov A.N.</i>
	27	MiR-16-1-3p and miR-16-2-3p Overexpression Confers Tumor Suppressive and Antimetastatic Properties in Radioresistant A549 Non-Small Cell Lung Cancer Cells <i>Malakhov P.A., Maximov V.V., Pustovalova M.V., Smirnova A.V., Nofal Z., Saburov V., Osipov A.N., Kuzmin D.V., Leonov S.V.</i>
	35	Synthesized Using β-Cyclodextrin Silver and Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Breast Cancer Radiotherapy <i>Pustovalova M.V., Nekrasov V.D., Andreev E.V., Fadeikina I.N., Leonov S.V., Nechaev A.N., Osipov A.N.</i>
RADIATION SAFETY	40	Formation of Radon Situation in Buildings of Educational Institutions of Lermontov Town <i>Miklyaev P.S., Petrova T.B., Sidiyakin P.A., Marennyy A.M., Tekeev R.A., Tsapalov A.A., Shchitov D.V., Tsebro D.N., Murzabekov M.A., Karl L.E., Gavriliev S.G.</i>
	49	The Expert Group Actions Algorithms of the Emergency Medical Radiation Dosimetry Center in Various Scenarios of Radiation Accidents <i>Molokanov A.A., Grachev M.I., Salenko Yu.A., Frolov G.P., Tsovyanyanov A.G., Tesnov I.K., Barchukov V.V.</i>
	57	Risks in the System “Human-Industrial Environment”: Conceptual Model, Concept of Assessment and Management <i>Bobrov A.F., Proskuryakova N.L., Fortunatova L.I.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	63	The Incidence of Occupational Diseases of Employees of Enterprises and Organizations of the Russian Nuclear Industry <i>Samoilov A.S., Bushmanov A.Yu., Tukov A.R., Ziyatdinov M.N., Kalinina M.Yu., Mihajlenko A.M., Kalinina M.V., Kretov A.S., Archegova M.G.</i>
	71	Characteristics of the Uranium Cohort of Personnel of the Radiochemical Production of the Siberian Chemical Plant <i>Kalinkin D.E., Milto I.V., Smaglin L.V., Gorina G.V., Litvinova O.V., Samoilova Yu.A., Avkhimenko V.A., Takhauov R.M.</i>
	75	Lung Cancer Incidence in the Southern Urals Population Exposed to Radiation Cohort <i>Silkin S.S.</i>
	81	Epidemiological Analysis of Thyroid Cancer in the System of FMBA of Russia <i>Sychev P.V., Udalov Yu.D., Mayakova E.V., Kaidash Yu.A., Shcherbakov M.I., Baryshnikov I.A.</i>
	88	Industry Bibliographical Databases: Perspectives of Use in the FMBA of Russia for Scientific Expertise in Decision-Making. Report 1. General Issues and Database on Health and Other Effects in Nuclear Workers <i>Koterov A.N., Ushenkova L.N., Bulanova T.M., Bogdanenko N.A.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	107	X-Ray Computed Tomography in Complex Diagnosis of Thyroid Diseases <i>Shatalova M.O., Tomashevskiy I.O.</i>
NUCLEAR MEDICINE	113	Results of Evaluation of Four Cycles of Radionuclide Therapy with a Domestic Radiopharmaceutical Based on Radium-223 Chloride for the Treatment of Bone Metastases <i>Sychev P.V., Udalov Yu.D.</i>
NUCLEAR MEDICINE	119	¹¹C-Methionine and ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose PET/CT in Multiple Myeloma Patients – One-Day Investigation <i>Manukova V.A., Aslanidis I.P., Mukhortova O.V., Metelkina M.V., Ekaeva I.V., Rumyantsev A.S., Silchenko A.V.</i>
ANNIVERSARY	126	Memorizing Professor V.V. Shikhodyrov (to the 100th Anniversary of Birth) <i>Kvacheva Yu.E.</i>
	130	Nina Alexandrovna Koshurnikova

С.А. Абдуллаев^{1,2}, Н.Ф. Раева¹, Д.В. Фомина¹, Т.П. Калинин³, Т.Н. Максимова⁴, Г.Д. Засухина^{1,5}

ТИМОХИНОН (КОМПОНЕНТ *Nigella/Sativa*) СНИЖАЕТ ТОКСИЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ИМЕЕТ АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

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

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

⁵ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Контактное лицо: Серажутдин Абдуллаевич Абдуллаев, e-mail: saabdullaev@gmail.com

РЕФЕРАТ

Проанализированы литературные сведения по биологическим свойствам тимохинона (ТХ) – компонента черного тмина (*Nigella sativa*), который широко используется (главным образом на Востоке) для профилактики и лечения ряда патологий, в том числе онкологии. Приведены многочисленные данные по радиопротекторным свойствам ТХ на экспериментальных животных, связанным с влиянием на оксидативный радиационно-индуцированный стресс, а также со стимуляции защитных систем клетки и организма. Показано действие ТХ при комбинированном воздействии с радиацией при опухолеобразовании. Учитывая безопасность ТХ по сравнению с синтетическими протекторами, авторы рекомендуют дальнейшие исследования по применению ТХ для профилактики и лечения при действии радиации.

Ключевые слова: тимохинон, радиопротектор, антиоксидант, лучевая терапия

Для цитирования: Абдуллаев С.А., Раева Н.Ф., Фомина Д.В., Калинин Т.П., Максимова Т.Н., Засухина Г.Д. Тимохинон (компонент *Nigella/Sativa*) снижает токсичные эффекты при лучевой терапии и имеет антиканцерогенный потенциал // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 5–8. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-5-8

S.A. Abdullaev^{1,2}, N.F. Raeva¹, D.V. Fomina¹, T.P. Kalinin³, T.N. Maksimova⁴, G.D. Zasukhina^{1,5}

Thymoquinone (a Component of *Nigella Sativa*) Reduces Toxic Effects of Radiotherapy and Has Anti-Cancer Potential

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

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵ N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Moscow, Russia

Contact person: S.A. Abdullaev, e-mail: saabdullaev@gmail.com

ABSTRACT

The review analyzes literature data on the biological properties of thymoquinone (TQ), a component of black cumin (*Nigella sativa*), which is widely used (mainly in the East) for the prevention and treatment of a number of pathologies, including oncology. Numerous data are provided on the radioprotective properties of TQ on experimental animals associated with the effect on oxidative stress induced by radiation, as well as stimulation of the protective systems of the cell and the body. The effect of TQ in combination with radiation in tumor formation is shown. Given the safety of TQ compared to synthetic protectors, the authors recommend TQ for further research for prevention and treatment of radiation exposure.

Keywords: thymoquinone, radioprotector, antioxidant, radiotherapy

For citation: Abdullaev SA, Raeva NF, Fomina DV, Kalinin TP, Maksimova TN, Zasukhina GD. Thymoquinone (a Component of *Nigella Sativa*) Reduces Toxic Effects of Radiotherapy and Has Anti-Cancer Potential. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):5–8. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-5-8

Для лечения онкологических пациентов используют высокие дозы радиации. Проблемой при радиационном воздействии является минимизация побочных эффектов для здоровых тканей и использование радиосенсибилизаторов для ускорения и усиления повреждающего эффекта лучевой терапии. Примерно у 95 % пациентов при радиотерапии возникают кожные реакции. При лучевой терапии рака простаты в большинстве случаев возникают циститы, ректиты, а при радиотерапии легких осложнением является не поддающаяся лечению пневмония, возникающая через 6 мес после начала лечения.

Радиопротекторными свойствами обладают некоторые растительные препараты в том числе – тимохинон (ТХ) [1]. Основной повреждающей компонентной при действии радиации является оксидативный стресс. Нарушение оксидантно-антиоксидантного гомеостаза повышает чувствительность клеток к индуцированным повреждениям. При этом повышается концентрация малондиальдегида, нитроксил аниона, ионов кальция, понижается активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона. Оксидативный стресс при радиации вызывает мутации в митохондриальной ДНК, которая в свою очередь продуцирует генерацию свободных радикалов и влияет на механизм эпигенетического контроля, что изменяет активность метилтрансферазы и является причиной глобального гипометилирования. Оксидативный стресс ингибирует Т и НК клетки, таким образом раковые клетки оказываются малочувствительными к воздействию иммунной защиты.

Рядом авторов было изучено влияние ТХ на крысах, которых облучали (5 Гр) в области груди и вводили ТХ (50 мг/кг) за 30 мин до облучения и далее 10 сут ежедневно. ТХ растворяли в диметилсульфоксиде до конечной концентрации 0,1 %. Было показано, что ТХ детоксифицирует свободные радикалы, снижая оксидативно-нитрозативный стресс, предохраняя клеточную мембрану от липидной перекисидации и обеспечивая клеточную интеграцию. ТХ ингибировал воспалительную клеточную инфильтрацию. Было обнаружено, что ТХ повышает активность энзиматической и неэнзиматической защитных систем, т.е. ТХ обладал радиопротекторным эффектом в легочной ткани облученных крыс [2]. Поэтому необходимость препаратов для минимизации действия радиации, которые обладают противовоспалительными свойствами и способствуют регенерации тканей, снижая оксидативный стресс, крайне актуальна. Многие из таких препаратов функционируют, используя сигнальный путь NF- κ B [3].

В последнее время при лучевой терапии онкологических пациентов для сохранения здоровых тканей используют биоактивные соединения. Так, из 34 препаратов было выбрано по антиканцерогенной активности всего 4, в том числе ТХ, являющийся биоактивным компонентом черного тмина (*Nigella sativa*), который ингибирует пролиферацию, модулирует экспрессию апоптотических генов и ассоциированных с ними путей [4]. Показано также, что ТХ подавляет экспрессию онкогенов и металлопротеиназ. Главное, что ТХ оказывает выраженный антиканцерогенный эффект без повреждения здоровых клеток. Вместе с тем, ТХ обладает низкой активностью из-за малой липидной растворимости. Присутствие оливкового масла может служить липидным матриксом как липофильский компонент, делающий ТХ растворимым в масле. ТХ с липидным компонентом (TQ-NLC) обладает токсичностью к клеткам рака печени, обусловленную разными механизмами, включая ингибирование клеточной пролиферации, остановку клеточного цикла, генерацию свободных радикалов кисло-

рода, индукцию апоптоза. ТХ индуцирует апоптоз через ген P53, который регулирует клеточный стресс, цитотоксический стресс и ДНК повреждения. ТХ осуществляет свою активность через путь эндоплазматического митохондриального ретикулума, который повышает уровень свободных радикалов, действуя в дозозависимой закономерности. [5].

Основным свойством ТХ является отсутствие токсичности для нормальных тканей. Если мышам давали ТХ ежедневно в течение 90 сут в концентрациях 0,01, 0,02 и 0,03 %, то не было признаков какой-либо токсичности или летальности. Не было отмечено цитотоксического эффекта ТХ при высоких дозах – 4,8, 25 и 50 мг/кг при внутрибрюшинном введении мышам в нормальных клетках почек, а также в фибробластах легкого человека [6].

Для осуществления защитного действия необходимым свойством должна быть антиоксидантная активность. Антиоксиданты являются молекулами, защищающими против токсичности свободных радикалов, и включают эндогенные и экзогенные источники. К эндогенным источникам относятся супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и неэнзиматические источники (альбумин, билирубин, альфа-токоферол, мочевиная кислота и бета-каротин). К экзогенным источникам антиоксидантов относится альфа-токоферол, ресвератрол, фенольная кислота, аскорбиновая кислота, оксиацетилцистеин, селен, цинк. Оксидативный стресс выражается в отсутствии баланса между оксидантами и антиоксидантами, что приводит к повреждениям биологических структур и играет ключевую роль в патогенезе многих патологий таких, как кардиоваскулярные, легочные, метаболический синдром, рак, урогенитальные, неврологические. Система защиты контролируется ответом на стресс транскрипционным фактором *NRF2* и ядерным фактором *NF- κ B* [7].

В колоректальных раковых клетках ТХ индуцирует апоптоз и изменения в митохондриях, снижая клеточную выживаемость как при низких (6,25–25 мМ), так и при высоких (50–100 мМ) концентрациях препарата. При этом в раковых клетках наблюдалось нарушение функции, приводящее к деполяризации митохондриальной мембраны, выходу цитохрома-с и активации каспаз. Эта митохондриальная дисфункция приводила к индукции апоптоза [8].

Механизмы действия ТХ в концентрациях 25 мМ и 50 мМ были изучены по показателям транскрипционных изменений и клеточной пролиферации в клетках глиобластомы A172. Глиобластома мозга характеризуется быстрой пролиферацией и плохой дифференциацией, а также в 80–90 % опухолей обнаружены мутации в ряде генов (*PI3K*, *MAPK*, *P53* и др.). Эти опухоли резистентны, индуцируют ингибирование иммунитета и серьезные побочные эффекты. По этой причине рядом авторов было обращено внимание на возможность использования ТХ [9].

Было показано, что ТХ осуществляет антиканцерогенную активность через многочисленные пути, селективно используя антиоксидантные и оксидантные пути, взаимодействуя со структурами ДНК, а также модулируя иммунитет. На мышах было выявлено, что ТХ может проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер в силу своей липофильности и малому размеру. Ингибирование клеточной пролиферации было дозозависимой при высоких концентрациях через 48 ч после воздействия. В клетках глиобластомы ТХ ингибировал экстрацеллюлярный матрикс-рецептор (ЕСМ-рецептор), который формирует микроокружение клетки и состоит

из гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов, которые экспрессируются с высоким уровнем в клетках глиомы. ТХ-обработка снижала регуляцию некоторых ЕСМ компонентов, осуществляя терапевтический эффект, ингибируя адгезию, миграцию раковых клеток. В клетках глиомы ТХ ингибировал кальциевый сигнальный путь при концентрациях 25 и 50 мМ в течение 48 ч. Пониженная экспрессия наблюдалась в ТАС-гене, кодирующем рецептор, связанный с различными раками и апоптозом. Повышенная концентрация ТХ (50 мМ) снижала регуляцию 18 дифференциально экспрессирующихся генов в клетках глиобластомы. При этом в этих клетках была повышенная экспрессия *P53* сигнального пути без изменения самого гена, т.е. ТХ модулирует *P53* сигнальный путь, влияя на экспрессию генов-мишеней пониженной экспрессии. Повышение уровня проапоптотических протеинов и снижение количества антиапоптотических протеинов подтверждает, что в ТХ-обработанных клетках повышается митохондриальный путь апоптоза. Оказалось, что линия первичных глиома-клеток обладала повышенной чувствительностью к химио-терапевтическо-индуцированному апоптозу и демонстрировала опухоль-супрессирующий эффект при концентрациях ТХ 25–50 мМ. Показана также модуляция ряда путей в клетках глиобластомы, снижающая экспрессию некоторых генов-онкогенов, в том числе генов, ассоциированных с плохим прогнозом течения глиобластомы. ТХ в концентрации ниже 10 мМ не оказывал влияния на изменение экспрессии генов в клетках глиобластомы, тогда как высокие концентрации снижали клеточную выживаемость, изменяя активность ключевых генов [9].

ТХ обладает антимикробной, антигистаминной, антидиабетической, противовоспалительной, антиоксидантной, гипогликемической, антиканцерогенной активностью. Показано, что ТХ эффективен при некоторых формах церебральной патологии [10, 11]. ТХ применяется для лечения при многих заболеваниях (кардиоваскулярные, диабет, аутоиммунные и др.), в том числе инфекционных, включая COVID-19. ТХ характеризуется как препарат с широким спектром фармакологического потенциала [12, 13].

ТХ благодаря своим защитным свойствам может являться перспективным радиопротектором, по всей видимости, действующим аналогично митохондриально-направленным соединениям, подавляющим пострадиационную генерацию АФК и повышающим активацию био-генеза, выбраковку дисфункциональных митохондрий путем митофагии и, следовательно, способствующим снижению повреждений ядерного генома [14–19].

Многочисленные данные подтверждают отсутствие токсичности при одновременном действии ТХ и радиации в опытах на животных, а также при использовании ТХ для лечения опухолей. Кроме того, ТХ повышает чувствительность опухолевых клеток к экзогенным воз-

действиям. В качестве радиосенсибилизаторов опухолей при лучевой терапии были применены наноматериалы тяжелых металлов и лекарственных препаратов, а также химические наноструктуры, что в конечном итоге сохраняет здоровые окружающие опухоль ткани от повреждающего действия радиации. Перечисленные препараты генерируют свободные радикалы, что повышает повреждающий эффект на опухолевые клетки, при этом нормальные клетки повреждаются минимально.

Известно, что гипоксия связана с радиорезистентностью, поэтому главным радиосенсибилизатором является кислород. Одним из таких препаратов-индукторов является никотинамид, а также нитромидазол, которые применимы как адъюнкты при лучевой терапии [20].

Вместе с тем, ясно, что растительные препараты, к которым относится и ТХ, являются более безопасными по сравнению с химическими соединениями. Из приведенных данных следует, что ТХ может служить для профилактики возможных осложнений в некоторых профессиональных группах, связанных с облучением, а также при дальних космических полетах.

Защита нормальных клеток при лучевой терапии может быть достигнута также использованием малых доз радиации. Было показано, что малые дозы радиации (МДР) до 0,1 Гр оказывают положительное профилактическое и терапевтическое действие при ряде патологий человека, к которым относятся воспалительные процессы, включая пневмонию, вызванную COVID-19, и такие заболевания как синдром Альцгеймера, опухоли [21–23].

Антиопухолевая активность МДР связана со стимуляцией иммунитета. Кроме того, МДР повышали чувствительность опухолевых клеток к высоким дозам радиации, т.е. снижается радиорезистентность опухолевых клеток, что важно при лучевой терапии. При этом происходит стабилизация здоровых, окружающих опухоль клеток (адаптивный ответ). Нами было показано, что четырехкратное облучение мышей с трансплантированной опухолью Льюиса в дозе 0,075 Гр приводило к замедлению роста опухоли, стимуляции генов-супрессоров опухолей и ингибированию генов-онкогенов [24].

Заключение

Из изложенного материала следует, что в последнее время акцент в поиске и применении радиопротекторов сделан на исследовании растительных и некоторых других природных препаратов, к которым относится ТХ – компонент черного тмина, используемого в пищевой промышленности, что гарантирует его безопасность. Основные свойства ТХ – его способность к участию в механизме, связанном с модуляцией уровня свободных радикалов в зависимости от концентрации препарата, а также активация иммунитета и защитных систем клетки – представляются как перспективные как для радиопротекции, так и при лечении онкопатологии, в том числе для снижения токсических эффектов при лучевой терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Stasiłowicz-Krzemiń A., Gościński A., Formanowicz D., Cielecka-Piontek J. Natural Guardians: Natural Compounds as Radioprotectors in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2024;25:6937. doi.org/10.3390/ijms25136937
2. Dogru S., Taysi S., Yugel A. Effects of Thymoquinone in the Lungs of Rats Against Radiation-Induced Oxidative Stress. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024;28;1:191-198. doi: 10.26355/eurrev_202401_34904.
3. Guangmei D., Weishan H., Wenya L., Fasheng W., Jibing Ch. Evolution of Radiation-Induced Dermatitis Treatment. *Clin Transl Oncol.* 2024;26;9:2142-2155. doi: 10.1007/s12094-024-03460-1.
4. Borah P., Baral A., Paul A.K., Ray U., Bharalee R., Upadhyaya H, et al. Traditional Wisdom in Modern Medicine: Unveiling the Anticancer Efficacy of Northeastern Indian spices. *Journal of Herbal Medicine.* 2024;100896. doi: 10.1016/j.hermed.2024.100896.
5. Shaban A.R. Molecular Modulation of Chemotherapeutic Agents – Choices for Thymoquinone Nano-Structured Lipid Carrier (Tq-Nls) on Human Liver Cancer Cells. *World Journal Internal Medicine and Surgery.* 2024;1:24-44.

6. Taysi S., Algburi F.Sh., Mohammed Z.R., Ali O.A., Taysi M.E. Thymoquinone: a Review on its Pharmacological Importance, and its Association with Oxidative Stress, Covid-19, and Radiotherapy. *Mini Rev Med Chem.* 2022;22;14:1847-1875. doi: 10.2174/1389557522666220104151225.
7. Aslani M., Saadat S., Boskabady M. Comprehensive and Updated Review on Anti-Oxidant Effects of *Nigella Sativa* and its Constituent, Thymoquinone, in Various Disorders. *Iran J Basic Med Sci.* 2024;27;8:923-951. doi: 10.22038/IJBMS.2024.75985.16453.
8. Sirinyildiz F., Unay S. N-Methyl-d-Aspartate Receptors and Thymoquinone Induce Apoptosis and Alteration in Mitochondria in Colorectal Cancer Cells. *Med Oncol.* 2024;41;5:123. doi: 10.1007/s12032-024-02348-y.
9. Pandey R., Natarajan P., Reddy U.K., Du W., Sirbu C., Sissoko M., Hankins G.R. Deciphering the Dose-Dependent Effects of Thymoquinone on Transcriptomic Changes and Cellular Proliferation in Glioblastoma. Preprints. 2024. 2024011894. doi: 10.20944/preprints202401.1894.v1.
10. Isaev N., Genrics E., Stelmashook E. Antioxidant Thymoquinone and its Potential in the Treatment of Neurological Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023;12;2:433. doi: 10.3390/antiox12020433.
11. Засухина Г.Д., Максимова Т.Н. Перспективы применения тимохинона (компонента *Nigella sativa*) в профилактике и лечении нейропатологии // Успехи современной биологии. 2024. Т.144. №2. С.165-170. [Zasukhina G.D., Maksimova T.N. Prospects for the Use of Thymoquinone (a Component of *Nigella Sativa*) in the Prevention and Treatment of Neuropathology. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* = Advances in Modern Biology. 2024;144;2:165-170 (In Russ.)].
12. Ferizi R., Ramadan M., Maxhuni Q. Black Seeds (*Nigella Sativa*) Medical Application and Pharmaceutical Perspectives. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023;15;2:63-67. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_364_22.
13. Салеева Д.В., Раева Н.Ф., Абдуллаев С.А., Максимова Т.Н., Засухина Г.Д. Профилактический и терапевтический потенциал тимохинона при ряде патологий человека на основе определения активации клеточных компонентов, осуществляющих защитные функции по активности генов и некодирующих РНК // Госпитальная медицина: наука и практика. 2023. Т.6. №2. С.27-36. [Saleyeva D.V., Rayeva N.F., Abdullayev S.A., Maksimova T.N., Zasukhina G.D. Preventive and Therapeutic Potential of Thymoquinone in a Number of Human Pathologies Based on the Determination of the Activation of Cellular Components that Perform Protective Functions According to the Activity of Genes and Non-Coding RNA. *Gospital'naya Meditsina: Nauka i Praktika* = Hospital Medicine: Science and Practice. 2023;6;2:27-36 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2023.75.38.015>.
14. Isaev N.K., Chetverikov N.S., Stelmashook E.V., Genrikhs E.E., Khaspekov L.G., Illarioshkin S.N. Thymoquinone as a Potential Neuroprotector in Acute and Chronic Forms of Cerebral Pathology. *Biochemistry (Mosc).* 2020;85;2:167-176. doi: 10.1134/S0006297920020042.
15. Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorova L.D., Pevzner I.B., Sumbatyan N.V., Korshunova G.A., Gulyaev M.V., Pirogov Y.A., Skulachev V.P., Zorov D.B. Neuroprotective Effects of Mitochondria-Targeted Plastoquinone and Thymoquinone in a Rat Model of Brain Ischemia/Reperfusion Injury. *Molecules.* 2015;20;8:14487-503. doi: 10.3390/molecules200814487.
16. Zhang D., Zhang Y., Wang Z., Lei L. Thymoquinone Attenuates Hepatic Lipid Accumulation by Inducing Autophagy Via AMPK/mTOR/ULK1-Dependent Pathway in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Phytother Res.* 2023;37;3:781-797. doi: 10.1002/ptr.7662.
17. Abdullaev S., Minkabirova G., Karmanova E., Bruskov V., Gaziev A. Metformin Prolongs Survival Rate in Mice and Causes Increased Excretion of Cell-Free DNA in the Urine of X-Irradiated Rats. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2018;831:13-18. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.05.006.
18. Gaziev A., Abdullaev S., Minkabirova G., Kamenskikh K. X-Rays and Metformin Cause Increased Urinary Excretion of Cell-Free Nuclear and Mitochondrial DNA in Aged Rats. *J Circ Biomark.* 2016;25;5:1849454416670782. doi: 10.1177/1849454416670782.
19. Abdullaev S.A., Glukhov S.I., Gaziev A.I. Radioprotective and Radiomitigative Effects of Melatonin in Tissues with Different Proliferative Activity. *Antioxidants (Basel).* 2021;10;12:1885. doi: 10.3390/antiox10121885.
20. Abbas Idris Nour M., Abd-AL-Hassan ZI, Ibrahim Hassan DH. Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy, Nanomaterials of Heavy Metals, Drugs and Chemicals with Nanostructure. *Current Clinical and Medical Education.* 2024;2;5:258-266. <https://www.visionpublisher.info/index.php/ccme/article/view/95>.
21. Михайлов В.Ф., Засухина Г.Д. Новый подход к стимуляции защитных систем организма малыми дозами радиации // Успехи современной биологии. 2020. Т.140. №3. С. 244-252. [Mikhaylov V.F., Zasukhina G.D. A New Approach to Stimulating the Body's Defense Systems with Low Doses of Radiation. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* = Advances in Modern Biology. 2020;140;3:244-252 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0042132420030060.
22. Салеева Д.В., Рождественский Л.М., Раева Н.Ф., Воробьева Е.С., Засухина Г.Д. Механизмы противоопухолевого действия малых доз радиации, связанные с активацией защитных систем клетки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. №1. С. 15-18. [Saleyeva D.V., Rozhdestvenskiy L.M., Rayeva N.F., Vorobyeva Ye.S., Zasukhina G.D. Mechanisms of Antitumor Action of Low Doses of Radiation Associated with Activation of Cellular Defense Systems. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;1:15-18 (In Russ.)]. doi:10.33266/1024-6177-2023-68-1-15-18.
23. Herrera F.G., Romero P., Coukos G. Lighting up the Tumor Fire with Low-Dose Irradiation. *Trends in Immunology.* 2022;43;3:173-179. doi 10.1016/j.it.2022.01.006.
24. Михайлов В.Ф., Салеева Д.В., Шуленина Л.В., Раева Н.Ф., Рождественский Л.М., Засухина Г.Д. Связь между динамикой роста перевивной карциномы Льюиса у мышей и изменением активности генов и некодирующих РНК после рентгеновского облучения в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т.62. №1. С. 28-41 [Mikhaylov V.F., Saleyeva D.V., Shulenina L.V., Rayeva N.F., Rozhdestvenskiy L.M., Zasukhina G.D. Relationship Between the Growth Dynamics of Transplantable Lewis Carcinoma in Mice and Changes in the Activity of Genes and Non-Coding RNAs After Low-Dose X-Ray Irradiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2022; 62;1:28-41 (In Russ.)]. doi:10.31857/S0869803122010088.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена по теме ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна «Технология-3» (госзадание №123011300105-3).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. Принята к публикации: 25.01.2025.

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

Financing. The work was carried out on the topic of the Technology-3 Federal State Budgetary Educational Institution of Science and Technology named after A.I. Burnazyan (state assignment No. 123011300105-3).

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

Article received: 20.12.2024. Accepted for publication: 25.01.2025.

Ф.А. Малахов¹, М.В. Пустовалова¹, А.В. Александрова¹, Е.Г. Контарева¹,
А.В. Смирнова¹, З. Нофал¹, А.Н. Осипов^{1,2}, С.В. Леонов¹

МИГРАЦИЯ ЧЕРЕЗ УЗКИЕ ПОРЫ ПРИВОДИТ К ПОВЫШЕННОЙ КЛОНОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ И ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КОНТРОЛЬНЫХ И РАДИОРЕЗИСТЕНТНЫХ КЛЕТОК НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА

¹ Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет), Долгопрудный

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

Контактное лицо: Маргарита Витальевна Пустовалова, e-mail: pu.margo@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Лучевая терапия является одним из методов лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), однако ее успешность ограничена в связи с возникновением и развитием опухолевой радиорезистентности. Ранее *in vitro* и *in vivo* исследования показали, что в зависимости от исследуемых клеточных линий и вида радиационного воздействия, облучение может изменить агрессивность опухоли, уменьшая или повышая инвазивность раковых клеток, оставшихся после облучения. Однако то, как меняются фенотипические признаки самих выживших после облучения опухолевых клеток в результате их миграции, происходящей в ограниченном пористом пространстве опухолевой ткани, изучено не достаточно. Целью настоящего исследования было изучение последствий влияния биофизического воздействия (миграции в ограниченном пространстве) на фенотипические признаки двух изогенных клеточных линий НМРЛ, имеющих различные исходные показатели радиорезистентности и склонности к инвазивности и репопуляции.

Материал и методы: Биофизические исследования на клеточной линии A549 и ее изогенной радиорезистентной сублинии A549IR проводились путем их последовательной трехкратной миграции в ограниченном пространстве мембранных пор с диаметром 8 мкм в камерах Бойдена под влиянием градиента концентрации фетальной бычьей сыворотки. Способность к репопуляции промигрировавших через мембраны популяций клеток была охарактеризована с помощью клонотипического анализа. Экспрессия маркеров – Ki67 (активность в клеточном цикле и реорганизации хроматина), виментина (структурный белок цитоскелета, связанный с миграцией и метастазированием) и степени поглощения флуоресцентных наносенсоров (склонность к метастазированию) – были оценены методом количественного многопараметрического анализа цифровых изображений индивидуальных клеток, полученных с помощью микроскопии высокого разрешения (High Content Imaging and Analysis). Стандартный метод определения клеточной массы с помощью красителя сульфородамина Б после воздействия различных концентраций цисплатина использовался для оценки химиочувствительности опухолевых клеток до и после миграции.

Результаты и заключение: Полученные результаты свидетельствуют о том, что повторяющаяся миграция через ограниченное пространство 8 мкм, имитирующее условия внеклеточного матрикса опухолевого микроокружения, скорее всего вызывает деформацию ядер клеток НМРЛ, снижая Ki67- связанную реорганизацию хроматина и ремодулируя экспрессию генов, включая виментин, что увеличивало химиорезистентность и способность к репопуляции и метастазированию таких клеток вне зависимости от их исходной миграционной способности, а так же химио- и радиочувствительности.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, радиорезистентность, химиорезистентность, миграция в ограниченном пространстве, метастатическая активность, эндцитоз, наносенсоры

Для цитирования: Малахов Ф.А., Пустовалова М.В., Александрова А.В., Контарева Е.Г., Смирнова А.В., Нофал З., Осипов А.Н., Леонов С.В. Миграция через узкие поры приводит к повышенной клонотипической активности и химиорезистентности контрольных и радиорезистентных клеток немелкоклеточного рака легкого человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 9–15. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-9-15

P.A. Malakhov¹, M.V. Pustovalova¹, A.V. Aleksandrova¹, E.G. Kontareva¹,
A.V. Smirnova¹, Z. Nofal¹, A.N. Osipov^{1,2}, S.V. Leonov¹

Repetitive Confined Migration Leads to an Increase in Clonogenic Activity and Chemoresistance of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells, Regardless of Their Initial Chemo- and Radiosensitivity

¹ Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Russia

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

Contact person: M.V. Pustovalova, e-mail: pu.margo@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Radiation therapy can treat non-small cell lung cancer (NSCLC), but its effectiveness is limited by the development of tumor radioresistance. Studies have shown that radiation can affect tumor aggressiveness, either reducing or increasing the invasiveness of remaining cancer cells, depending on the cell lines and radiation type. However, the effect of tumor cell migration in the confined porous space of tumor tissue on their phenotypic characteristics is not well understood. This study aimed to investigate how migration in confined spaces affects the phenotypic traits of two NSCLC isogenic cell lines with varying levels of radioresistance, invasiveness, and repopulation ability.

Material and methods: The biophysical impact on the A549 cell line and its isogenic radioresistant subline A549IR was carried out by their sequential triple migration in a limited space of membrane pores with a diameter of 8 μm in Boyden chambers, following the concentration gradient of fetal bovine serum. The ability to repopulate cell populations migrated across membranes was characterized using clonogenic analysis. We assessed markers such as Ki67 (cell cycle activity), vimentin (a cytoskeletal protein linked to migration and metastasis), and fluorescent nanosensor uptake (indicating metastasis potential) through quantitative analysis of digital images from high-content imaging of individual cells. A standard method for determining cell mass with the dye sulphorodamine B after exposure to different concentrations of cisplatin was used to assess the chemosensitivity of tumor cells before and after migration.

Results and Conclusion: The study shows that repeated migration through an 8 μm pore, which simulates conditions cancer cells experience during metastasis, deforms the nuclei of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. This deformation reduces Ki67-related chromatin reorganization and alters gene expression, notably increasing vimentin. This results in increased chemoresistance and a greater likelihood of repopulation and metastasis in these cells, regardless of their initial ability to migrate or their sensitivity to chemotherapy and radiation.

Keywords: *non-small cell lung cancer, radioresistance, chemoresistance, confined migration, metastatic activity, endocytosis, nanosensors*

For citation: Malakhov PA, Pustovalova MV, Aleksandrova AV, Kontareva EG, Smirnova AV, Nofal Z, Osipov AN, Leonov SV. Repetitive Confined Migration Leads to an Increase in Clonogenic Activity and Chemoresistance of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells, Regardless of Their Initial Chemo- and Radiosensitivity. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):9–15. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-9-15

Введение

Рак легкого является основной причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Наиболее распространенной гистологической формой рака легкого является немелкоклеточный рак (НМРЛ). В клинической практике лечение НМРЛ включает системную терапию с использованием цитотоксических препаратов и/или таргетной терапии, а также лучевую терапию. Однако среди пациентов с НМРЛ примерно 35 % находятся на местнораспространенной неоперабельной стадии, что значительно снижает эффективность системного лечения. Общая выживаемость в течение 5 лет для таких пациентов остается низкой и составляет примерно 10–15 % [1]. Поэтому более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе резистентности к радио- и химиотерапии, а также процесса метастазирования, необходимо для разработки эффективных терапевтических стратегий и улучшения результатов лечения пациентов.

Миграция раковых клеток играет важнейшую роль в каскаде инвазии-метастазирования. Жесткость (ригидность) клеточной мембраны – важный биофизический (механо-биологический) параметр, необходимый для изменения формы клеток и проникновения через ограниченные тканевые пространства в процессе локальной инвазии и метастазирования [2]. В ходе этого процесса клетки приобретают повышенную инвазивность и устойчивость к апоптозу, одной из разновидностей программируемой клеточной гибели [3]. Несмотря на то, что значительное количество исследований посвящено первичным механизмам резистентности, взаимосвязь между миграцией в ограниченном физическом пространстве и развитием терапевтической резистентности остается малоизученной. Ранее *in vitro* и *in vivo* исследования показали, что в зависимости от исследуемых клеточных линий и вида радиационного воздействия, облучение может изменить агрессивность опухоли, уменьшая или повышая инвазивность раковых клеток, оставшихся после облучения [4]. Однако, то как меняются фенотипические признаки самих выживших после облучения опухолевых клеток в результате их миграции, происходящей в ограниченном пористом пространстве опухолевой ткани, изучено не достаточно [5]. Целью настоящего исследования было изучение последствий влияния биофизического воздействия (миграции в ограниченном пространстве) на фенотипические признаки двух изогенных клеточных линий НМРЛ, имеющих различные исходные показатели радиорезистентности и склонности к инвазивности

и репопуляции. Следует подчеркнуть, что такого рода воздействие представляет в настоящее время живой интерес среди онкологов в силу его крайней релевантности тем условиям, с которыми сталкиваются опухолевые клетки, находящиеся под воздействием внеклеточного матрикса, образующего оболочку опухоли. Нами были охарактеризованы фенотипические изменения в результате такого воздействия на эти клеточные линии, включая их способность образовывать колонии (склонность к репопуляции), поглощать наносенсоры (метастатический потенциал) и восприимчивость к действию цисплатина (химиорезистентность).

Материал и методы

Культивирование клеток

В работе использовали клеточную линию A549 НМРЛ человека и ее ранее полученную и охарактеризованную радиорезистентную сублинию A549IR [6]. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 (Gibco, Fisher Scientific, Waltham, США), содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (ФБС), 0,3 г/л L-глутамина и 1 % пенициллина/стрептомицина (Sigma-Aldrich, США) при 37 °C и 5 % CO₂.

Оценка миграционной способности и получение сублиний высоко мигрирующих в ограниченном пространстве клеток

Клетки, достигшие 90 % конfluence, культивировали в питательной среде без добавления ФБС в течение 24 ч при 37 °C и 5 % CO₂ для ингибирования пролиферации. На следующий день 5×10⁵ клеток в объеме 500 мкл бессывороточной среды RPMI-1640 высевали в верхние вкладыши Камеры Бойдена (шестилуночного формата, Spl life sciences, Республика Корея), имеющие на дне мембрану с порами 8 мкм. 1000 мкл среды RPMI-1640, дополненной 10 % ФБС в качестве хемоаттрактанта, добавляли в нижнюю камеру непосредственно под вставкой. Через 48 ч инкубации клетки, оставшиеся в верхней камере, аккуратно удаляли с помощью ватных тампонов, а мигрировавшие через поры клетки на обратной стороне мембран фиксировали 20 мин в растворе 4 % параформальдегида и окрашивали красителем Crystal violet в течение 30 мин. Изображения промигрировавших клеток получали путем фотографирования нижней стороны вкладыша на микроскопе Leica (Leica Microsystems, Германия). Для получения сублиний высоко-мигрирующих в ограниченном пространстве клеток сначала вставку из планшета аккуратно удаляли пинцетом, а мигрировавшие

клетки как на обратной стороне мембраны, так и клетки, уже опустившиеся на дно нижней камеры, собирали с помощью раствора трипсина-ЭДТА (ПанЭко, Москва, Россия) и такую процедуру повторяли еще два раза. Таким образом, клетки A549 и A549IR, мигрировавшие через мембрану вставки 3 раза подряд, были названы A549 SM и A549IR SM, соответственно.

Клоногенный анализ

Каждую клеточную линию высевали по 500 клеток/60-миллиметровую чашку Петри и культивировали в полной питательной среде RPMI-1640 (Gibco, Fisher Scientific, Waltham, USA) в стандартных условиях температуры и атмосферы CO₂. Через 15 сут клетки фиксировали метанолом и окрашивали красителем Гимза (ПанЭко, Россия). Долю выросших колоний (эффективность образования колоний в %) рассчитывали по следующей формуле:

$$\% \text{ выросших колоний} = \frac{\text{число выросших колоний}}{\text{число посаженных клеток}} \times 100 \% \quad (1)$$

Иммунофлуоресцентный анализ экспрессии белков виментина и Ki67

Иммунофлуоресцентный анализ проводился согласно методу, описанному нами ранее [6]. Были использованы первичные мышинные антитела к виментину (разведение 1:500, ELK Biotechnology, Китай) и Ki67 (разведение 1:500, EMD Millipore Corporation, США) и вторичные антитела Alexa Fluor® 488 (Goat Anti-Mouse IgG H&L). Интенсивность флуоресценции – экспрессия Ki67 и виментина – оценивалась с помощью количественного многопараметрического анализа цифровых изображений индивидуальных клеток, полученных с помощью микроскопии высокого разрешения (High Content Imaging and Analysis), используя автоматизированную оптическую платформу ImageExpress MicroXL при увеличении $\times 40$. Анализировали не менее 200 клеток.

Анализ поглощения (интернализации) наночастиц

Анализ интернализации наночастиц проводился по ранее описанной нами методике [7], используя карбоксилированные флуоресцентные (возбуждение/эмиссия 488/520 нм) наносферы с диаметром 200 нм (Suzhou Vdo Biotech Co., Ltd. China). Количество частиц, поглощенных клетками НМРЛ, оценивалось по степени их клеточной колоколизации с использованием коэффициента перекрытия Пирсона, рассчитанного на основе данных количественного многопараметрического анализа цифровых изображений не менее 1000 индивидуальных клеток, полученных с помощью микроскопии высокого разрешения (High Content Imaging and Analysis), используя автоматизированную оптическую платформу ImageExpress MicroXL, при увеличении $\times 40$.

Анализ чувствительности клеток к цисплатину

Чувствительности клеток к цисплатину оценивали путем стандартного анализа кривых зависимости массы клеток от 9 различных концентраций цисплатина, взятых в трипликатах. Количество клеточной массы в результате ее окрашивания красителем сульфородамино-В оценивалась по величине оптической плотности (длина волны 510 нм), измеренной на планшетном ридере CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия).

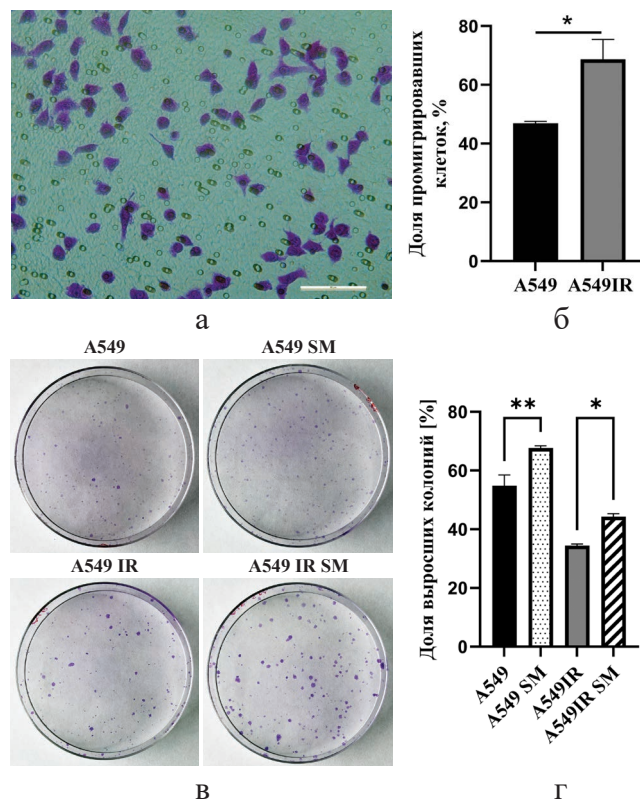


Рис. 1. Оценка инвазивной способности родительских (A549) и радиорезистентных (A549IR) клеток НМРЛ. Репрезентативная фотография клеток, промигрировавших через поры 8 мкм камеры Бойдена (а). Клетки окрашены Crystal violet, шкала 50 мкм. Доля промигрировавших клеток A549 и A549IR (б). Репрезентативная фотография колоний, образованных исходными A549 и A549IR и супермигрирующими A549 SM и A549IR SM клетками (в). Способность к образованию колоний субпопуляциями родительских (A549 и A549IR) и супермигрирующих (A549 SM и A549IR SM) клеток (г)

Fig. 1: Evaluation of the invasive ability of parental (A549) and radioresistant (A549IR) NSCLC cells. Representative photograph of cells that have migrated through 8 µm Boyden chamber pores (a). Cells are stained with Crystal violet, scale bar 50 µm. Proportion of migrated A549 and A549IR cells (b). Representative photograph of colonies formed by parental A549 and A549IR and supermigrating A549 SM and A549IR SM cells (c). Colony formation ability of parental (A549 and A549IR) and subpopulations of supermigrating (A549 SM and A549IR SM) cells (d)

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Результаты представлены как среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) трех независимых экспериментов. Статистическую значимость проверяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Уровни значимости обозначены звездочками: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$, ns – нет статистически значимых различий (от англ. non-significant).

Результаты и обсуждение

Анализ способности родительских и радиорезистентных клеток НМРЛ к миграции в ограниченном пространстве (3D миграция)

Анализ в камере Бойдена (trans-well анализ) – широко используемый метод измерения способности клеток мигрировать через ограниченное пространство пористого матрикса с диаметром пор 8 мкм в направлении градиента хемоаттрактанта. Результаты показали значительное увеличение миграционной активности клеток

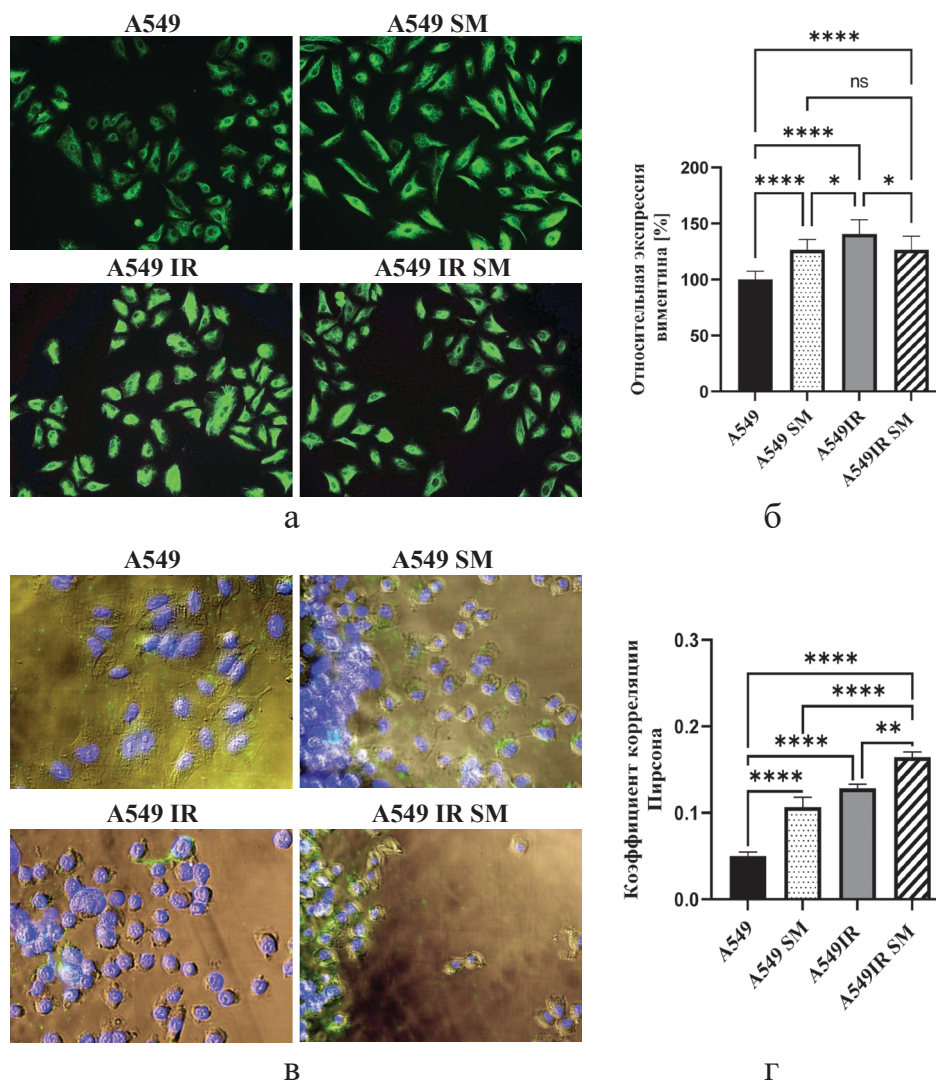


Рис. 2. Изменение уровня экспрессии виментина оценивалось с помощью иммуноцитохимического анализа. Репрезентативные фотографии клеток с окрашенным виментином (зеленый) (а). Изменение экспрессии виментина в популяциях исходных (A549 и A549IR) и супермигрирующих клеток (A549 SM и A549IR SM) (б). Оценка способности исходных и супермигрирующих клеток к поглощению 200 нм наночастиц. Репрезентативные фотографии клеток с поглощенными наночастицами – клетки в проходящем свете, ядра синие (Hoechst 33342), наночастицы зеленые (Alexa488) (в). Способность к поглощению наночастиц родительскими и супермигрирующими субпопуляциями клеток оценивалась с помощью коэффициента перекрытия Пирсона (г)

Fig. 2: The change in vimentin expression level was evaluated using immunocytochemical analysis. Representative photographs of cells stained with vimentin (green) (a). Change of vimentin expression in the populations of parental (A549 and A549IR) and supermigrating cells (A549 SM and A549IR SM) (б). Evaluation of the ability of parental and supermigrating cells to absorb 200 nm nanoparticles. Representative photographs of cells with absorbed nanoparticles – cells in transmitted light, nuclei blue (Hoechst 33342), nanoparticles green (Alexa488) (в). The nanoparticle uptake capacity of parental and supermigrating subpopulations was assessed using Pearson overlap coefficient (г)

радиорезистентной сублинии A549IR по сравнению с их изогенными родительскими клетками A549 ($p < 0,05$) (рис. 1а, б), что согласуется с полученными ранее литературными данными о увеличении миграционной активности клеток НМРЛ вследствие лучевой терапии [8].

Клоногенный анализ клеток НМРЛ до и после миграции в ограниченном пространстве

Сравнительный клоногенный анализ был использован для оценки склонности клеток к репопуляции. Он основан на подсчете числа колоний, состоящих из не менее чем 50 клеток, образованных единичными прикрепленными клетками в результате «неограниченного» деления (рис. 1в). Результаты показали, что родительские клетки A549 образовывали в 1,6 раз больше колоний, чем их радиорезистентные потомки линии A549IR (рис. 1г), что согласуется с полученными нами ранее данными [9]. В результате трех циклов повторяющейся миграции тех же клеток в ограниченном пространстве обе клеточ-

ные линии A549 SM и A549IR SM значительно ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно) увеличивали склонность к репопуляции, как видно по увеличению эффективности образования колоний (доля выросших колоний) (рис. 1г). Таким образом, воздействие ограниченной в пространстве миграции, возможно, повышает способность клеток НМРЛ к репопуляции вне зависимости от их исходной чувствительности к облучению и склонности к репопуляции.

Анализ экспрессии виментина в клетках НМРЛ до и после миграции в ограниченном пространстве

Виментин играет решающую роль в подвижности и метастазировании раковых клеток [10]. Кроме того, виментин обладает уникальными свойствами деформационной устойчивости, которые позволяют его филаментам действовать как амортизаторы в клетке, защищая клетку от сжимающих нагрузок, например, во время миграции в ограниченном пространстве [11, 12].

В связи с этим, мы прежде всего сравнили экспрессию этого важного структурного белка цитоскелета в НМРЛ клетках до и после миграционного воздействия. Как и ожидалось, исходное количество виментина в популяциях радиорезистентных клеток A549IR было на 40 % ($p < 0,0001$) выше чем в клетках линии A549 (рис. 26), что вполне согласуется с повышенной миграционной активностью первых (рис. 16). В результате трех циклов повторяющейся миграции тех же клеток в ограниченном пространстве клеточная линия A549 SM увеличила на 25 % экспрессию этого белка ($p < 0,0001$) (рис. 2а, б), тогда как радиорезистентная сублиния A549IR SM уменьшила его представленность на 5 % по сравнению с родительской линией A549IR ($p < 0,05$). Полученные нами результаты позволяют предположить, что повторяющаяся миграция исходно низко- и высокоинвазивных опухолевых клеток в ограниченном пространстве уравнила их миграционный потенциал, одновременно существенно повысив содержание виментина в исходно низкоинвазивных клетках, что может свидетельствовать о повышении их устойчивости к деформациям.

Анализ склонности клеток НМРЛ к метастазированию до и после миграции в ограниченном пространстве

Филаменты виментина напрямую связаны с активным цитоскелетом и сетями микротрубочек, которые механически поддерживают уникальные биофизические свойства опухолевых клеток, включая жесткость их мембран [13]. Регуляция актиновых филаментов во время миграции зачастую осуществляется виментин-зависимым образом [14]. Клеточные механизмы (миграция и инвазия), определяющие метастатический потенциал, тесно связаны с механизмами эндоцитоза и биомеханическими характеристиками самих опухолевых клеток. Поэтому сравнительный метастатический потенциал в результате миграции в ограниченном пространстве этих исходно высоко- (A549IR) и низко- (A549) инвазивных клеток был оценён с помощью разработанного нами теста на эффективность поглощения наночастиц (НЧ) [7]. Количество частиц, поглощенных клетками НМРЛ, оценивалось по степени их клеточной колоколизации с использованием коэффициента перекрытия Пирсона, рассчитанного на основе данных количественного многопараметрического анализа цифровых изображений индивидуальных клеток, полученных с помощью микроскопии высокого разрешения (High Content Imaging and Analysis), используя автоматизированную оптическую платформу ImageExpress MicroXL. Как и ожидалось, исходное количество поглощенных флуоресцентных наночастиц радиорезистентными клетками A549IR более чем в 2 раза превышало ($p < 0,0001$) таковое в клетках линии A549 (рис. 2г), что вполне согласуется с повышенным содержанием виментина (рис. 26) и миграционной активностью первых (рис. 16). В результате трех циклов повторяющейся миграции в ограниченном пространстве обе клеточные сублинии продемонстрировали значимое увеличение способности к поглощению НЧ по сравнению с исходными клетками до воздействия миграции ($p < 0,0001$) (рис. 2г). Таким образом, можно предположить, что миграция в физически ограниченном пространстве может вызвать увеличение метастатического потенциала и способности к репопуляции опухолевых клеток независимо от их исходной инвазивности и чувствительности к облучению.

Анализ влияния миграции в ограниченном пространстве на чувствительность клеток НМРЛ к цисплатину

Ранее было показано, что миграция в физически ограниченном пространстве приводит к изменению чувствительности клеток рака молочной железы к цитотоксическому действию доксорубина [15]. Цисплатин является одним из наиболее широко применяемых химиотерапевтических препаратов при лечении пациентов с НМРЛ [16]. Механизм действия данного препарата основан на его способности к алкилированию ДНК, что в свою очередь подавляет биосинтез нуклеиновых кислот, и как следствие вызывает гибель опухолевых клеток. Поскольку мы обнаружили, что миграция в физически ограниченном пространстве может вызвать увеличение метастатического потенциала и способности к репопуляции опухолевых клеток, то вполне логично было проверить чувствительность полученных нами сублиний к действию цисплатина. Количественным показателем чувствительности клеток к любому фармацевтическому препарату является показатель IC50 (или EC50), который определяется как концентрация препарата, вызывающая 50 %-ю гибель (эффект) клеток в популяции [17]. Было обнаружено, что родительские клетки A549 были почти в 2,4 раза более чувствительны ($IC_{50}=10,4$ мкМ), чем радиорезистентные клетки A549IR ($IC_{50}=24,9$ мкМ), как это следует из анализа кривых дозозависимого ответа клеток на действие цисплатина (рис. 3а). После миграции обе клеточные линии продемонстрировали менее значимое снижение чувствительности в 1,06 раза для A549IR SM ($IC_{50}=26,54$ мкМ) и в 1,23 раза для A549 SM ($IC_{50}=12,86$ мкМ), что в определенной степени коррелирует с изменениями в экспрессии виментина (рис. 26), подтверждая таким образом влияние этого белка на химиорезистентность гигантских полиплоидных клеток рака молочной железы [18]. Таким образом, повторяющаяся миграция в ограниченном пространстве приводила к дальнейшему снижению чувствительности клеток к цисплатину практически вне зависимости от их исходной чувствительности к облучению.

Анализ пролиферативного состояния клеток

Помимо различных фаз клеточного цикла, клетки характеризуются более неоднозначным пролиферативным состоянием покоя, которое, как полагают, влияет на их чувствительность к химиотерапии [19, 20]. Пролиферативные состояния обычно оцениваются с помощью иммуногистохимического анализа маркеров пролиферации, в том числе Ki67, при этом склонность к пролиферации признается в течение многих лет в качестве важного прогностического клинического показателя [21]. Последние данные показывают, что точное количественное определение экспрессии Ki67 дает ценную информацию, выходящую за рамки простого определения того, находится ли клетка в пролиферативном состоянии или нет. Этот метод позволяет эффективно различать клетки, быстро проходящие клеточный цикл, которые испытывают короткие периоды покоя, и те дормантные («молчащие») клетки, которые остаются в состоянии покоя в течение значительно более длительного времени, прежде чем в конечном итоге снова иницируют клеточный цикл [22]. Тогда как исходно обе клеточные линии имели примерно одинаковое количество Ki67-положительных клеток, то после миграционного воздействия наблюдалось значимое снижение этого показателя в обеих сублиниях A549 SM ($p < 0,0001$) и A549IR SM ($p < 0,0001$) (рис.

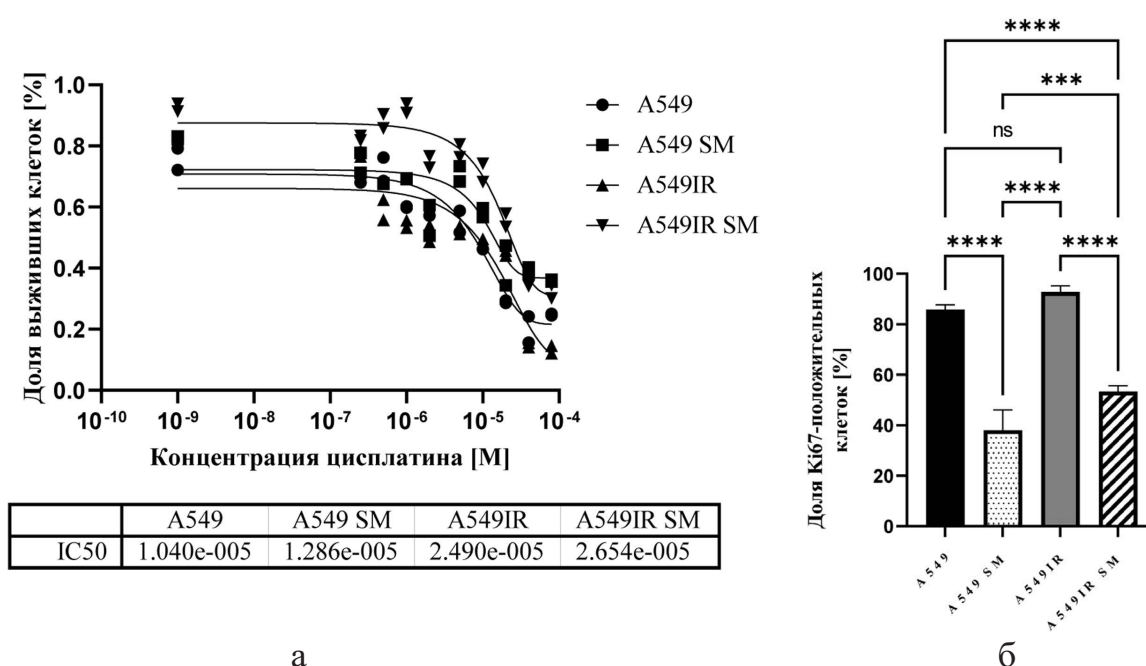


Рис. 3. Анализ чувствительности клеток к цисплатину. Изменение клеточной массы в зависимости от концентрации цисплатина оценивалась с помощью красителя сульфородамина Б. Концентрации полумаксимального ингибирования (IC50) для всех типов клеток указаны в таблице (а). Изменение пролиферативной активности клеток оценивалась с помощью иммуноцитохимического анализа белка Ki67 (б)

Fig. 3: Analysis of cell sensitivity to cisplatin. Changes in cell mass depending on the concentration of cisplatin were assessed using the sulforhodamine B staining. The concentrations of half-maximal inhibition (IC50) for all cell types are indicated in the Table (a). The change in proliferative activity of cells was assessed by immunocytochemical analysis of Ki67 protein (b)

36), что может свидетельствовать об их пребывании в состоянии остановленного клеточного цикла, потенциально переходящем в состояние дормантности. То, что эти данные противоречат данным о способности этих же клеток к репопуляции (рис. 1г) еще раз подтверждает новую точку зрения, что экспрессия Ki67 – это не просто маркер статуса пролиферации клеток; Он также служит индикатором реорганизации гетерохроматина, что, в свою очередь, способствует ремоделированию экспрессии генов [23, 24]. Если это так, то миграция в ограниченном пространстве, сопровождающаяся деформацией ядер клеток, снижает реорганизацию гетерохроматина в сочетании с ремоделированием экспрессии генов, что может вызвать временную остановку клеточного цикла и переход в состояние дормантности, увеличивая химиорезистентность и способность к репопуляции таких

клеток вне зависимости от их исходной химио- и радиочувствительности.

Заключение

Наши результаты свидетельствуют о том, что повторяющаяся миграция через ограниченное порами 8 мкм пространство, имитирующее условия внеклеточного матрикса опухолевого микроокружения, скорее всего вызывает деформацию ядер клеток НМРЛ, снижая Ki67 – связанную реорганизацию хроматина и ремодулируя экспрессию генов, включая виментин, что увеличивало химиорезистентность и способность к репопуляции и метастазированию таких клеток вне зависимости от их исходной миграционной способности, а так же химио- и радиочувствительности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E., et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28;13:2181-2190. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543. PMID: 20351327.
2. Friedl P., Wolf K. Tumour-Cell Invasion and Migration: Diversity and Escape Mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2003;3;5:362-374. doi:10.1038/nrc1075. PMID: 12724734.
3. Fanfone D., Wu Z., Mammi J., et al. Confined Migration Promotes Cancer Metastasis Through Resistance to Anoikis and Increased Invasiveness. *Elife*. 2022;11:e73150. doi:10.7554/eLife.73150. PMID: 35256052.
4. Fujita, M., Yamada, S., & Imai, T. (2015). Irradiation induces diverse changes in invasive potential in cancer cell lines. *Seminars in cancer biology*, 35, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.09.003>
5. Shieh A.C. Biomechanical Forces Shape the Tumor Microenvironment. *Ann Biomed Eng*. 2011;39;5:1379-1389. doi:10.1007/s10439-011-0252-2. PMID: 21253819.
6. Pustovalova M., Alhaddad L., Smetanina N., et al. The p53 53BP1-Related Survival of A549 and H1299 Human Lung Cancer Cells after Multifractionated Radiotherapy Demonstrated Different Response to Additional Acute X-ray Exposure. *Int J Mol Sci*. 2020;21;9:3342. doi:10.3390/ijms21093342. PMID: 32397297.
7. Merkhher Y., Kontareva E., Bogdan E., et al. Encapsulation and Adhesion of Nanoparticles as a Potential Biomarker for TNBC Cells Metastatic Propensity. *Sci Rep*. 2023;13;1:12289. doi:10.1038/s41598-023-33540-1. PMID: 37516753.
8. Wang M., Yi J., Gao H., et al. Radiation-Induced YAP/TEAD4 Binding Confers Non-Small Cell Lung Cancer Radioresistance Via Promoting NR1 Transcription. *Cell Death Dis*. 2024;15;8:619. doi:10.1038/s41419-024-07017-6. PMID: 39187525.
9. Alhaddad L., Pustovalova M., Blokhina T., Chuprov-Netochin R., Osipov A.N., Leonov S. IR-Surviving NSCLC Cells Exhibit Different Patterns of Molecular and Cellular Reactions Relating to the Multifraction Irradiation Regimen and p53-Fam-

- ily Proteins Expression. *Cancers* (Basel). 2021;13;11:2669. doi:10.3390/cancers13112669. PMID: 34071477.
10. Gan, Z., Ding, L., Burckhardt, C. J., Lowery, J., Zaritsky, A., Sitterley, K., Mota, A., Costigliola, N., Starker, C.G., Voytas, D.F., Tytell, J., Goldman, R.D., & Danuser, G. (2016). Vimentin Intermediate Filaments Template Microtubule Networks to Enhance Persistence in Cell Polarity and Directed Migration. *Cell systems*, 3(3), 252–263.e8.
11. Mendez, M. G., Restle, D., & Janmey, P. A. (2014). Vimentin enhances cell elastic behavior and protects against compressive stress. *Biophysical journal*, 107(2), 314–323. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.04.050/>
12. Hu, J., Li, Y., Hao, Y., Zheng, T., Gupta, S. K., Parada, G. A., Wu, H., Lin, S., Wang, S., Zhao, X., Goldman, R. D., Cai, S., & Guo, M. (2019). High stretchability, strength, and toughness of living cells enabled by hyperelastic vimentin intermediate filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(35), 17175–17180. <https://doi.org/10.1073/pnas.1903890116>.
13. Xuan, B., Ghosh, D., Cheney, E. M., Clifton, E. M., & Dawson, M. R. (2018). Dysregulation in Actin Cytoskeletal Organization Drives Increased Stiffness and Migratory Persistence in Polyploid Giant Cancer Cells. *Scientific reports*, 8(1), 11935. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29817-5>.
14. Esue O., Carson A.A., Tseng Y., Wirtz D. A Direct Interaction between Actin and Vimentin Filaments Mediated by the Tail Domain of Vimentin. *J Biol Chem*. 2006;281;41:30393-30399. doi:10.1074/jbc.M605452200. PMID: 16901892.
15. Shen Q, Hill T, Cai X, Bui L, Barakat R, Hills E, Almugaitieb T, Babu A, Mckernan PH, Zalles M, Battiste JD, Kim YT. Physical confinement during cancer stem cell-like behavior. *Cancer Lett*. 2021 May 28;506:142-151. doi: 10.1016/j.canlet.2021.01.020
16. Bunn P.A. Jr. The Expanding Role of Cisplatin in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Semin Oncol*. 1989;16;4;6:10 21. PMID: 2548280.
17. Cho K., Choi E.S., Kim J.H., Son J.W., Kim E. Numerical Learning of Deep Features from Drug-Exposed Cell Images to Calculate IC50 without Staining. *Sci Rep*. 2022;12;1:6610. Published 2022 Apr 22. doi:10.1038/s41598-022-10643-9. PMID: 35459284.
18. Xuan, B., Ghosh, D., Jiang, J., Shao, R., & Dawson, M.R. (2020). Vimentin filaments drive migratory persistence in polyploid cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(43), 26756–26765. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011912117>
19. Valeriote, F. and L. van Putten, Proliferation-dependent cytotoxicity of anticancer agents: a review. *Cancer research*, 1975. 35(10): p. 2619-2630;
20. Stover, D.G., et al, The Role of Proliferation in Determining Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Gene Expression-Based Meta-Analysis. *Clinical Cancer Research*, 2016. 22(24): p. 6039-6050.
21. Tubiana, M. et al, The long-term prognostic significance of the thymidine labelling index in breast cancer. *International journal of cancer*, 1984. 33(4): p. 441–445
22. Miller, I. et al, Ki67 is a graded rather than a binary marker of proliferation versus quiescence. *Cell reports*, 2018. 24(5): p. 1105–1112. e5
23. Sobecki, M., et al, The cell proliferation antigen Ki-67 organizes heterochromatin. *elife*, 2016. 5: p. e13722;
24. Mrouj, K., et al, Ki 67 regulates global gene expression and promotes sequential stages of carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021. 118(10): p. e2026507118.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства науки высшего образования Российской Федерации (Госзадание): «Разработка систем локальной доставки лекарственных препаратов для медицинских целей», номер FSMG-2023-0015, номер соглашения No 075-03-2024-117 от 17.01.2024 г.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. Принята к публикации: 25.01.2025.

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

Financing. The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (State Assignment): “Development of local drug delivery systems for medical purposes”, number FSMG-2023-0015, agreement number No. 075-03-2024-117 dated 17.01.2024.

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

Article received: 20.12.2024. Accepted for publication: 25.01.2025.

С.А. Абдуллаев^{1,2,3}, Д.В. Фомина^{1,3}, В.О. Менухов^{1,2}, М.В. Душенко¹,
А.В. Точиленко⁴, Т.П. Калинин⁵, Э.В. Евдокимовский²

ИЗМЕНЕНИЕ КОПИЙНОСТИ И ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ мтДНК В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ МЫШЕЙ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹ Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

³ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

⁴ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Контактное лицо: Серажутдин Абдуллаевич Абдуллаев, e-mail: saabdullaev@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить изменение копиюности и экспрессии генов мтДНК в различных тканях мышей, подвергшихся локальному облучению головного мозга.

Материал и методы: В исследовании использовались самцы мышей линии *Balb/c* двухмесячного возраста. Рентгеновскому облучению в дозе 5 Гр (мощность 2,5 Гр/мин) подвергалась только голова мыши. После извлечения ткани гомогенизировались на льду, после чего масса гомогената разделялась на две части для выделения нуклеиновых кислот. Жидкая кровь собиралась отдельно, после чего ядродержащие клетки крови разделялись на фракции гранулоцитов и моноцитов методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности диаколлы. Оценка общего числа копий мтДНК и экспрессии генов проводилась методом ПЦР в реальном времени.

Результаты: Показано, что в ядродержащих клетках крови после облучения повышается относительное количество транскриптов митохондриального гена *ATP6*. В гранулоцитах этот эффект выражен намного сильнее, чем в моноцитах. В эти же самые сроки количество митохондриальной ДНК в ядродержащих клетках крови снижается относительно контрольного уровня в 2–3 раза. В головном мозге, подвергнутом облучению, также наблюдается увеличение относительного количества транскриптов мтДНК примерно в 3 раза по сравнению с контролем. В органах, не подвергшихся облучению (сердце, печень, селезенка), наблюдается такой же эффект, что и в головном мозге, а именно, увеличение относительного количества транскриптов мтДНК. Число копий самой мтДНК в клетках головного мозга, после резкого повышения через сутки после облучения, резко снижается и остается таким до самого окончания эксперимента через 30 сут. В клетках печени и сердца происходит противоположный процесс, а именно, значительное увеличение числа копий мтДНК, с максимумом на 14–21 сут с момента облучения.

Заключение: Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о том, что наблюдаемые изменения скорее всего обусловлены возникновением «эффекта свидетеля», возникшего после локального облучения головного мозга рентгеновским излучением в дозе 5 Гр.

Ключевые слова: мтДНК, эффект свидетеля, окислительный стресс, рентгеновское облучение, головной мозг, мыши

Для цитирования: Абдуллаев С.А., Фомина Д.В., Менухов В.О., Душенко М.В., Точиленко А.В., Калинин Т.П., Евдокимовский Э.В. Изменение копиюности и экспрессии генов мтДНК в различных тканях мышей при локальном облучении головного мозга // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 16–22. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-16-22

S.A. Abdullaev^{1,2,3}, D.V. Fomina^{1,3}, V.O. Menukhov^{1,2}, M.V. Dushenko¹,
A.V. Tochilenko⁴, T.P. Kalinin⁵, E.V. Evdokimovskii²

Changes in the Copy Number and Gene Expression of mtDNA in Various Tissues of Mice Exposed to Local Brain Irradiation

¹ N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia

³ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

⁴ National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

⁵ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: S.A. Abdullaev, e-mail: saabdullaev@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To determine changes in the copy number and gene expression of mtDNA in various tissues of mice subjected to local irradiation of the brain.

Material and methods: Male *Balb/c* mice aged 2 months were used. Only the head of the mouse was exposed to X-ray irradiation at a dose of 5 Gy (power 2.5 Gy/min). After removal from the animals, the tissues were homogenized on ice, after which the homogenate mass was divided into two parts to isolate nucleic acids. Liquid blood was collected separately, after which nucleated blood cells were separated into

granulocyte and monocyte fractions by differential centrifugation by Diacoll density gradient. The total number of mtDNA copies and gene expression were assessed using real-time PCR.

Results: It was shown that in nucleated blood cells, after irradiation, the relative number of transcripts of the mitochondrial gene *ATP6* increases. In granulocytes, this effect is much more pronounced than in monocytes. At the same time, the amount of mitochondrial DNA in nucleated blood cells decreases relative to the control level by 2–3 times. In the brain exposed to irradiation, an increase in the relative amount of mtDNA transcripts by about 3 times is also observed, compared to the control. In organs not exposed to irradiation (heart, liver, spleen), the same effect is observed as in the brain, namely, an increase in the relative amount of mtDNA transcripts. The number of copies of mtDNA itself in brain cells, after a sharp increase a day after irradiation, sharply decreases and remains so until the end of the experiment, 30 days later. In liver and heart cells, the opposite process occurs, namely, a significant increase in the number of mtDNA copies, with a maximum at 14–21 days from the moment of irradiation.

Conclusion: Thus, the obtained results allow us to say that the observed changes are due to the occurrence of the “bystander effect” that arose after local irradiation of the brain with X-ray radiation at a dose of 5 Gy.

Keywords: *mtDNA, bystander effect, oxidative stress, X-ray exposure, brain, mice*

For citation: Abdullaev SA, Fomina DV, Menukhov VO, Dushenko MV, Tochilenko AV, Kalinin TP, Evdokimovskii EV. Changes in the Copy Number and Gene Expression of mtDNA in Various Tissues of Mice Exposed to Local Brain Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):16–22. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-16-22

Введение

Истоки открытия «эффекта свидетеля» уходят в 50–60 гг. XX века. Именно тогда впервые было показано, что плазма крови облученных людей и животных способна повреждать необлученные клетки. Позднее было показано наличие такого эффекта у людей, переживших ядерную бомбардировку в Хиросиме [1], пациентах после лучевой терапии [2, 3], ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [4] и детей, пострадавших при этой аварии [5, 6]. Следует заметить, что все эти события были показаны *in vivo*. Что же касается радиационного воздействия на культуры клеток *in vitro* пучками ионизирующих частиц, то впервые такие эксперименты были выполнены гораздо позже, в 1992 г. [7].

Практически с самого начала изучения «эффекта свидетеля» ведутся поиски агента (или агентов), его вызывающего. Считается, что передача сигнала от поврежденных клеток к нормальным ведется двумя путями: через щелевые контакты (gap junction) близкорасположенных клеток, а также путем высвобождения в окружающую среду растворимых факторов, которые связываются с рецепторами на других клетках и вызывают в них ответ. В роли этих факторов исследователи рассматривают различные гормоны, белковые молекулы, низкомолекулярные соединения, такие как NO, активные формы кислорода, свободные радикалы, цитокины [8]. К настоящему времени можно точно утверждать, что ни один из рассматриваемых факторов не может на 100 % осуществлять передачу сигнала другим клеткам, и, скорее всего, при облучении проявляется их сочетание [9].

Помимо вышеназванных факторов, в качестве агента, вызывающего «эффект свидетеля», также рассматривалась ДНК. Действительно, фрагменты ДНК из погибших клеток могут выходить в окружающую их среду, а при попадании в кровяное русло могут разноситься по всему организму, вызывая ответ на повреждение за пределами ткани, получившей непосредственное воздействие повреждающего фактора. Например, в работе [10] показано, что концентрация низкомолекулярных фрагментов ДНК в плазме крови крыс находится в прямой зависимости от дозы облучения в очень широком диапазоне доз (от 8 до 100 Гр). Известно, что при гибели клеток, получивших воздействие ионизирующей радиации, ДНК в них получает окислительные повреждения, одно- и двунитевые разрывы, модификацию сахарных остатков, депуринизацию и деаминизацию оснований [11]. Такие поврежденные молекулы ДНК могут являться сигнальными факторами окислительного стресса. В частности, в работе [12] показано, что *in vitro* добав-

ление к intactным клеткам эндотелия внеклеточных фрагментов ДНК, вышедших из облученных в дозе 10 сГр клеток, приводит к увеличению уровня одно- и двунитевых разрывов ДНК, полимеризации актина, изменению формы ядра в необлученных клетках. Авторы статьи предполагают, что передача ответа в необлученных клетках происходит через активацию TLR9 рецептора. Этот рецептор сравнительно мало изучен, предполагается, что он распознает CpG островки, которых в ДНК млекопитающих сравнительно мало по сравнению с ДНК бактерий и вирусов, и, таким образом, отвечает за функционирование врожденного иммунитета к бактериальным и вирусным инфекциям [13].

Однако в научной литературе сравнительно мало рассматривается мтДНК как возможный агент передачи «эффекта свидетеля» в организме при облучении. А ведь известно, что мтДНК, в силу своего бактериального происхождения отличается от ДНК, находящейся в ядре. В частности, мтДНК несет повышенное количество CpG островков, которые сравнительно слабо метилированы, по сравнению с яДНК. Кроме того, сами митохондрии имеют в составе своих белков формилметيونин, что делает их очень похожими в этом отношении на бактерии [14]. Недавними исследованиями показано, что митохондрии, выходящие из механически разрушенных клеток при травмах, вызывают в организме воспалительный процесс, схожий с тем, что протекает при бактериальной инфекции [15, 16].

Таким образом, можно сделать вывод, что изучение внеклеточной мтДНК вкупе с митохондриальными белками, ассоциированными с ней, очень перспективно для изучения механизмов передачи «эффекта свидетеля» на уровне целого организма. Поэтому в данной работе оценивались изменение копийности и экспрессии генов мтДНК в различных тканях мышей, подвергшихся локальному облучению головного мозга.

Материал и методы

В исследовании использовались лабораторные мыши линии *BALB/c* из питомника Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН г. Пущино. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, Директивой 2010/63/EU. В ходе эксперимента животные находились в стандартных условиях вивария ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Акклиматизация животных проходила в течение 1 недели до начала экспериментов. Мышей кормили

стандартным гранулированным кормом для лабораторных животных (ООО «Мест», Москва) для мышей *ad libitum*, со свободным доступом к чистой питьевой воде и были размещены по пять мышей в клетках при стандартном 12-часовом цикле свет/темнота при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и при влажности $45 \pm 5\%$.

Рентгеновскому облучению в дозе 5 Гр (мощность 2,5 Гр/мин) подвергалась только голова мыши. Туловище экранировалось от воздействия рентгеновского излучения с помощью свинцового экрана толщиной 5 см. Облучение животных проводили в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России на рентгеновской биологической установке РУСТ-М1 при напряжении 200 кВ, токе на трубке 2,5 мА, фильтре алюминиевом 1,5 мм. Мощность дозы рентгеновского облучения 1 Гр/мин. Для того чтобы животное во время облучения не перемещалось, мышам вводили внутримышечно препарат домитор в дозировке 0,06 мг/кг массы тела. Действующее вещество домитора – мететомидин. Мететомидин – α_2 -агонист, основной эффект которого заключается в торможении передачи нервных импульсов в адренергических синапсах за счет конкуренции с норадреналином. Действие препарата заключается в том, что животное теряет способность к перемещению за счет расслабления мускулатуры. После облучения животным внутримышечно вводился препарат антиседан в дозировке 0,06 мг/кг, который нейтрализует действие мететомидина. Контрольные животные не подвергались облучению, но при этом им вводились оба вышеперечисленных препарата в той же последовательности и в той же дозировке, что и опытным животным.

После извлечения ткани гомогенизировались на льду, после чего масса гомогената разделялась на две части, для выделения ДНК и РНК соответственно. Жидкая кровь собиралась отдельно, после чего ядросодержащие клетки крови разделялись на фракции гранулоцитов и моноцитов методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности диаколл-1077. Выделение ДНК проводилось с помощью реагента для выделения ДНК DNAzol (Invitrogen, USA). РНК из гомогената тканей, а также из ядросодержащих клеток крови выделялась с использованием реагента для выделения тотальной РНК из клеток и тканей RNeasy (Qiagen, Germany).

Оценку концентрации ДНК и РНК в образцах проводили на флуориметре Qubit (Invitrogen, США). Синтез первой цепи кДНК осуществлялся на основе коммерческих наборов фирмы (Евроген, Россия). Оценка числа копий мтДНК и экспрессии митохондриального гена *ATP6* проводилась методом ПЦР в реальном времени с использованием специфических праймеров и флуоресцентных зондов на приборе Applied Biosystems 7500 Real-Time System. Эффективность реакции ПЦР для амплификации яДНК и мтДНК измеряли с использованием стандартных кривых, используя серии разведений.

В качестве основы для количественного анализа числа копий яДНК и мтДНК использовали пороговое значение цикла (C_t). Результаты рассчитывались с помощью программного обеспечения фирмы Applied Biosystems относительно ядерной ДНК, с использованием в качестве внутреннего контроля однокопийного ядерного гена *GAPDH*. Анализы ПЦР проводили в трех повторностях для каждого образца ДНК. Праймеры и зонды для *ATP6* и *GAPDH* были выбраны с использованием базы данных BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), по последовательностям, не допускающих ко-амплификации NUMT-псевдогенов в яДНК. Циклы ПЦР были следующими: 5 мин при 95°C с последующими 40 циклами (95°C в течение 30 с, отжиг и удлинение при 60°C в течение 1 мин).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий выборок использовали *t*-критерий Стьюдента. Результаты исследований представлены как среднее арифметическое результатов трех независимых экспериментов $\pm$ стандартная погрешность среднего ($M \pm SEM$).

Результаты

Получены данные о изменении копийности мтДНК в гранулоцитах и моноцитах крови, а также в клетках головного мозга, сердца, печени и селезенки мышей, подвергшихся облучению головного мозга в дозе 5 Гр.

На рис. 1 представлено изменение экспрессии гена *ATP6* мтДНК в моноцитах крови мышей, подвергшихся облучению головного мозга в дозе 5 Гр. Количество транскриптов гена *ATP6* относительно числа транскриптов ядерного гена «домашнего хозяйства» *GAPDH* в моноцитах контрольных мышей принято за 1. Как видно из рисунка, на протяжении момента времени от 3 до 14 сут с момента облучения количество транскриптов митохондриального гена *ATP6* в 2–3 раза превышает контрольный уровень. Максимальное относительное количество транскриптов гена *ATP6* наблюдается на 3 сут с момента облучения. Через 21 и 30 сут, относительное количество транскриптов гена *ATP6* снижается ниже контрольного.

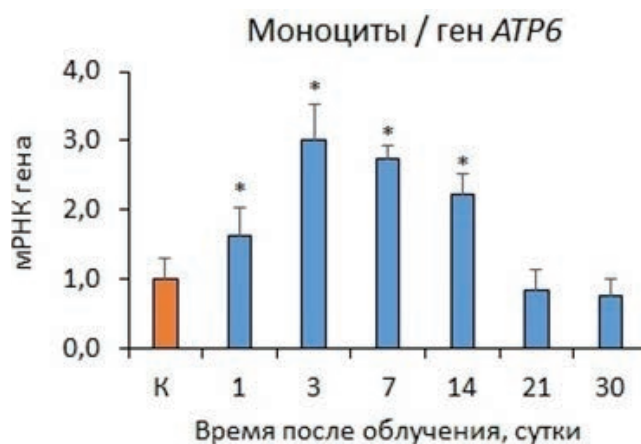


Рис. 1. Изменение экспрессии гена *ATP6* мтДНК в моноцитах крови мышей при локальном облучении головного мозга в дозе 5 Гр. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения ($\pm SEM$). Значение $p < 0,05$ (*) считалось статистически значимым

Fig. 1. Changes in the expression of the *ATP6* mtDNA gene in blood monocytes of mice exposed to local irradiation of the brain at a dose of 5 Gy. The data is presented as an average value (for 8 animals) and the standard error of the average value ($\pm SEM$). The value of $p < 0.05$ (*) was considered statistically significant

В другой фракции ядросодержащих клеток крови – гранулоцитах – также наблюдается увеличение относительного количества транскриптов гена *ATP6*, однако гораздо более выраженное (рис. 2). Уже через 24 ч с момента облучения, относительное число копий митохондриального гена *ATP6* выше контрольного в 12 раз. Максимальное значение этого параметра наблюдается на 14-е сут с момента облучения и, в этот момент, превышает контрольный уровень в 25 раз. Через 21 сут относительное количество транскриптов гена *ATP6* снижается до контрольного уровня, а через 30 сут опускается ниже контрольного.

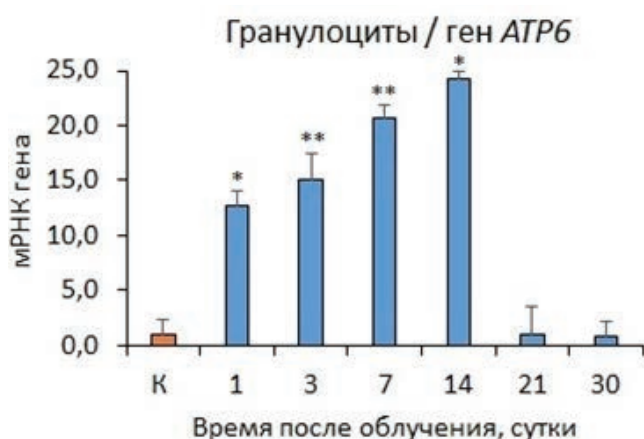


Рис. 2. Изменение экспрессии гена *ATP6* мтДНК в гранулоцитах крови мышей при локальном облучении головного мозга в дозе 5 Гр. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения ($\pm SEM$). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,05$ считалось статистически значимым различием

Fig. 2. Changes in the expression of the *ATP6* mtDNA gene in blood granulocytes of mice exposed to local brain radiation at a dose of 5 grams. The data is presented as an average value (for 8 animals) and the standard error of the average value ($\pm SEM$). Statistical significance was established at the level of $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.05$ was considered a statistically significant difference

Относительное изменение количества копий мтДНК в гранулоцитах и моноцитах крови мышей, подвергшихся облучению головного мозга, представлено на рис. 3.

Как следует из представленного рисунка, количество копий мтДНК как в моноцитах, так и в гранулоцитах через 24 ч с момента облучения снижается примерно в 2–3 раза ниже контрольного уровня. Сниженное количество копий мтДНК сохраняется в ядросодержащих клетках крови на протяжении 14 сут с момента облучения, на 21 и 30-е сут начинается восстанавливаться до контрольного уровня.

На рис. 4 представлено относительное изменение копийности транскриптов митохондриального гена *ATP6* в клетках головного мозга мышей после его облучения в дозе 5 Гр. Как видно из рисунка, через 72 ч после облучения, относительное число транскриптов гена *ATP6* превышает контрольное значение в 2,5 раза. Далее от-

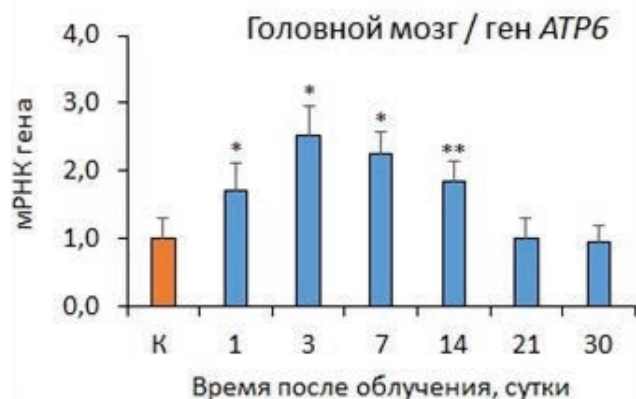


Рис. 4. Изменение экспрессии митохондриального гена *ATP6* в клетках головного мозга мышей после его облучения в дозе 5 Гр. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения ($\pm SEM$). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,05$ считалось статистически значимым различием

Fig. 4. Changes in the expression of the mitochondrial *ATP6* gene in mouse brain cells after irradiation at a dose of 5 grams. The data is presented as an average value (for 8 animals) and the standard error of the average value ($\pm SEM$). Statistical significance was established at the level of $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.05$ was considered a statistically significant difference

носительное число митохондриальных транскриптов снижается, возвращаясь к контрольному уровню через 20 дней с момента облучения.

На рис. 5 представлено относительное изменение копийности транскриптов митохондриального гена *ATP6* в клетках сердца, печени и селезенки у мышей, подвергшихся дифференцированному облучению головного мозга в дозе 5 Гр.

Как можно видеть из рисунков, несмотря на то, что эти органы не подвергались непосредственному воздействию рентгеновского облучения, транскрипция митохондриальной ДНК в них увеличивается так же, как и в подвергавшемся облучению головном мозге. Существуют небольшие различия между различными тканями. Например, в сердце максимальное относительное число транскриптов гена *ATP6* приходится на 7-е сут, тогда как в головном мозге, печени и селезенке максимум приходится на 72 ч с момента облучения, однако общая направленность наблюдаемого процесса не вызывает со-

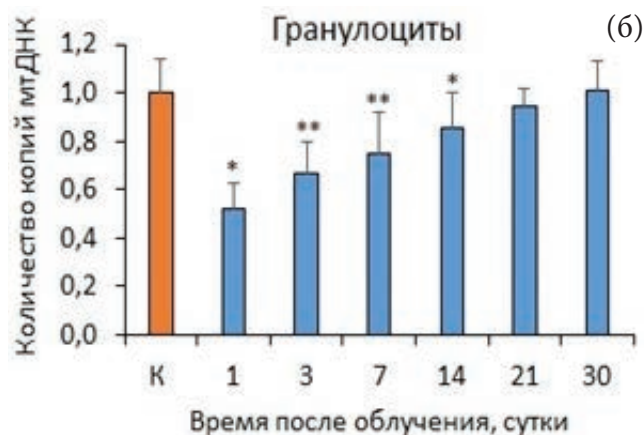
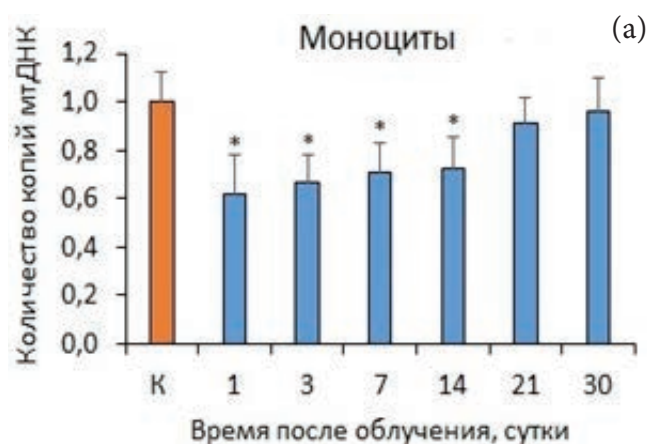


Рис. 3. Изменение количества копий мтДНК в гранулоцитах и моноцитах крови мышей при локальном облучении головного мозга в дозе 5 Гр. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения ($\pm SEM$). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,05$ считалось статистически значимым различием

Fig. 3. Changes in the number of mtDNA copies in granulocytes and monocytes of the blood of mice exposed to local irradiation of the brain at a dose of 5 grams. The data is presented as an average value (for 8 animals) and the standard error of the average value ($\pm SEM$). Statistical significance was established at the level of $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.05$ was considered a statistically significant difference

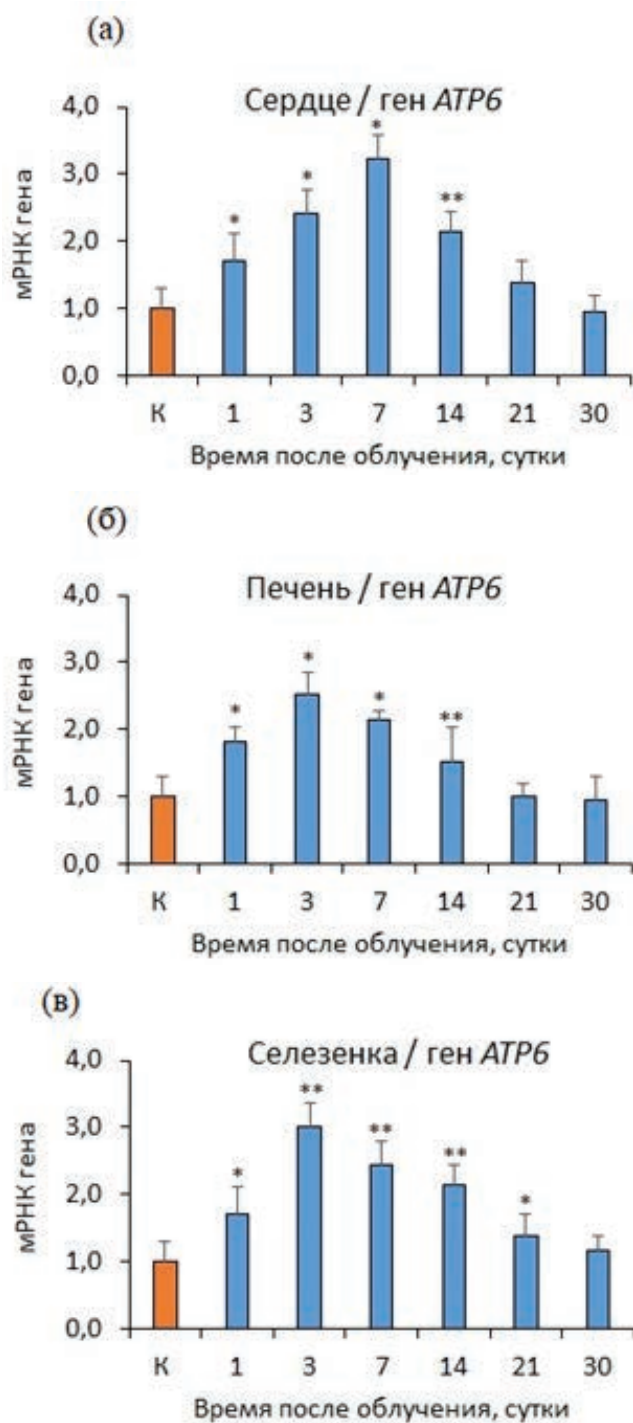


Рис. 5. Изменение экспрессии митохондриального гена *ATP6* в тканях сердца, печени и селезенки мышей при локальном облучении головного мозга в дозе 5 Гр. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения ($\pm SEM$). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,05$ считалось статистически значимым различием

Fig. 5. Changes in the expression of the mitochondrial *ATP6* gene in the tissues of the heart, liver, and spleen of mice exposed to local brain radiation at a dose of 5 grams. The data is presented as an average value (for 8 animals) and the standard error of the average value ($\pm SEM$). Statistical significance was established at the level of $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.05$ was considered a statistically significant difference

мнений. Также общим для всех исследованных тканей является то, что к 30-ым сут с момента облучения относительное число транскриптов митохондриального гена *ATP6* возвращается к контрольному значению.

На рис. 6 представлены результаты количественного измерения относительного числа копий мтДНК в клетках головного мозга, подвергшихся непосредственному воздействию рентгеновского излучения.

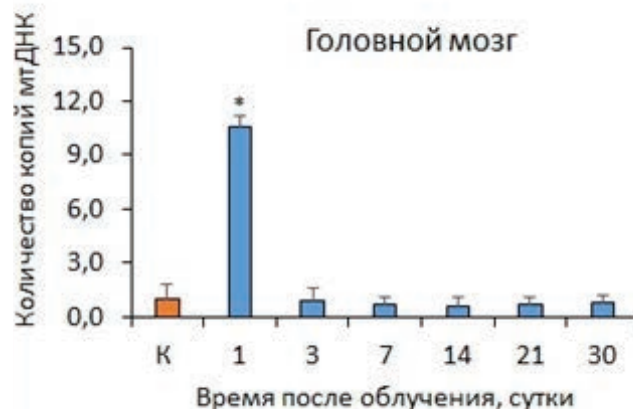


Рис. 6. Изменения относительного числа копий мтДНК в клетках головного мозга мышей после его облучения в дозе 5 Гр. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения ($\pm SEM$). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,05$ считалось статистически значимым различием

Как видно из рисунка, количество копий мтДНК через 24 ч после облучения увеличивается в 10 раз по сравнению с контролем. Однако в остальные сроки количество копий мтДНК резко снижается, примерно в 3–4 раза ниже контрольного значения, вплоть до окончания наблюдений через 30-е сут.

В клетках сердца, печени и селезенки такого эффекта не наблюдается, число копий мтДНК в этих клетках возрастает (рис. 7).

В ткани сердца максимальное количество мтДНК наблюдается через 14 сут с момента облучения, количество копий мтДНК превышает контрольный уровень в 14 раз (рис. 7а). Максимальное количество копий мтДНК в клетках печени и селезенки наблюдается через 21-е сут с момента облучения, при этом оно превышает контрольный уровень в 10 раз (рис. 7б, в). Через 30 сут после облучения количество копий мтДНК в сердце и печени мышей возвращается к контрольному уровню.

Обсуждение

Исследования, посвященные изучению механизмов передачи клеткам-свидетелям информации о повреждающем воздействии, активно продолжают, однако природа всех факторов сигнального пути остается не до конца известна. Основное внимание исследователей было сосредоточено на факторах белковой природы, прежде всего, на различных цитокинах [17–19]. Предполагалось также участие в передаче сигналов «эффекта свидетеля» активных форм кислорода и азота [20–23]. В 2007 г. сотрудниками лаборатории молекулярной биологии МГНЦ РАМН было впервые высказано предположение о возможной роли внеклеточной ДНК в реализации «эффекта свидетеля» [24, 25]. Показано, что в реализации сигнальной функции внеклеточной ДНК в облученных лимфоцитах принимают участие рецепторы TLR9.

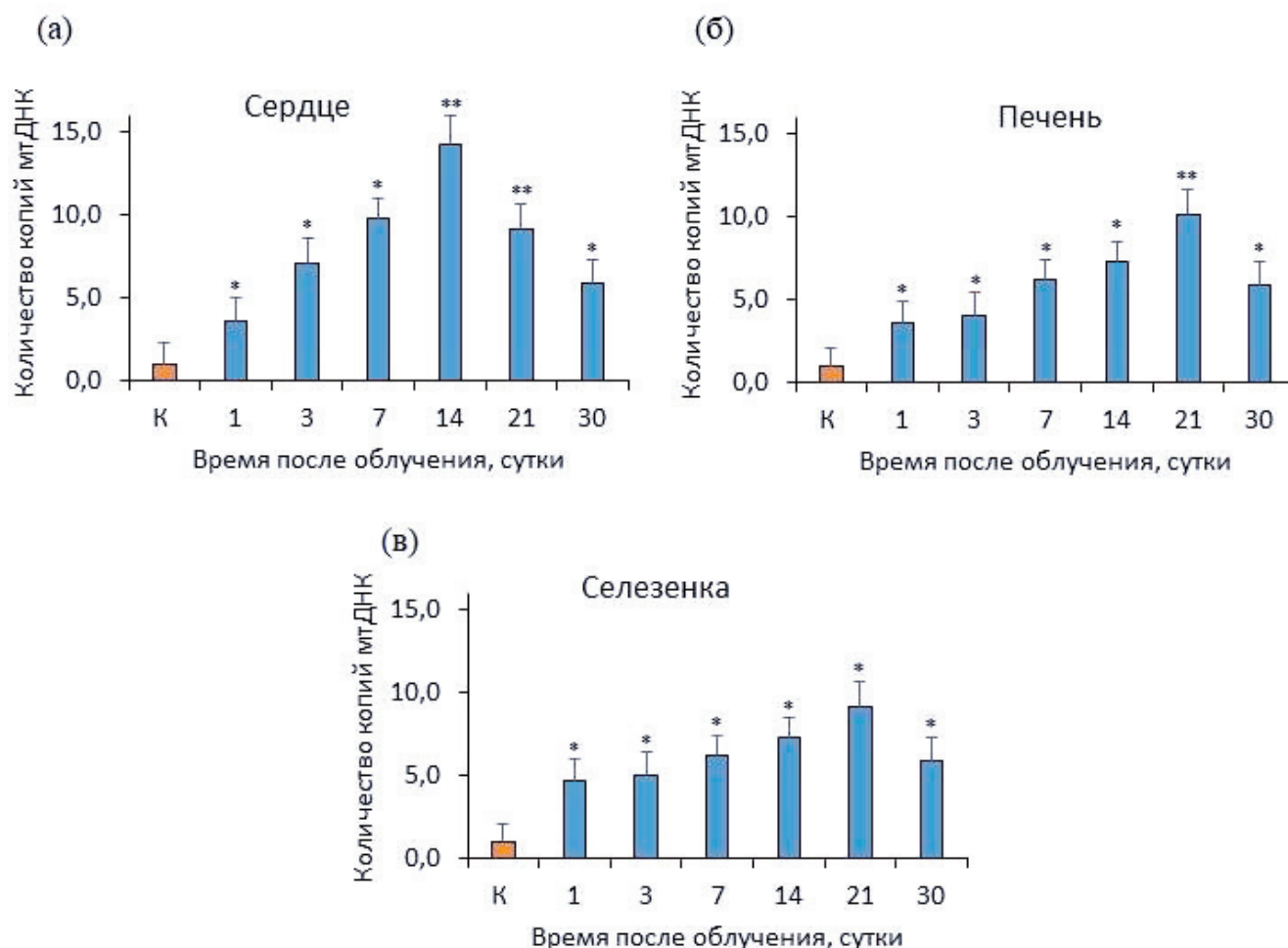


Рис. 7. Изменение относительного числа копий мтДНК в тканях сердца, печени и селезенки мышей при локальном облучении головного мозга в дозе 5 Гр. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения ($\pm SEM$). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,05$ считалось статистически значимым различием.

Fig. 7. Changes in the relative number of mtDNA copies in the tissues of the heart, liver, and spleen of mice exposed to local brain radiation at a dose of 5 grams. The data is presented as an average value (for 8 animals) and the standard error of the average value ($\pm SEM$). Statistical significance was established at the level of $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.05$ was considered a statistically significant difference.

В научной литературе сравнительно мало рассматривается мтДНК как возможный агент передачи «эффекта свидетеля» в организме при облучении. Однако известно, что мтДНК, в силу своего бактериального происхождения отличается от ДНК, находящейся в ядре. В частности, мтДНК несет повышенное количество СрГ островков, которые сравнительно слабо метилированы, по сравнению с яДНК. Кроме того, сами митохондрии имеют в составе своих белков формилметионин, что делает их очень похожими в этом отношении на бактерии [14]. Как известно, митохондриальные компоненты запускают врожденные иммунные реакции и воспалительные реакции в клетках [26]. Поэтому рассматривать мтДНК в качестве потенциального агента, участвующего в механизмах передачи сигналов радиационно-индуцированного «эффекта свидетеля», представляется вполне возмож-

ным. Однако для выяснения детальных механизмов в этом контексте требуется проведение дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что в клетках органов мышей, не подвергавшихся непосредственному воздействию рентгеновского излучения, наблюдаются значительные изменения количества копий мтДНК, так и относительного числа транскриптов ее гена *АТР6*. Эти изменения сохраняются на протяжении значительного срока после облучения, вплоть до трех недель, что позволяет предполагать, что наблюдаемые изменения возможно обусловлены возникновением «эффекта свидетеля» после локального облучения головного мозга рентгеновским излучением в дозе 5 Гр.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Pant G.S., Kamada N. Chromosome Aberrations in Normal Leukocytes Induced by the Plasma of Exposed Individuals. *J Med Sci.* 1977;26;2-3:149-154.
2. Hollowell J.G., Littlefield L.G. Chromosome Damage Induced by Plasma of X-Rayed Patients: an Indirect Effect of X-Ray. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1968;129;1:240-244. doi: 10.3181/00379727-129-33295.
3. Littlefield L.G., Hollowell Jr J.G., Pool Jr W.H. Chromosomal Aberrations Induced by Plasma from Irradiated Patients: an Indirect Effect of X Radiation. Further Observations and

- Studies of a Control Population. *Radiology*. 1969;93;4:879-886. doi: 10.1148/93.4.879.
4. Marozik P., Mothersill C., Seymour C.B., Mosse I., Melnov S. Bystander Effects Induced by Serum from Survivors of the Chernobyl Accident. *Exp Hematol*. 2007;35;4:1:55-63. doi: 10.1016/j.exphem.2007.01.029.
 5. Emerit I., Quastel M., Goldsmith J., Merkin L., Levy A., Cernjavski L., et al. Clastogenic Factors in the Plasma of Children Exposed at Chernobyl. *Mutat Res*. 1997;373;1:47-54. doi: 10.1016/s0027-5107(96)00187-x.
 6. Gemignani F., Ballardini M., Maggiani F., Rossi A.M., Antonelli A., Barale R. Chromosome Aberrations in Lymphocytes and Clastogenic Factors in Plasma Detected in Belarus Children 10 Years after Chernobyl Accident. *Mutat Res*. 1999;446;2:245-253. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00194-1.
 7. Nagasawa H., Little J.B. Induction of Sister Chromatid Exchanges by Extremely Low Doses of Alpha-Particles. *Cancer Res*. 1992;52;22:6394-6.
 8. Ghosh G. Radiation-Induced Bystander Effect and Its Possible Countermeasures. *J Cell Signal*. 2023;4;1:13-20. doi: 10.33696/Signaling.4.086.
 9. Gilbert A., Payet V., Bernay B., Chartier-Garcia E., Testard I., Candéas S.M., Chevalier F. Label-Free Direct Mass Spectrometry Analysis of the Bystander Effects Induced in Chondrocytes by Chondrosarcoma Cells Irradiated with X-rays and Carbon Ions. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27;9:277. doi: 10.31083/j.fbl2709277.
 10. Vasilyeva I.N. Low-Molecular-Weight DNA in Blood Plasma as an Index of the Influence of Ionizing Radiation. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;945:221-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03889.x.
 11. Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J. Oxidative DNA Damage: Mechanisms, Mutation, and Disease. *FASEB J*. 2003;17;10:1195-1214. doi: 10.1096/fj.02-0752rev.
 12. Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V., Smirnova T.D., Malinovskaya E.M., Efremova L.V., Veiko N.N. An Extracellular DNA Mediated Bystander Effect Produced from Low Dose Irradiated Endothelial Cells. *Mutat Res*. 2011;712;1-2:1-10. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.002.
 13. Randhawa A.K., Hawn T.R. Toll-Like Receptors: their Roles in Bacterial Recognition and Respiratory Infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6;4:479-495. doi: 10.1586/14787210.6.4.479.
 14. Taanman J.W. The Mitochondrial Genome: Structure, Transcription, Translation and Replication. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1410;2:103-123. doi: 10.1016/s0005-2728(98)00161-3.
 15. Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., et al. Circulating Mitochondrial DAMPs Cause Inflammatory Responses to Injury. *Nature*. 2010;464;7285:104-107. doi: 10.1038/nature08780.
 16. Liu Q., Wu J., Zhang X., Li X., Wu X., Zhao Y., Ren J. Circulating Mitochondrial DNA-Triggered Autophagy Dysfunction Via STING Underlies Sepsis-Related Acute Lung Injury. *Cell Death Dis*. 2021;12;7:673. doi: 10.1038/s41419-021-03961-9.
 17. Mothersill C., Seymour C. Radiation-Induced Bystander Effects: Past History and Future Directions. *Radiat Res*. 2001;155;6:759-67. doi: 10.1667/0033-7587(2001)155[0759:ri beph]2.0.co;2.
 18. Nikjoo H., Khvostunov I.K. Biophysical Model of the Radiation-Induced Bystander Effect. *Int J Radiat Biol*. 2003;79;1:43-52.
 19. Nikjoo H., Khvostunov I.K. A Theoretical Approach to the Role and Critical Issues Associated with Bystander Effect in Risk Estimation. *Hum Exp Toxicol*. 2004;23;2:81-6. doi: 10.1191/0960327104ht4220a.
 20. Azzam E.I., De Toledo S.M., Spitz D.R., Little J.B. Oxidative Metabolism Modulates Signal Transduction and Micronucleus Formation in Bystander Cells from Alpha-Particle-Irradiated Normal Human Fibroblast Cultures. *Cancer Res*. 2002;62;19:5436-42.
 21. Matsumoto H., Hamada N., Takahashi A., Kobayashi Y., Ohnishi T. Vanguard of Paradigm Shift in Radiation Biology: Radiation-Induced Adaptive and Bystander Responses. *J Radiat Res*. 2007;48;2:97-106. doi: 10.1269/jrr.06090.
 22. Matsumoto H., Tomita M., Otsuka K., Hatashita M., Hamada N. Nitric Oxide is a Key Molecule Serving as a Bridge between Radiation-Induced Bystander and Adaptive Responses. *Curr Mol Pharmacol*. 2011;4;2:126-34. doi: 10.2174/1874467211104020126.
 23. Morgan W.F. Communicating Non-Targeted Effects of Ionizing Radiation to Achieve Adaptive Homeostasis in Tissues. *Curr Mol Pharmacol*. 2011;4;2:135-40.
 24. Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V., Ershova E.S., Egorina N.A., Veiko N.N. Extracellular DNA Fragments from Culture Medium of Low-Dose Irradiated Human Lymphocyte Trigger Instigating of the Oxidative Stress and the Adaptive Response in Non-Irradiated Bystander Lymphocytes. *Radiat Biol Radioecol*. 2008;48;5:553-64.
 25. Kostyuk S.V., Ermakov A.V., Alekseeva A.Yu., Smirnova T.D., Glebova K.V., Efremova L.V., Baranova A., Veiko N.N. Role of Extracellular DNA Oxidative Modification in Radiation Induced Bystander Effects in Human Endothelial cells. *Mutat Res*. 2012;729;1-2:52-60. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.09.005.
 26. Wu Z., Oeck S., West A.P., Mangalhara K.C., Sainz A.G., Newman L.E., et al. Mitochondrial DNA Stress Signalling Protects the Nuclear Genome. *Nat Metab*. 2019;1;12:1209-1218. doi: 10.1038/s42255-019-0150-8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-24-00446).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-24-00446).

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

Article received: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

Ю.А. Зрилова¹, А.К. Чигасова^{1,2,3}, М.А. Игнатов^{1,2}, Н.Ю. Воробьева^{1,2}, А.А. Осипов²,
В.О. Сабуров⁴, Е.И. Казаков⁴, С.Н. Корякин⁴, Ю.А. Федотов^{1,2}, А.Ю. Бушманов¹, А.Н. Осипов^{1,2}

НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПАРАЦИИ ДНК В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ОБЛУЧЕННЫХ *EX VIVO* НЕЙТРОНАМИ С ЭНЕРГИЕЙ 14,1 МэВ

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

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

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

⁴ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Андреян Николаевич Осипов, e-mail: andreyan.radbio@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка эффективности репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека, облученных *ex vivo* нейтронами с энергией 14,1 МэВ.

Материал и методы: Для исследований использовалась периферическая кровь трех физически здоровых мужчин-доноров в возрасте 28–40 лет. Забор периферической крови проводили в К₂ЭДТА-вакутейнеры (Vacuette). У всех доноров было получено согласие на проведение данного исследования. Выделение лимфоцитов проводили путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографин 1,077 г/см³ (Histopaque, Sigma-Aldrich) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Облучение клеток проводили в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России на нейтронном генераторе НГ-14 (ФГУП «ВНИИА», Россия), обеспечившим поток нейтронов с энергией 14,1 МэВ, и гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-АМ» (АО «Равенство», Россия; кобальт-60, мощность дозы 0,5 Гр/мин) в дозах 0,1, 0,25 и 0,5 Гр. Для оценки эффективности репарации ДНК использовался метод ДНК-комет в щелочных условиях. Исследование проводили непосредственно после облучения и через 15 мин инкубации клеток в полной культуральной среде при 37 °С. В качестве критерия поврежденности ДНК использовали момент хвоста и % ДНК в хвосте ДНК-комет. Статистическую значимость оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты: Продemonстрировано, что эффективность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека после воздействия нейтронов 14,1 МэВ ~ в 4–5 раз ниже, чем после воздействия гамма-излучения кобальта-60. Полученные результаты свидетельствуют, что в случае воздействия нейтронного излучения 14,1 МэВ вклад сложных, труднорепазируемых повреждений ДНК гораздо выше, чем при воздействии гамма-излучения, что и определяет высокую относительную биологическую эффективность нейтронного излучения.

Ключевые слова: быстрые нейтроны, лимфоциты, повреждения ДНК, репарация ДНК, метод ДНК-комет

Для цитирования: Зрилова Ю.А., Чигасова А.К., Игнатов М.А., Воробьева Н.Ю., Осипов А.А., Сабуров В.О., Казаков Е.И., Корякин С.Н., Федотов Ю.А., Бушманов А.Ю., Осипов А.Н. Низкая эффективность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека, облученных *ex vivo* нейтронами с энергией 14,1 МэВ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 23–26. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-23-26

Yu.A. Zrilova¹, A.K. Chigasova^{1,2,3}, M.A. Ignatov^{1,2}, N.Yu. Vorobyeva^{1,2}, A.A. Osipov²,
V.O. Saburov⁴, E.I. Kazakov⁴, S.N. Koryakin⁴, Yu.A. Fedotov^{1,2}, A.Yu. Bushmanov¹, A.N. Osipov^{1,2}

Low Efficiency of DNA Repair in Human Peripheral Blood Lymphocytes Irradiated *ex vivo* by 14.1 MeV Neutrons

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

² N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research
Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk

Contact person: A.N. Osipov, e-mail: andreyan.radbio@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficiency of DNA repair in human peripheral blood lymphocytes irradiated *ex vivo* by 14.1 MeV neutrons.

Material and methods: The peripheral blood of three physically healthy male donors aged 28–40 years was used for the study. The peripheral blood was collected in K₂EDTA vacutainers (Vacuette). All donors gave their consent to conduct this study. Isolation of lymphocytes was performed by centrifugation in a ficoll-verografin density gradient of 1.077 g/cm³ (Histopaque, Sigma-Aldrich) in accordance with the attached instructions. Cell irradiation was performed at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center on the NG-14 neutron generator (FSUE VNIIA, Russia), which provided neutron fluxes with an energy of 14.1 MeV, and the gamma-therapeutic device “ROKUS-AM”

(JSC Ravenstvo, Russia; cobalt-60, dose rate 0.5 Gy/min) at doses of 0.1, 0.25 and 0.5 Gy. To assess the effectiveness of DNA repair, the DNA comet method was used under alkaline conditions. The study was performed immediately after irradiation and after 15 min of cell incubation in complete culture medium at 37 °C. The tail moment and % DNA in the comet tail were used as a criterion for DNA damage. Statistical significance was assessed using analysis of variance (ANOVA).

Results: It was demonstrated that the efficiency of DNA repair in lymphocytes peripheral blood of a person after exposure to 14.1 MeV neutrons is ~ 4–5 times lower than after exposure to cobalt-60 gamma-radiation. The results obtained indicate that in the case of exposure to 14.1 MeV neutron radiation, the contribution of complex, difficult-to-repair DNA damage is much higher than when exposed to gamma radiation, which determines the high relative biological effectiveness of neutron radiation.

Keywords: fast neutrons, lymphocytes, DNA damage, DNA repair, DNA comet assay

For citation: Zrilova YuA, Chigasova AK, Ignatov MA, Vorobyeva NYu, Osipov AA, Saburov VO, Kazakov EI, Koryakin SN, Fedotov YuA, Bushmanov AY, Osipov AN. Low Efficiency of DNA Repair in Human Peripheral Blood Lymphocytes Irradiated *ex vivo* by 14.1 MeV Neutrons. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):23–26. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-23-26

Высокоэнергетические (быстрые) нейтроны являются значительным компонентом вторичного излучения на борту космических аппаратов [1, 2]. В медицине быстрые нейтроны применяются для лечения неоперабельных и радиорезистентных злокачественных новообразований головного мозга, головы и шеи [3]. Быстрые нейтроны обладают очень высокой проникающей способностью за счет низкого сечения взаимодействия. При этом нейтроны сами по себе не вызывают ионизацию вещества, но взаимодействуя с атомами клеток и межклеточной среды, индуцируют каскады вторичных частиц (протонов, альфа-частиц и т.д.), которые формируют сложные повреждения клеточных структур, в том числе и ДНК [4]. Несмотря на последние существенные успехи в радиобиологии нейтронного излучения, их биологические эффекты пока изучены недостаточно, что связано как со сложностью дозиметрии нейтронов, так и ограниченным количеством имеющихся в наличии источников нейтронного излучения. При этом реакторы генерируют сложный энергетический спектр гамма-нейтронного излучения, что делает сложной интерпретацию изучаемых радиобиологических эффектов. Хорошо известно, что энергия нейтронов фактически определяет их биологическую эффективность [4]. В настоящее время существуют генераторы нейтронного излучения, способные генерировать поток моноэнергетических нейтронов. Примером таких генераторов являются портативные генераторы нейтронов, разработанные Всероссийским научно-исследовательским институтом автоматики им. Н.Л. Духова, и генерирующими мощный поток нейтронов с энергией 14,1 МэВ [5].

Цель работы: оценка эффективности репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека, облученных *ex vivo* нейтронами 14.1 МэВ.

Для оценки эффективности репарации ДНК использовался электрофорез ДНК единичных клеток в геле агарозы. Свое второе название «ДНК-комет» метод получил из-за того, что ДНК иммобилизованных в агарозу и затем лизированных клеток после проведения электрофореза с последующей ее окраской флуоресцентными красителями, серебром или по Гимза выглядит под микроскопом подобно кометам звездного неба [6]. Высокомолекулярная неповрежденная ДНК образует «ядро» кометы, а релаксированные петли и фрагменты ДНК во время электрофореза мигрируют в геле агарозы к аноду, создавая своеобразный «хвост» [6, 7]. В работе была использована версия метода ДНК-комет с щелочной денатурацией и электрофорезом ДНК при $pH > 13$, позволяющая анализировать изменения относительного количества одностранных разрывов и щелочнолабильных сайтов ДНК при дозах ионизирующего излучения от 5–10 сГр [8, 9].

Материал и методы

Выделение лимфоцитов

Для исследований использовалась кровь трех физически здоровых мужчин-доноров в возрасте 28–40 лет. Забор периферической крови проводили в К₂ЭДТА-вакутейнеры (Vacuette). У всех доноров было получено согласие на проведение данного исследования.

Выделение лимфоцитов крови человека проводили путем центрифугирования в градиенте плотности фикол-верографин 1,077 г/см³ (Histopaque, Sigma-Aldrich) в соответствии с прилагаемой инструкцией. После выделения лимфоциты трижды отмывали и ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (pH=7,4) до конечной концентрации 1×10^6 клеток/мл.

Облучение

Облучение клеток проводили в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России на нейтронном генераторе НГ-14 (ФГУП «ВНИИА», Россия), обеспечившим поток нейтронов с энергией 14,1 МэВ, и гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-АМ» (АО «Равенство», Россия; кобальт-60, мощность дозы 0,5 Гр/мин) в дозах 0,1, 0,25 и 0,5 Гр. Дозиметрия нейтронного поля осуществлялась с помощью радиометра быстрых нейтронов РБН (Частное учреждение «ИТЭР-Центр», Россия). Дозиметрия гамма-облучения выполнялась согласно методике TRS-398 rev.1 с Unidos Weblin и ионизационной камерой типа Farmer ТМ30013 (PTW, Германия). Погрешность дозиметрии нейтронного излучения не превышала 5 %. Погрешность дозиметрии гамма-излучения – 2 %.

Метод ДНК-комет

200 мкл суспензии клеток смешивали с 600 мкл 1 % раствора легкоплавкой агарозы (тип IV) (Sigma-Aldrich, США) в фосфатно-солевом буфере (pH=7,4) при температуре 37,5 °C. 60 мкл полученной суспензии клеток в жидкой агарозе наносили на предварительно покрытые слоем 1 % нормоплавкой агарозы предметные стекла, накрывали покровными стеклами и оставляли на 10 мин при 4 °C до образования плотного геля.

Для индукции репарации ДНК полученные агарозные слайды с иммобилизованными в них клетками (далее агарозные слайды) инкубировали в течение 15 мин в культуральной среде RPMI-1640 (Gibco, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Gibco, США), при температуре 37 °C.

Затем агарозные слайды (как без индукции репарации ДНК, так и с индукцией репарации ДНК) инкубировали 1 ч при 4 °C в лизирующем буфере (2,5 M NaCl, 100 mM Na₂EDTA, 20 mM Tris-HCl, pH = 10,0, 1 % Triton X-100) с добавлением 10 % ДМСО (AppliChem). Затем

слайды переносили в щелочной раствор (300 mM NaOH, 1 mM EDTA, pH > 13) и выдерживали 20 мин для расплетания (щелочной денатурации) нитей ДНК.

Электрофорез проводили в щелочном растворе (300 mM NaOH, 1 mM EDTA, pH > 13) при напряжении 1 В/см в течение 20 мин. После электрофореза проводили нейтрализацию для ренатурации (восстановления нативности) ДНК (трехкратная промывка в 0,4 М Трис-HCl буфере, pH = 7,4), после чего слайды слегка подсушивали и фиксировали в этаноле 70 % в течение 10 мин. Для окраски ДНК использовали йодистый пропидий (Invitrogen, США). Визуализацию ДНК-комет проводили на люминесцентном микроскопе Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония), оснащенном видеокамерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия), с использованием наборов светофильтров Y-2E/C (возбуждение 540–580 нм и эмиссия 600–660 нм). На каждом слайде регистрировали по 50 комет. Обработывали по 3 слайда от каждого донора на экспериментальную точку.

Для анализа и обработки микрофотоизображений ДНК-комет использовали программу CASP 1.2.2 (CASPlab). В качестве критерия поврежденности ДНК использовали момент хвоста (произведение % ДНК в хвосте на длину хвоста ДНК-кометы в условных единицах) и % ДНК в хвосте ДНК-комет.

Статистический анализ

Статистический и математический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Результаты представлены как среднее арифметическое результатов $\pm$ стандартная погрешность среднего (SEM). Статистическую значимость проверяли с использованием дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены результаты оценки момента хвоста ДНК-комет лимфоцитов сразу после облучения гамма-излучением или 14,1 МэВ нейтронами в дозе 0,5 Гр и после 15 мин инкубации в питательной среде при 37 °С (репарация). Видно, что воздействие гамма-излучения и нейтронов в дозе 0,5 Гр индуцирует статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение момента хвоста ДНК-комет $\sim$ в 7,7 и 7,1 раза соответственно, по сравнению с контрольными значениями. При этом изначальные моменты хвоста ДНК-комет после воздействия гамма-излучения и нейтронов статистически значимо не различаются ($p=0,395$). Ситуация меняется после 15 мин инкубации клеток в питательной среде при 37 °С, во время которой идут процессы репарации ДНК. После облучения клеток гамма-излучением репарации в течение 15 мин достаточно для уменьшения значений момента хвоста ДНК-комет в 5,2 раза по сравнению с изначальными значениями (рис. 1). В то время как после 15 мин инкубации клеток, облученных нейтронами 14,1 МэВ, значения момента хвоста ДНК-комет снижаются всего в 1,7 раза по сравнению с изначальными значениями (рис. 1).

Расчеты, выполненные с учетом разницы между значениями в облученных и контрольных клетках, показали, что через 15 мин репарации в гамма-облученных клетках остается $\sim 5,9 \pm 3,0$ %, а в клетках облученных нейтронами $\sim 30,4 \pm 13,5$ % от изначально индуцированных повреждений ДНК, влияющих на значения момента хвоста ДНК-комет.

Помимо момента хвоста при оценке результатов метода ДНК-комет часто используется более простой показатель % ДНК в хвосте. Момент хвоста учитыва-

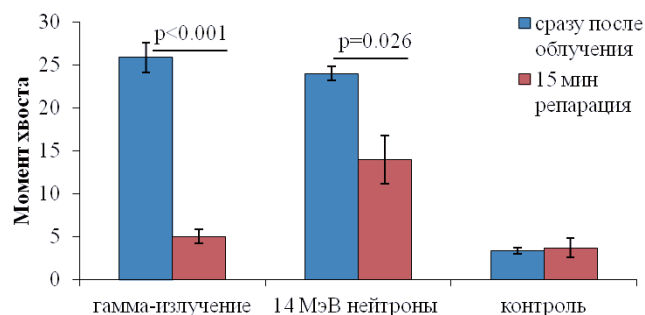


Рис. 1. Значения момента хвоста ДНК-комет лимфоцитов периферической крови человека непосредственно после облучения (гамма-излучения или 14,1 МэВ нейтроны) в дозе 0,5 Гр и после инкубации в полной культуральной среде при 37 °С

Fig. 1. Values of DNA comet tail moment of human peripheral blood lymphocytes immediately after irradiation (gamma radiation or 14.1 MeV neutrons) at a dose of 0.5 Gy and after incubation in complete culture medium at 37 °C

ет как долю ДНК, мигрировавшей во время электрофореза в область хвоста, так и относительное расстояние ее миграции. Тогда как % ДНК в хвосте учитывает только долю ДНК, мигрировавшей во время электрофореза в область хвоста. Принципиальные различия между этими двумя показателями заключаются в том, что в случае использования % ДНК важно количество ДНК в хвосте, а не расстояние ее «пробега». Результаты оценки % ДНК в хвосте ДНК-комет лимфоцитов сразу после облучения гамма-излучением или нейтронами в дозе 0,5 Гр и после 15 мин инкубации в питательной среде при 37 °С (репарация) представлены на рис. 2. Интересно, что если использование разных показателей практически не влияет на результаты, полученные на лимфоцитах, облученных гамма-излучением, то в случае воздействия нейтронов выбор показателя важен. Во-первых, в клетках, облученных нейтронами, изначальные значения % ДНК в хвосте $\sim$ 1,6 раз ($p < 0,001$) ниже, чем в клетках облученных гамма-излучением. Во-вторых, хотя после 15 мин инкубации после облучения нейтронами и наблюдается некоторое ($\sim$ в 1,3 раза) снижение % ДНК в хвосте, оно не является статистически значимым ($p = 0,063$). По всей видимости, спектры повреждений ДНК при воздействии нейтронного и гамма- излучений существенно отличаются с учетом того факта, что на % ДНК в хвосте существенно влияют на замедляющие электрофоретическую подвижность петель ДНК повреждения ДНК, такие как сшивки.

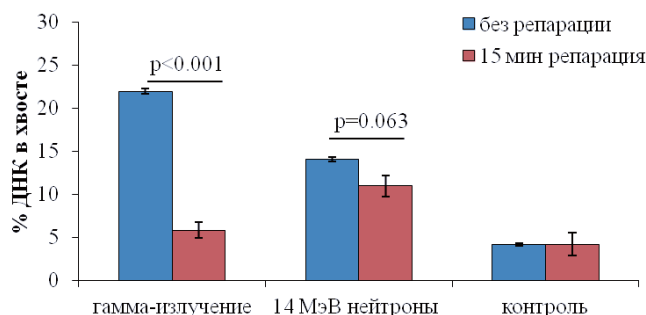


Рис. 2. % ДНК в хвосте ДНК-комет лимфоцитов периферической крови человека непосредственно после облучения (гамма-излучение или нейтроны) в дозе 0,5 Гр и после инкубации в полной культуральной среде при 37 °С

Fig. 2. % DNA in the tail of DNA comets of human peripheral blood lymphocytes immediately after irradiation (gamma radiation or neutrons) at a dose of 0.5 Gy and after incubation in complete culture medium at 37 °C

ДНК-ДНК и ДНК-белок [10]. Целесообразно в будущем провести исследования индукции этих повреждений при воздействии нейтронного излучения.

Так же как и в случае момента хвоста ДНК-комет, для % ДНК в хвосте были проведены расчеты относительных изменений этого показателя за вычетом контрольных значений. Показано, что через 15 мин репарации в гамма-облученных клетках остается $\sim 7,5 \pm 1,0$ %, а клетках, облученных нейтронами $\sim 32,4 \pm 13,8$ % от изначально индуцированных повреждений ДНК, влияющих на значения момента хвоста ДНК-комет. В целом, полученные значения близки к тем, которые были получены при анализе момента хвоста ДНК-комет.

Заключение

Основываясь на данных метода ДНК-комет в щелочных условиях можно заключить, что эффективность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека после воздействия нейтронов 14,1 МэВ $\sim$ в 4–5 раз ниже, чем после воздействия гамма-излучения кобальта-60. Полученные результаты свидетельствуют, что в случае воздействия нейтронного излучения вклад сложных, труднорепазируемых повреждений ДНК гораздо выше, чем при воздействии гамма-излучения, что и определяет высокую относительную биологическую эффективность нейтронного излучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Litvak M.L., Sanin A.B., Mitrofanov I.G., Bakhtin B., Jun I., Martinez-Sierra L.M., et al. Mars Neutron Radiation Environment from HEND/Odyssey and DAN/MSL Observations. *Planetary and Space Science*. 2020;184. doi: 10.1016/j.pss.2020.104866.
2. Bartlett D.T., Hager L.G., Tanner R.J., Steele J.D. Measurements of the High Energy Neutron Component of Cosmic Radiation Fields in Aircraft Using Etched Track Dosimeters. *Radiation Measurements*. 2001;33;3:243-53. doi: 10.1016/s1350-4487(00)00098-6.
3. Gordon K., Gulidov I., Fatkhudinov T., Koryakin S., Kaprin A. Fast and Furious: Fast Neutron Therapy in Cancer Treatment. *International Journal of Particle Therapy*. 2022;9;2:59-69. doi: 10.14338/ijpt-22-00017.
4. Baiocco G., Barbieri S., Babini G., Morini J., Alloni D., Friedland W., et al. The Origin of Neutron Biological Effectiveness as a Function of Energy. *Scientific Reports*. 2016;6;1. doi: 10.1038/srep34033.
5. Mikerov V., Barmakov Y.N., Bogolubov E., Ryzhkov V. Portable Neutron Generators of Vniia and Their Applications. *Proceedings of International Workshop on Fast Neutron Detectors and Applications – PoS(FNDA2006)2007*. DOI:10.22323/1.025.0023
6. Osipov A., Arkhangel'skaya E., Vinokurov A., Smetanina N., Zhavoronkov A., Klovov D. DNA Comet Giemsa Staining for Conventional Bright-Field Microscopy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15;4:6086-95. doi: 10.3390/ijms15046086.
7. Osipov A.N., Smetanina N.M., Pustovalova M.V., Arkhangel'skaya E., Klovov D. The Formation of DNA Single-Strand Breaks and Alkali-Labile Sites in Human Blood Lymphocytes Exposed to 365-nm UVA Radiation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014;73:34-40. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.027.
8. Osipov A.N., Elakov A.L., Puchkov P.V., Pomerantseva M.D., Ramaiya L.K., Klovov D.Y., et al. The Estimation of Molecular and Cytogenetic Effects in Mice Exposed to Chronic Low Dose-Rate Gamma-Radiation. *Russian Journal of Genetics*. 2002;38;10:1140-1144. doi: 10.1023/a:1020644619267.
9. Osipov A.N., Klovov D.Y., Elakov A.L., Rozanova O.M., Zaichkina S.I., Aptikaeva G.F., et al. Comparison In Vivo Study of Genotoxic Action of High- Versus Very Low Dose-Rate γ -Irradiation. *Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine*. 2004 Jul;2;3:223-232 doi: 10.1080/15401420490507521.
10. Grekhova A.K., Gorbacheva L.B., Ivanova N.A., Efimenko I.A., Osipov A.N. Comparative Studies of the Genotoxic Activity of a New Palladium (II) Acidocomplex and Cisplatin in Human Blood Lymphocytes in vitro. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2013;7;3:226-30. doi: 10.1134/s1990750813030050.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследования выполнены в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 1023112000035-8, шифр «Космос-ДНК»).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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

Financing. The research was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 1023112000035-8, code "Cosmos-DNA").

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

Article received: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

Ф.А. Малахов¹, В.В. Максимов², М.В. Пустовалова¹, А.В. Смирнова¹, З. Нофал¹,
В. Сабуров³, А.Н. Осипов¹, Д.В. Кузьмин¹, С.В. Леонов^{1,4}

ОПУХОЛЬ-СУПРЕССИРУЮЩЕЕ И АНТИМЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ СВЕРХЭКСПРЕССИИ miR-16-1-3p И miR-16-2-3p НА РАДИОРЕЗИСТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ A549 НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

¹ Институт биофизики будущего, Долгопрудный

² Отдел молекулярной генетики и микробиологии, Институт медицинских исследований, Израиль–Канада,
Медицинский факультет, Еврейский университет, Иерусалим

³ Медицинский исследовательский центр радиологии им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

⁴ Пушкинский научный центр биологических исследований РАН, Институт биофизики клетки РАН, Пущино

Контактное лицо: Маргарита Витальевна Пустовалова, e-mail: pu.margo@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Рак легких является основной причиной смертности во всем мире, при этом на немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) приходится 85 % всех случаев рака легких. Комбинированная химиолучевая терапия является одной из опций в лечении пациентов с неоперабельным НМРЛ. Тем не менее, прогноз НМРЛ остается неудовлетворительным из-за развития радио- и химиорезистентности раковых клеток. Целью данной работы являлось изучение влияния повышенной экспрессии miR-16, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p на клоногенную выживаемость, миграцию и чувствительность к цисплатину чувствительных и резистентных к облучению клеток НМРЛ.

Материал и методы: В данном исследовании мы использовали однократное облучение протонным пучком клеток НМРЛ линии A549 для получения линии выживших радиорезистентных дочерних клеток, получившей название A549IR. Мы сверхэкспрессировали «лидерную» miR-16 и «пассажирские» miR-16-1-3p и miR-16-2-3p в родительских A549 и радиорезистентных клетках A549IR для выяснения их функциональной роли в НМРЛ. Влияние сверхэкспрессии микроРНК на жизнеспособность клеток оценивали с помощью клоногенного анализа, чувствительность к цисплатину анализировали путем определения общей массы выживших клеток с помощью сульфородамина В, а способность клеток к миграции/инвазии анализировали с помощью камер Бойдена.

Результаты: Сверхэкспрессия miR-16, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p значительно снижала клоногенный рост и миграционную активность как A549, так и радиорезистентных A549IR клеток НМРЛ по сравнению с их аналогами, имеющими эндогенные уровни экспрессии соответствующих микроРНК. Кроме того, сверхэкспрессия этих микроРНК существенно повышала чувствительность A549 и A549IR клеток к цитотоксическому воздействию, снижая почти в 3 раза концентрацию цисплатина, необходимую для достижения гибели 50 % клеток.

Заключение: Таким образом, повышение экспрессии «пассажирских» miR-16-1-3p и miR-16-2-3p, а также «лидерной» miR-16 оказывает существенное опухоль-супрессирующее и сенситизирующее к действию цисплатина влияние как на родительские, так и на дочерние, резистентные к облучению клетки линии A549 НМРЛ человека.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия, радиорезистентность, метастазирование, инвазивность, miR-16, miR-16-1, miR-16-2

Для цитирования: Малахов Ф.А., Максимов В.В., Пустовалова М.В., Смирнова А.В., Нофал З., Сабуров В., Осипов А.Н., Кузьмин Д.В., Леонов С.В. Опухоль-супрессирующее и антиметастатическое влияние сверхэкспрессии miR-16-1-3p и miR-16-2-3p на радиорезистентные клетки A549 немелкоклеточного рака легкого // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 27–34. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-27-34

P.A. Malakhov¹, V.V. Maximov², M.V. Pustovalova¹, A.V. Smirnova¹, Z. Nofal¹,
V. Saburov³, A.N. Osipov¹, D.V. Kuzmin¹, S.V. Leonov^{1,4}

MiR-16-1-3p and miR-16-2-3p Overexpression Confers Tumor Suppressive and Antimetastatic Properties in Radioresistant A549 Non-Small Cell Lung Cancer Cells

¹ Institute of Future Biophysics, Dolgoprudny, Russia

² Department of Molecular Genetics and Microbiology, Institute of Medical Research, Israel–Canada,
Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem, Israel

³ A.F. Tsyb Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia

⁴ Pushchino Scientific Center for Biological Research Institute of Cell Biophysics, Pushchino, Russia

Contact person: M.V. Pustovalova, e-mail: pu.margo@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Lung cancer is the leading cause of death worldwide, with non-small cell lung cancer (NSCLC) accounting for 85 % of all lung cancers. Combined chemoradiotherapy is one of options in the treatment of patients with inoperable NSCLC. However, the prognosis of NSCLC remains unsatisfactory due to the development of radio- and chemo-resistance of cancer cells. This study aimed to investigate how

the overexpression of miR-16, miR-16-1-3p, and miR-16-2-3p influences clonogenic survival, migration, and sensitivity to cisplatin in both radiosensitive and radioresistant non-small cell lung cancer (NSCLC) cells.

Material and methods: This study involved the application of single proton beam irradiation to A549 NSCLC cells, resulting in the emergence of a subline of resilient radioresistant daughter cells, designated as A549IR. To explore the functional role of the miR-16, miR-16-1-3p, and miR-16-2-3p in NSCLC, we overexpressed the “leader” miR-16 as well as the “passenger” miR-16-1-3p and miR-16-2-3p strands in both the parental A549 and their radioresistant variant, A549IR cells. The impact of microRNA overexpression on cell viability was evaluated through a clonogenic assay. Additionally, cisplatin sensitivity was measured by calculating the total mass of surviving cells via the sulforhodamine B method. Furthermore, the capacity for cell migration and invasion was investigated using Boyden chambers.

Results: Overexpressing miR-16, miR-16-1-3p, and miR-16-2-3p significantly reduced the ability of A549 and radioresistant A549IR NSCLC cells to survive, clone, migrate, and invade, compared to cells with normal levels of these microRNAs. Moreover, the stable overexpression of these microRNAs markedly enhanced the sensitivity of A549 and A549IR cells to the cytotoxic effects of cisplatin, allowing for a nearly threefold reduction in the concentration needed to achieve 50 % cell death.

Conclusion: An increase in the expression of “passenger” miR-16-1-3p and miR-16-2-3p, as well as the “leader” miR-16, exhibits a robust tumor-suppressive and cisplatin-sensitizing activities in both the radiation-sensitive parental and the radiation-resistant daughter cells in the human NSCLC A549 lineage.

Keywords: non-small cell lung cancer; chemo-radiotherapy; radioresistance; metastasis; invasiveness; miR-16, miR-16-1; miR-16-2

For citation: Malakhov PA, Maximov VV, Pustovalova MV, Smirnova AV, Nofal Z, Saburov V, Osipov AN, Kuzmin DV, Leonov SV. MiR-16-1-3p and miR-16-2-3p Overexpression Confers Tumor Suppressive and Antimetastatic Properties in Radioresistant A549 Non-Small Cell Lung Cancer Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):27–34. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-27-34

Введение

Рак легких является основной причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире, при этом немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85 % всех диагностированных случаев рака легких [1]. Цисплатин-содержащая химиолучевая терапия является стандартным подходом в лечении больных НМРЛ. Тем не менее, устойчивость к лучевой и химиотерапии остается существенным препятствием для эффективного лечения различных видов рака, включая НМРЛ. Врожденная устойчивость раковых клеток к лучевой и химиотерапии обычно связана с измененными паттернами экспрессии генов, которые способствуют повышению репарации повреждений ДНК, приобретению фенотипа так называемого «стресс-индуцированного преждевременного старения» (СИПС) и эпителиально-мезенхимальному переходу [2]. В этом контексте экспрессия определенных микроРНК – важнейших регуляторов экспрессии генов – может быть изменена, что существенно влияет на реакцию раковых клеток на лучевую и химиотерапию.

МикроРНК (miRs) представляют собой малые молекулы РНК длиной 16–27 нуклеотидов. В первую очередь они контролируют экспрессию белок-кодирующих генов путем подавления и деградации транскриптов мРНК на трансляционном уровне [3]. Гены микроРНК в основном транскрибируются ДНК-зависимой РНК-полимеразой II и иногда ДНК-зависимой РНК-полимеразой III. Первичные транскрипты (при-микроРНК) подвергаются дальнейшей обработке микропроцессорным комплексом с образованием предшественников микроРНК (пре-микроРНК) со структурой шпильки в виде створчатой петли, которые затем экспортируются из ядра [4].

В цитоплазме РНКазы III Dicer расщепляет пре-микроРНК на дуплексы микроРНК. Канонически одна цепь дуплекса микроРНК связывается с белками аргонавта, загруженными в микроРНК-индуцированный сайленсинговый комплекс (miRISC), и направляет miRISC к целевым мРНК. Эта цепь называется «лидерной» или «направляющей». Другая цепь обычно деградирует и представлена в клетке на гораздо более низком уровне. Эта цепь называется «пассажирской» или «звездочной», обозначается как miR* и обычно привлекает меньше внимания [5].

Многие микроРНК проявляют опухоль-супрессивные характеристики, и нарушение их регуляции может

спровоцировать начало рака [6]. Среди них miR-16 была первой микроРНК, предположительно участвующей в онкогенезе. Делеция кодирующих miR-16 генетических локусов miR-15a/miR-16-1, либо miR-15b/miR-16-2 приводила к развитию лейкоза и лимфомы [7–9]. Эти данные свидетельствуют о том, что miR-16 и/или другие микроРНК, которые кодируются этими генетическими локусами, действительно являются супрессорами опухолей при злокачественных новообразованиях кроветворения. В дополнение к идентичной лидерной цепи miR-16, локусы miR-16-1 и miR-16-2 кодируют две разные «пассажирские» цепи: miR-16-1* (miR-16-1-3p) и miR-16-2* (miR-16-2-3p). Наши недавние исследования показали, что miR-16-1* и miR-16-2*, наряду с miR-16, проявляют значительные опухолевые и антиметастатические свойства в клетках остеосаркомы человека [10]. Это открытие подчеркивает решающую роль, которую «пассажирские» цепи играют в процессе канцерогенеза. Последние данные свидетельствуют о важности miR-16 в подавлении роста и повышении радиочувствительности при НМРЛ [11]. Тем не менее, роль «пассажирских» miR-16-1-3p и miR-16-2-3p в радиорезистентности НМРЛ до сих пор недостаточно изучена.

Данное исследование было направлено на изучение того, как сверхэкспрессия miR-16, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p влияет на клоногенную выживаемость, миграцию и восприимчивость к цисплатине как исходных, так и радиорезистентных клеток A549 НМРЛ человека. Наши результаты впервые показывают, что повышенные уровни экспрессии «пассажирских» miR-16-1-3p и miR-16-2-3p, а также «лидерной» miR-16 оказывают мощный опухоль-супрессирующий эффект в этих клетках. Это повышение экспрессии микроРНК также sensibilizes к действию цисплатины как родительские, так и радиационно-устойчивые дочерние клетки в линии A549 НМРЛ человека.

Материал и методы

Клеточные линии и условия их культивирования

Клетки A549 и HEK293T, полученные из American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) культивировались в среде DMEM, обогащенной 10 % инактивированной при нагревании эмбриональной бычьей сывороткой (FBS), L-глутамином, 100 ЕД/мл пенициллина

и 100 мкг/мл стрептомицина в стандартных условиях (37 °C, 5 % CO₂).

Облучение

Для создания радиорезистентной сублинии A549 клетки облучались на российском ускорителе протонов «Прометей» Медицинского радиологического научно-го центра им. А.Ф. Цыба (МРНЦ, Обнинск, Россия). Облучение проводили на середине модифицированного пика Брэгга (МПБ, SOBP, ширина 15 мм) для моделирования клинического состояния, со значениями дозы 6 Гр с размером поля 70 × 83 мм (диапазон энергий 94,40 – 105,30 МэВ, ЛПЭ 5,2 кэВ/мкм). Матрасы с клеточными культурами облучали в вертикальном положении лицом к выходу коллимированного пучка путем подачи отдельных импульсов, чтобы полностью покрыть поверхность флакона. Матрасы размещались на специальном пластиковом оборудовании на опорной глубине в центре поля с помощью лазерного наведения. Глубинные профили дозы и дозиметрическую калибровку проводили на водяном фантоме PTW MP3-P Water tank с использованием плоскопараллельной ионизационной камеры Advanced Markus Chamber Type 34045 (SE 002617) (PTW, Германия). Дозиметрическая система была откалибрована в эталонных условиях [Absorbed dose determination in external beam radiotherapy an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water technical reports series no. 398. International Atomic Energy Agency Vienna 2000; ISBN:92-0-102200-X].

Получение клеточных линий со сверхэкспрессией микроРНК. Плазмиды

Лентивирусный вектор PLKO.3G был получен в подарок от Кристофа Бенуа и Дианы Матис (Addgene plasmid #14748; <http://n2t.net/addgene:14748>; РРИД: Addgene 14748). Упаковывающие лентивирусы плазмиды pLP1, pVSVG и pLP2 были получены от компании Invitrogen (Thermo Fisher Scientific, США). Лентивирусные конструкции PLKO.3G-miR-16, PLKO.3G-miR-16-1*, PLKO.3G-miR-16-2* и PLKO.3G-Scr miR с репортерным геном EGFP для сверхэкспрессии miR-16, miR-16-1*, miR-16-2* и Scr miR, соответственно, были получены следующим образом: 1) дуплексы (1) miR-16, (2) miR-16-1*, (3) miR-16-2* и (4) Scr miR были получены путем отжига олигонуклеотидов: (1) hsa-miR-16-F и miR-16-R; (2) hsa-miR-16-1*-F и miR-16-1*-R; (3) hsa-miR-16-2*-F и miR-16-2*-R; и (4) shScrambled-F и shScrambled-R, соответственно (см. табл. 1) 2) затем эти дуплексы клонировали в сайты рестрикции Acc36I и EcoRI PLKO.3G, создав лентивирусные конструк-

ции PLKO.3G-miR-16, PLKO.3G-miR-16-1*, PLKO.3G-miR-16-2* и PLKO.3G-Scr miR, соответственно. Точность полученных лентивирусных конструкций проверяли методами ПЦР с праймерами PLKO-Dir и PLKO Rev и секвенированием по Сэнгеру праймерами PLKO.1 5' и PLKO-Rev. Последовательность Scr miR взята из статьи [12].

Получение лентивирусов и клеточная трансдукция

Лентивирусы получали путем котрансфекции лентивирусного вектора и упаковывающих лентивирус плазмид pLP1, pLP2 и pVSVG в клетках HEK293T с помощью полиэтиленимина (ПЭИ). Культуральную среду с лентивирусами собирали через 72 ч после трансфекции, фильтровали через фильтр PES 0,45 мкм и хранили при –80 °C. Клетки линий A549 и A549IR трансдуцировали лентивирусами в лунках 6-луночных планшетов. В дальнейшем EGFP-положительные клетки линий A549 и A549IR сортировали с помощью проточного сортировщика клеток BIO-RAD S3e (BIO-RAD, США). В дальнейших экспериментах использовались только отсортированные EGFP-положительные клетки.

Клоногенный анализ

Клетки высевали в количестве 3×10^5 на лунку 6-луночного планшета за 24 ч до облучения на рентгеновской биологической установке РУСТ-M1 (РУБ РУСТ-M1) при напряжении 200 кВ (0,85 Гр/мин, 2×5 мА, фильтр 1,5 мм Al, ОАО «Росэлектроника», Москва, Россия). После облучения клетки высевали на чашки Петри диаметром 10 см с различной плотностью (100, 500, 1000 и 2000 клеток/лунку для доз 0, 2, 4 и 6 Гр, соответственно). Клетки культивировали до образования колоний в течение 14 дней, а затем фиксировали метанолом в течение 15 мин и окрашивали Гимза красителем в течение 15 мин. Колонии (содержащие не менее 50 клеток) подсчитывали вручную, используя фазово-контрастный микроскоп Zeiss Axiovert (Carl Zeiss, Гёттинген, Германия). Данные зависимости доза–ответ получены на основе средних значений трех независимых экспериментов. Эффективность образования колоний (PE) и фракция выживших клеток (SF) были рассчитаны по формуле:

$$PE = \frac{(\text{число колоний})}{(\text{число клеток, засеянных в лунку})} \times 100 \% \quad (1)$$

$$SF = \frac{(\text{число колоний, образовавшихся после облучения})}{(\text{число засеянных клеток} \times PE)} \quad (2).$$

Таблица 1

Перечень олигонуклеотидов, использованных в работе
List of oligonucleotides used in article

Название олигонуклеотида	Нуклеотидная последовательность
miR-16-F	aCCGGTTAGCAGCAGCTAAATAATTGGCGCTCGAGCGCCAATATTACGTGCTGCTATTTTGG
miR-16-R	AATTCAAAAATAGCAGCAGCTAAATAATTGGCGCTCGAGCGCCAATATTACGTGCTGCTAAc
hsa-miR-16-1*-F	accggCCAGTATTAAGTGTGCTGCTGActcgagTCAGCAGCACAGTTAATACTGGTtttg
hsa-miR-16-1*-R	aattcaaaaaCCAGTATTAAGTGTGCTGCTGActcgagTCAGCAGCACAGTTAATACTGGc
hsa-miR-16-2*-F	accggCCAATATTACTGTGCTGCTTTAActcgagTAAAGCAGCACAGTAATATTGGTtttg
hsa-miR-16-2*-R	aattcaaaaaCCAATATTACTGTGCTGCTTTAActcgagTAAAGCAGCACAGTAATATTGGc
shScrambled-F	aCCGGTCCTAAGGTTAAGTCGCCCTCGCTCGAGCGAGGGGCGACTTAACCTTAGGTTTTTG
shScrambled-R	AATTCAAAAACCTAAGGTTAAGTCGCCCTCGCTCGAGCGAGGGGCGACTTAACCTTAGGAc
PLKO-Dir	tgtggaaggacgaacacc
PLKO-Rev	ttttccctgcactgtacc
LKO.1 5'	GACTATCATATGCTTACCGT

Анализ миграции с использованием камер Бойдена

Для анализа миграции клеток в условиях физического ограниченного пространства клетки подвергали сывороточному голоданию в течение ночи. На следующий день 0,1 мл клеточной среды без сыворотки, содержащей 104 клеток, добавляли в верхнюю камеру 24-луночных трансвелл-вкладышей, имеющих на дне полупроницаемую мембрану (EDM Millipore, Billerica, MA) с порами 8 мкм. В нижнюю камеру добавляли питательную клеточную среду с добавлением 10 % FBS, которая выполняла роль хемоаттрактанта клеток. Клетки инкубировали в камерах в течение 48 ч при 37 °C и 5 % CO₂. После этого верхние камеры извлекали из лунок планшета, среду аккуратно удаляли. С помощью аппликатора с ватным наконечником все немигрировавшие клетки тщательно удаляли с апикальной стороны мембраны верхней камеры-вставки. Мигрировавшие клетки на базальной стороне мембраны верхней камеры-вставки фиксировали, поместив эти вставки на 10–15 мин в лунки 24-луночного планшета, заполненные 1 мл 70 % метанола. После фиксации верхнюю камеру-вставку помещали в пустую лунку, чтобы дать мембране высохнуть. Затем камеру-вставку помещали в лунку с 0,2 % (масс./об.) раствором красителя кристаллического фиолетового и инкубировали в течение 3–5 мин при комнатной температуре. Окрашенные камеры-вставки отмывали 2 раза с помощью фосфатно-солевого буфера, чтобы смыть с мембран остатки кристаллического фиолетового. Мембраны высушивали, поместив камеры-вставки в пустые лунки. Изображения репрезентативных полей зрения с клетками на базальной стороне мембран камер-вставок получали на микроскопе с 20-кратным объективом, оснащенный видеокамерой (Leica DM2000, Leica Microsystems, Германия). Количество мигрировавших клеток определялось путем подсчета клеток, окрашенных фиолетовым цветом, в каждом из 3 репрезентативных полей зрения на каждую камеру-вставку.

Определение цитотоксического эффекта цисплатина окрашиванием сульфородамино В

Клетки высевали в 96-луночные планшеты из расчета 10 тыс. клеток в 100 мкл среды на лунку и оставляли на 24 ч при 37 °C. Цисплатин (Цисплатин-ЛЕНС, ® ООО «Верофарм», Россия), разведенный в полной питательной среде в различных концентрациях, добавляли через 24 ч. Конечные концентрации цисплатина варьировались от 0,25 мкМ до 80 мкМ. Каждая концентрация использовалась, как минимум, в двух повторях. Цитотоксичность оценивали через 48 ч с помощью окрашивания сульфородамино В. Жизнеспособность клеток оценивали по количеству оставшейся в лунках после инкубации с цисплатином клеточной массы, которая стехиометрически пропорциональна количеству экстрагированного из окрашенных клеток красителя сульфородамина В, измеренного на планшетном многолуночном фотометре CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия) с использованием значений поглощения света при длине волны 510 нм. Значения IC₅₀ (концентрация, ингибирующая рост клеток на 50 %) определены с помощью регрессионного анализа кривых доза–ответ (значения, выраженные в процентах от оптической плотности контроля) с помощью алгоритмов программного обеспечения GraphPad Prism 8.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента и двустороннего ANOVA с поправкой Tukey для множественных сравнений, с по-

мощью программного обеспечения GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США). Результаты представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение, полученных в трех независимых экспериментах. Звездочками обозначены уровни значимости: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Результаты

Получение радиорезистентной сублинии клеток A549IR и клоногенный анализ

Клетки A549 в логарифмической фазе роста облучали пучком протонов в дозе 6 Гр и оставляли на 3 недели для восстановления. Необлученные клетки выращивались одновременно в тех же условиях в качестве контроля. Большинство облученных клеток погибло после облучения. Выжившие после облучения клетки, начавшие клоногенный рост, получили название A549IR.

Для подтверждения радиорезистентности клеток A549IR, переживших облучение протонным пучком, был проведен анализ эффективности образования колоний после однократного рентгеновского облучения этих клеток дозами 2, 4 и 6 Гр (рис. 1). Как показано на рис. 1, при воздействии каждой из однократных доз облучения доля выживших клеток A549IR была значительно выше ($p < 0,0001$), чем у родительских клеток, что свидетельствует о наличии у них радиорезистентного фенотипа.

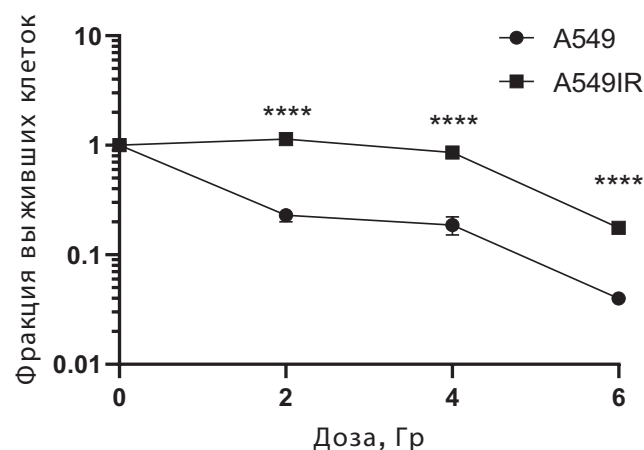


Рис. 1. Фракция родительских A549 и переживших протонное облучение A549IR клеток, выживших после дополнительного однократного рентгеновского облучения в дозах 2, 4 и 6 Гр. Величины по оси ординат представляют собой средние значения фракции выживших клеток ± стандартное отклонение по результатам трех независимых экспериментов. **** $p < 0,0001$

Fig. 1. Proportion of parental A549 and proton-irradiated A549IR cells that survived additional single X-ray irradiation at doses of 2, 4 and 6 Gy. The values on the y-axis represent the mean values of the proportion of surviving cells ± standard deviation from the results of three independent experiments. **** $p < 0,0001$

Влияние сверхэкспрессии miR-16, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p на образование колоний родительскими и радиорезистентными клетками НМРЛ

Для получения линий A549 и A549IR с постоянной сверхэкспрессией одной из четырех выбранных микроРНК клетки трансдуцировали лентивирусными частицами, кодирующими соответствующие последовательности микроРНК. В качестве отрицательного контроля использовали клетки, трансдуцированные лентивирусом, кодирующим переставленную последовательность человеческой микроРНК (Scr miR). После трансфекции впервые было проанализировано влияние

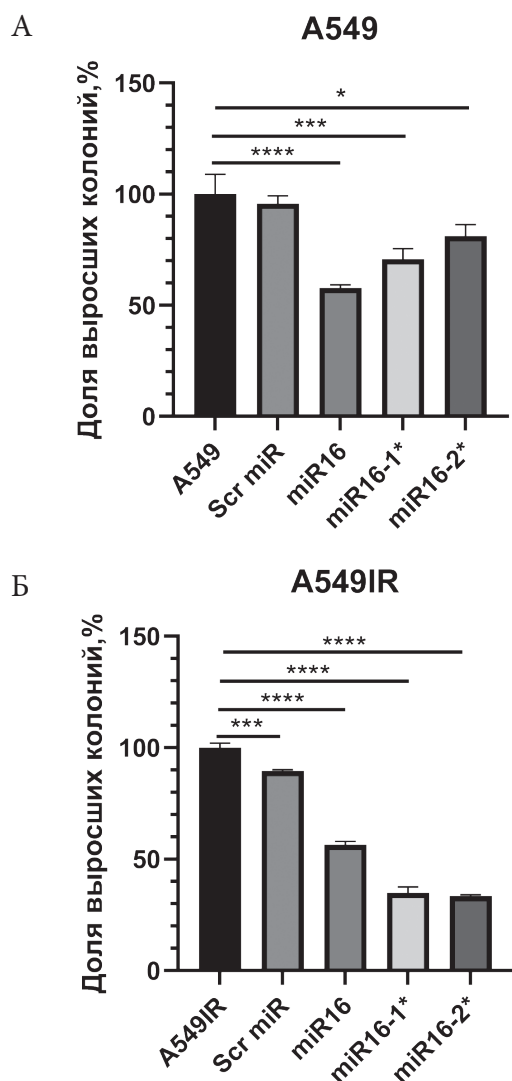


Рис. 2. Влияние сверхэкспрессии miR-16, miR-16-1* (miR-16-1-3p) и miR-16-2* (miR-16-2-3p) человека на эффективность образования колоний клетками НМРЛ. Анализ эффективности образования колоний (представленной по оси ординат) проводили в родительских клетках A549 (А) и радиорезистентных A549IR (Б) в четырех повторях в 10 см чашках Петри для каждого типа клеток. Величины по оси ординат представляют собой средние значения $\pm$ стандартное отклонение по результатам трех независимых экспериментов. * $p < 0,05$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,00001$

Fig. 2. Effect of overexpression of human miR-16, miR-16-1* (miR-16-1-3p) and miR-16-2* (miR-16-2-3p) on colony formation efficiency of NSCLC cells. Analysis of colony formation efficiency (represented on the y-axis) was performed in parental A549 (A) and radioresistant A549IR (B) cells in quadruplicate in 10 cm Petri dishes for each cell type. Values on the y-axis represent means $\pm$ standard deviations from three independent experiments. * $p < 0.05$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.00001$

сверхэкспрессии исследуемых микроРНК на клонированный рост клеток НМРЛ. Результаты анализа свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия любой из этих микроРНК – miR-16, miR-16-1-3p или miR-16-2-3p – резко снижает способность к образованию колоний как в родительских клетках A549, так и в радиорезистентных клетках A549IR (рис. 2а и 2б). Следует отметить, что эффекты сверхэкспрессии miR-16-1-3p, а также miR-16-2-3p на образование колоний клеток A549IR были значительно сильнее, чем на родительские клетки A549 (рис. 2а и 2б). В частности, сверхэкспрессия miR-16-1-3p или miR-16-2-3p снижала способность радиорезистентных клеток образовывать колонии почти на 70 %. Эти данные свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия miR-

16, miR-16-1-3p, а также miR-16-2-3p значительно снижает выживаемость клеток A549, особенно их радиорезистентных потомков.

Сверхэкспрессия miR-16, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p снижает миграцию клеток НМРЛ в ограниченном пространстве

Метастатические мигрирующие клетки обладают экстраординарными биофизическими особенностями, в том числе беспрецедентной подвижностью и деформируемостью, что позволяет им маневрировать через пространственные ограничения, налагаемые соседними клетками или внеклеточным матриксом. Поэтому мы провели анализ доли раковых клеток, способных мигрировать в физически ограниченном микропространстве, создаваемом в камерах Бойдена при проведении классического миграционного анализа. В этих камерах инвазивные клетки размером 12–20 мкм могут мигрировать через мембрану с порами размером 8 мкм, следуя при этом вдоль градиента концентрации сыворотки, установленного между верхней и нижней камерами. Количество клеток на внешней стороне камеры Бойдена является показателем их способности к миграции в ограниченном пространстве (рис. 3а). Наши результаты показали, что сверхэкспрессия miR-16, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p значительно снижает миграционную активность как родительских, так и радиорезистентных клеток НМРЛ ($p < 0,0001$) (рис. 3б и 3в). Наиболее значимый эффект снижения миграции на 70 % наблюдался при сверхэкспрессии miR-16-2-3p в клетках A549 (рис. 3б), в то время как сверхэкспрессия miR-16-1-3p вызывала тот же эффект и в клетках A549IR (рис. 3в).

Сверхэкспрессия miR-16, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p сенситизирует родительские и радиорезистентные клетки A549 к цисплатину

Цисплатин является одним из наиболее широко используемых химиотерапевтических средств для лечения пациентов с НМРЛ. Поэтому мы проанализировали возможное влияние сверхэкспрессии микроРНК на чувствительность родительских и радиорезистентных клеток к цисплатину. Чувствительность к цисплатину оценивали по величине IC50 – концентрации цисплатина, вызывающей гибель 50 % клеток в популяции, подвергшейся воздействию препарата. Мы показали, что сверхэкспрессия любой из этих микроРНК – miR-16, miR-16-1-3p или miR-16-2-3p – резко снижает IC50 как для родительских клеток A549, так и для радиорезистентных A549IR (рис. 4а и 4б, табл. 2). Сверхэкспрессия miR-16, miR-16-1-3p или miR-16-2-3p в клетках A549 снижала концентрацию цисплатина, необходимую для 50 % гибели клеток, в 3, 3,75 и 9,5 раза соответственно (рис. 4а). В то же время, сверхэкспрессия этих же микроРНК в клетках A549IR в равной степени снижала IC50 для цисплатина почти в 3 раза (рис. 4б). В целом, наши результаты свидетельствуют о том, что повышение экспрессии как «лидерной» miR-16, так и «пассажирских» цепей miR-16-1-3p или miR-16-2-3p оказывает сильное сенситизирующее влияние к действию цисплатина на раковые клетки.

Обсуждение

Роль miR-16 в канцерогенезе как супрессора опухолей была ранее подтверждена во многих линиях раковых клеток, животных моделях и клинических образцах, полученных от пациентов с различными злокачественными новообразованиями [13]. Возможные механизмы инактивации miR-16 включают геномные мутации [14], делеции и понижение экспрессии, а также конкурирую-

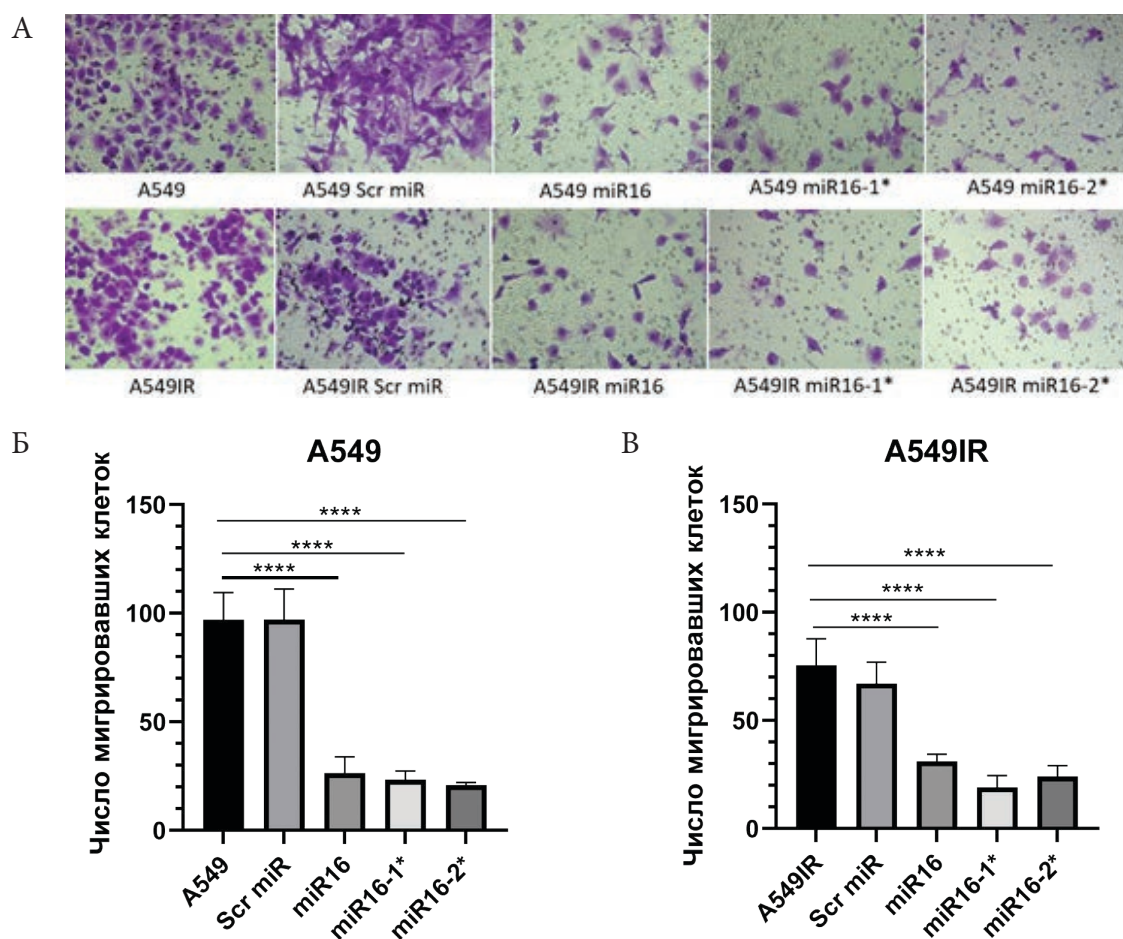


Рис. 3. Способность клеток A549 и A549IR к миграции в ограниченном пространстве вдоль градиента хемоаттрактанта, определенная с помощью камер Бойдена с порами 8 мкм. (А) Репрезентативные изображения мигрировавших клеток на внешней стороне камер Бойдена. Клетки окрашены кристаллическим фиолетовым. (Б) Число мигрировавших клеток по оси ординат представляют собой средние значения $\pm$ стандартное отклонение по результатам трех независимых экспериментов. **** $p < 0.0001$

Fig. 3. Migration capacity of A549 and A549IR cells in a confined space along a chemoattractant gradient as determined using Boyden chambers (8 μm pore size). (A) Representative images of migrated cells on the outside of the Boyden chambers. Cells stained with Giemsa. Scale bar 75 μm . (B) Y-axis values of migrated cell counts are the mean $\pm$ SD of three independent experiments. **** $p < 0.0001$

Таблица 2

Значения IC50 для всех типов клеток, экспрессирующих микроРНК

IC50 values for all miRNA-expressing cell types

Клеточная линия	IC50 [M]
A549	0,00002123 (ДИ 95 % от 1,664e-005 до 3,297e-005)
A549 Scr miR	0,00002157 (ДИ 95 % от 1,677e-005 до 3,092e-005)
A549 miR-16	0,000007213 (ДИ 95 % от 2,461e-006 до 0,01297)
A549 miR-16-1-3p	0,000005595 (ДИ 95 % от 1,344e-006 до 9,846e-006)
A549 miR-16-2-3p	0,00002222 (ДИ 95 % от 1,216e-006 до 6,173e-006)
A549IR	0,00002535 (ДИ 95 % от 1,928e-005 до 3,142e-005)
A549IR Scr miR	0,000022 (ДИ 95 % от 1,069e-005 до 0,0005398)
A549IR miR-16	0,000008225 (ДИ 95 % от 6,919e-006 до 9,890e-006)
A549IR miR-16-1-3p	0,000008931 (ДИ 95 % от 3,310e-006 до 0,00001455)
A549IR miR-16-2-3p	0,000008178 (ДИ 95 % от 5,405e-006 до 1,520e-005)

щие эндогенные РНК (кэРНК) – как длинные некодирующие РНК (lncRNA), такие как AGAP2-AS1 и TTN-AS1 [15], так и кольцевые РНК, такие как Circ-CUX1 [16]. Эти кэРНК содержат сайты узнавания miR-16, что приводит к связыванию miR-16 с этими кэРНК и не позво-

ляет miR-16 находить и регулировать экспрессию его мРНК-мишеней.

Восстановление активности miR-16 через его сверхэкспрессию было успешно исследовано в качестве возможного метода лечения рака молочной железы, шейки матки, толстой кишки и легких в ранее проведенных исследованиях [17]. В данном исследовании мы впервые оценили эффект сверхэкспрессии как «лидерной» miR-16, так и «пассажирских» miR-16-1-3p и miR-16-2-3p в радиорезистентных клетках A549 HMPЛ человека. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия этих микроРНК вызывает значительное снижение клоногенного роста, миграции/инвазивности, а также повышение чувствительности к цисплатину как родительских, так и радиорезистентных сублиний клеток A549, что существенно расширяет ранее обнаруженную роль этих микроРНК в радиочувствительности HMPЛ [18]. Активация WEE1 может служить возможным объяснением эффекта сверхэкспрессии, поскольку WEE1 рассматривается как ген-мишень miR-16 в клетках HMPЛ [19]. WEE1 представляет собой тирозинкиназу контрольной точки фазы G2 клеточного цикла, которая проявляет регуляторную функцию в ответ на цисплатин-индуцированное повреждение ДНК. Ингибирование WEE1, в свою очередь, может эффективно аннулировать индуцированный облучением арест клеток.

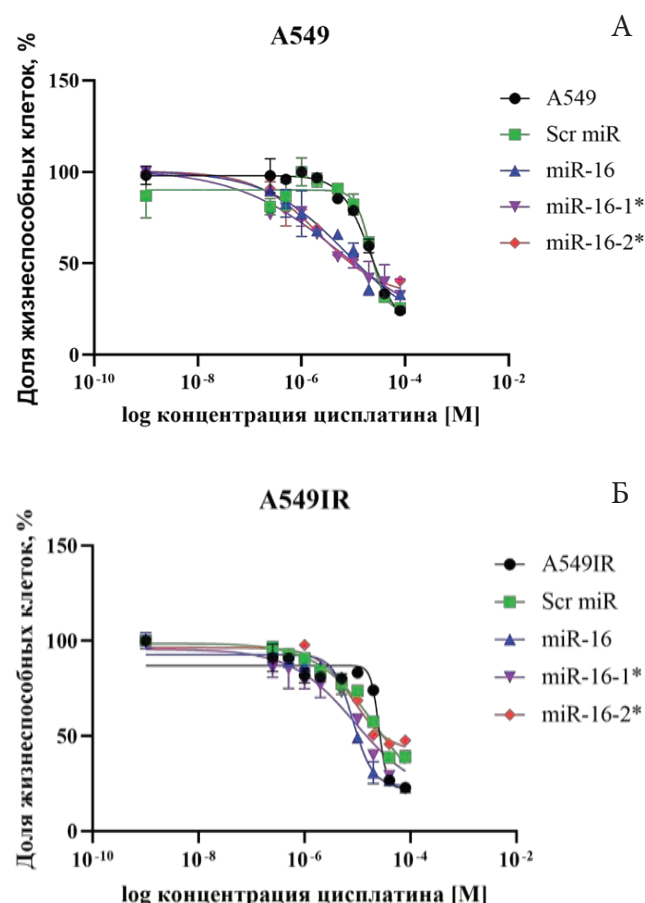


Рис. 4. Анализ чувствительности клеток к цисплатину. Долю жизнеспособных клеток A549 (А) и A549IR (Б) в зависимости от концентрации цисплатина оценивали с помощью теста с сульфородаминем В

Fig. 4. Analysis of cell sensitivity to cisplatin. The proportion of viable A549(A) and A549IR(B) cells as a function of cisplatin concentration was assessed using the sulforhodamine B assay

ток в фазе G2, заставляя клетки с невозможными повреждениями перейти в состояние клеточной гибели по механизму митотической катастрофы после облучения. Действительно, активация оси miR-16/WEE1 киназы контрольной точки G2 подавляла жизнеспособность и выживаемость клеток НМРЛ, а также способствовала апоптозу после рентгеновского облучения [18].

Заключение

В данном исследовании мы впервые представили доказательства того, что повышение экспрессии «пасажирских» цепей miR-16-1-3p, а также miR-16-2-3p оказывает опухоль-супрессорное и сенсбилизирующее к химиотерапии действие на радиорезистентные клетки НМРЛ. Более того, их опухоль-супрессорное действие было более сильным, чем действие «лидерной» цепи miR-16. Полученные нами данные существенно дополняют ранее опубликованные данные о роли этих микроРНК в клетках остеосаркомы человека [19]. Идентификация генов-мишеней miR-16-1-3p и miR-16-2-3p является одной из основных задач для наших будущих исследований.

В заключение следует отметить, что согласно последним данным, различные микроРНК могут действовать как радиосенсибилизаторы, так и усилители радиорезистентности, регулируя ответ на повреждение ДНК и сигнальные пути клеточной гибели. Некоторые из них рассматриваются как перспективные терапевтические биомаркеры для прогнозирования радиорезистентности при раке [20]. С клинической точки зрения, наши данные позволяют предположить, что повышение экспрессии miR-16, а также miR-16-1-3p и miR-16-2-3p может стать потенциально эффективным методом подавления опухолевого роста и преодоления резистентности при проведении комбинированной химиолучевой терапии, что призвано существенно повысить эффективность лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ. Потенциально, повышение экспрессии miR-16, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p, как предполагаемых опухоль-супрессорных микроРНК, может стать терапевтическим показателем эффективности лечения других различных видов рака.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:3:229-263. doi:10.3322/caac.21834 PMID: 38572751
- Zhou T., Zhang L.Y., He J.Z., et al. Review: Mechanisms and Perspective Treatment of Radioresistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Immunol.* 2023;14:1133899. Published 2023 Feb 14. doi:10.3389/fimmu.2023.1133899 PMID: 36865554
- Jonas S., Izaurralde E. Towards a Molecular Understanding of MicroRNA-Mediated Gene Silencing. *Nat Rev Genet.* 2015;16:7:421-433. doi:10.1038/nrg3965 PMID: 26077373
- O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:402. doi:10.3389/fendo.2018.00402 PMID: 30123182
- Daugaard I., Hansen T.B. Biogenesis and Function of Ago-Associated RNAs. *Trends Genet.* 2017;33:3:208-219. doi:10.1016/j.tig.2017.01.003 PMID: 28174021
- Peng Y., Croce C.M. The Role of MicroRNAs in Human Cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2016;1:15004. doi:10.1038/sigtrans.2015.4 PMID: 29263891
- Klein U., Lia M., Crespo M., et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 Cluster Controls B Cell Proliferation and its Deletion Leads to Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Cell.* 2010;17:1:28-40. doi:10.1016/j.ccr.2009.11.019 PMID: 20060366
- Lovat F., Fassan M., Gasparini P., et al. MiR-15b/16-2 Deletion Promotes B-Cell Malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:37:11636-11641. doi:10.1073/pnas.1514954112 PMID: 26324892
- Lovat F., Fassan M., Sacchi D., et al. Knockout of Both miR-15/16 Loci Induces Acute Myeloid Leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:51:13069-13074. doi:10.1073/pnas.1814980115 PMID: 30478046
- Maximov V.V., Akkawi R., Khawaled S., et al. MiR-16-1-3p and MiR-16-2-3p Possess Strong Tumor Suppressive and Antimetastatic Properties in Osteosarcoma. *Int J Cancer.* 2019;145:11:3052-3063. doi:10.1002/ijc.32368 PMID: 31018244
- Hu H., Chen C., Chen F., Sun N. LINC00152 Knockdown Suppresses Tumorigenesis in Non-Small Cell Lung Cancer Via Sponging MiR-16-5p. *J Thorac Dis.* 2022;14:3:614-624. doi:10.21037/jtd-22-59 PMID: 35399229
- Biton M., Levin A., Slyper M., et al. Epithelial MicroRNAs Regulate Gut Mucosal Immunity Via Epithelium-T Cell Cross-talk. *Nat Immunol.* 2011;12:3:239-246. doi:10.1038/ni.1994 PMID: 21278735
- Chava S., Reynolds C.P., Pathania A.S., et al. MiR-15a-5p, MiR-15b-5p, and MiR-16-5p Inhibit Tumor Progression by Directly Targeting MYCN in Neuroblastoma. *Mol Oncol.* 2020;14:1:180-196. doi:10.1002/1878-0261.12588 PMID: 31637848

14. Calin G.A., Ferracin M., Cimmino A, et al. A MicroRNA Signature Associated with Prognosis and Progression in Chronic Lymphocytic Leukemia [Published Correction Appears in N Engl J Med. 2006 Aug 3;355(5):533]. N Engl J Med. 2005;353;17:1793-1801. doi:10.1056/NEJMoa050995 PMID: 16251535
15. Zhou Y., Huang Y., Dai T., et al. LncRNA TTN-AS1 Intensifies Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Sponging MiR-16-5p and Upregulation of Cyclin E1. Biomed Pharmacother. 2021;133:111030. doi:10.1016/j.biopha.2020.111030 PMID: 33378944
16. Zhang X., Zhang J., Liu Q., Zhao Y., Zhang W., Yang H. Circ-CUX1 Accelerates the Progression of Neuroblastoma Via MiR-16-5p/DMRT2 Axis. Neurochem Res. 2020;45;12:2840-2855. doi:10.1007/s11064-020-03132-w PMID: 33000435
17. Wang Z., Hu S., Li X., et al. MiR-16-5p Suppresses Breast Cancer Proliferation by Targeting ANLN. BMC Cancer. 2021;21;1:1188. doi:10.1186/s12885-021-08914-1 PMID: 34743685
18. Du R., Jiang F., Yin Y., et al. Knockdown of lncRNA X Inactive Specific Transcript (XIST) Radiosensitizes Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cells through Regulation of MiR-16-5p/WEE1 G2 Checkpoint Kinase (WEE1) Axis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2021;35:2058738420966087. doi:10.1177/2058738420966087 PMID: 33583218
19. Wang Q., Chen Y., Lu H., et al. Quercetin Radiosensitizes Non-Small Cell Lung Cancer Cells through the Regulation of miR-16-5p/WEE1 axis. IUBMB Life. 2020;72;5:1012-1022. doi:10.1002/iub.2242 PMID: 32027086
20. Mohammadi C., Gholamzadeh Khoei S., Fayazi N., Mohammadi Y., Najafi R. MiRNA as Promising Theragnostic Biomarkers for Predicting Radioresistance in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;157:103183. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103183 PMID: 33310279

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (No 23-14-00220).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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

Financing. The work was supported by Russian Science Foundation (agreement No 23-14-00220).

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

Article received: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

М.В. Пустовалова^{1,2}, В.Д. Некрасов¹, Е.В. Андреев^{3,4}, И.Н. Фадейкина^{3,4},
С.В. Леонов¹, А.Н. Нечаев^{3,4}, А.Н. Осипов^{1,2,3}

СИНТЕЗИРОВАННЫЕ С ПОМОЩЬЮ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА И ЗОЛОТА КАК РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Московский физико-технический институт, Московская обл., Долгопрудный

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

³ Объединенный институт ядерных исследований, Московская обл., Дубна

⁴ Государственный университет «Дубна», Московская обл., Дубна

Контактное лицо: Андреян Николаевич Осипов, e-mail: andreyan.radbio@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: 1) Синтез и характеристика наночастиц серебра и золота, стабилизированных β -циклодекстрином. 2) Оценка влияния синтезированных наночастиц на выраженность радиобиологических эффектов в облученных клетках рака молочной железы (РМЖ).

Материал и методы: Наночастицы золота и серебра синтезировали с использованием β -циклодекстрина в качестве восстановителя и стабилизатора. В работе были использованы клеточные линии РМЖ человека MDA-MB-231 (ER-/PR-/ EGFR+/ HER2-) и MCF7 (ER+/ PR+/ EGFR-/ HER2-). Клетки облучали на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-M1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 0,85 Гр/мин, напряжении 200 кВ, токе 5,0 мА, фильтре 1,5 мм Al. Наночастицы вносили за 24 ч до облучения в концентрации 0,5 мг/л. Клетки без наночастиц использовались в качестве контроля. Для оценки радиобиологических эффектов анализировали фокусы белка-маркера повреждений ДНК (γ H2AX) через 1 и 24 ч после облучения. Статистический и математический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Статистическую значимость оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). **Результаты:** Показана эффективная радиосенсибилизация клеток рака молочной железы (РМЖ) линий MDA-MB-231 и MCF7 с помощью наночастиц золота и серебра, синтезированных на основе β -циклодекстрина. Полученные результаты свидетельствуют о достижении статистически значимых результатов уже при концентрации 0,5 мг/л, что как минимум в 20 раз меньше концентраций, используемых ранее для достижения значимого эффекта.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, радиосенсибилизаторы, наночастицы серебра, наночастицы золота, β -циклодекстрин

Для цитирования: Пустовалова М.В., Некрасов В.Д., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н. Синтезированные с помощью β -циклодекстрина наночастицы серебра и золота как радиосенсибилизаторы при лучевой терапии рака молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 35–39. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-35-39

M.V. Pustovalova¹, V.D. Nekrasov¹, E.V. Andreev^{3,4}, I.N. Fadeikina^{3,4},
S.V. Leonov¹, A.N. Nechaev^{3,4}, A.N. Osipov¹

Synthesized Using β -Cyclodextrin Silver and Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Breast Cancer Radiotherapy

¹ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

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

³ Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

⁴ Dubna State University, Dubna, Russia

Contact person: A.N. Osipov, e-mail: andreyan.radbio@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: 1) Synthesis and characterization of β -cyclodextrin stabilized silver and gold nanoparticles. 2) Evaluation of the effect of the synthesized nanoparticles on the severity of radiobiological effects in irradiated breast cancer (BC) cells.

Material and methods: Gold and silver nanoparticles were synthesized using β -cyclodextrin as a reducing agent and stabilizer. Human BC cell lines MDA-MB-231 (ER-/PR-/ EGFR+/ HER2-) and MCF7 (ER+/ PR+/ EGFR-/ HER2-) were used in the work. The cells were irradiated on a RUB RUST-M1 (Russia) X-ray irradiation facility, equipped with two X-ray emitters, at a dose rate of 0.85 mGy/min, 200 kV voltage, 5.0 mA current, 1.5 mm Al filter. Nanoparticles were added 24 h before irradiation at a concentration of 0.5 mg/l. Cells without nanoparticles were used as a control. To assess radiobiological effects, foci of the DNA damage marker protein (γ H2AX) were analyzed 1 and 24 hours after irradiation. Statistical and mathematical data analysis was performed using GraphPad Prism 9.0.2.161 software (GraphPad Software). Statistical significance was assessed using analysis of variance (ANOVA).

Results: Effective radiosensitization of BC cell lines MDA-MB-231 and MCF7 using β -cyclodextrin stabilized gold and silver nanoparticles (AuNPs and AgNPs) was shown. The results obtained indicate the achievement of statistically significant results already at a concentration of 0.5 mg/l, which is at least 20 times less than the concentrations previously used to achieve a significant effect.

Keywords: breast cancer; radiation therapy; radiosensitizers; silver nanoparticles; gold nanoparticles; β -cyclodextrin

For citation: Pustovalova MV, Nekrasov VD, Andreev EV, Fadeikina IN, Leonov SV, Nechaev AN, Osipov AN. Synthesized Using β -Cyclodextrin Silver and Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Breast Cancer Radiotherapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):35–39. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-35-39

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований и основной причиной смертности от рака среди женщин во всем мире [1]. Одним из наиболее широко используемых методов лечения РМЖ является лучевая терапия (ЛТ). Целью современной ЛТ является увеличение терапевтического индекса, отражающего достижение необходимого терапевтического эффекта, например, локального контроля над опухолью, при минимальном токсическом воздействии на нормальные ткани. Одним из путей решения этой проблемы и повышения эффективности ЛТ являются радиосенсибилизаторы, представляющие собой группу соединений, которые обладают способностью усиливать повреждения, наносимые опухолевой ткани ионизирующим излучением. Развитие нанотехнологий привело к созданию инновационных систем на основе элементов с высоким Z, обладающих высокой энергопоглощающей способностью и радиосенсибилизирующим действием [2, 3]. Их использование в ЛТ является многообещающим подходом, поскольку может помочь свести к минимуму дозу излучения, необходимую для уничтожения опухоли, и, тем самым, минимизировать дозу излучения и побочные эффекты для нормальных тканей.

Цель работы: 1) Синтез и характеристика наночастиц серебра и золота, стабилизированных β -циклодекстрином. 2) Оценка влияния синтезированных наночастиц на выраженность радиобиологических эффектов в облученных клетках РМЖ.

Применяемый при синтезе наночастиц β -циклодекстрин обладает широким потенциалом использования для конъюгирования лекарственных средств, для реализации механизма контролируемой деградации комплексов с ним. При этом циклодекстрин повышает способность наночастиц к проникновению через ткани и слизистые оболочки, что облегчает доставку основного компонента комплекса, повышает биодоступность плохо растворимых компонентов. Циклодекстрин используется и как восстановитель. При восстановлении ионов серебра и золота этим циклическим олигомером глюкозы процесс происходит за счет α -D-1,4-гликозидных связей, а характерная форма молекулы способствует временной стабилизации наночастиц [4].

Для оценки радиобиологических эффектов через 1 и 24 ч после облучения проводили подсчет фокусов (локализованных динамических микроскопий) белка-маркера повреждений ДНК – фосфорилированного гистона H2AX (γ H2AX). Образование фокусов γ H2AX вследствие локального ремоделирования хроматина, необходимого для доступа и привлечения факторов репарации ДНК, является важным компонентом запуска процессов отклика клетки на образование повреждения ДНК (репарации, остановки клеточного цикла, клеточной гибели) [5, 6]. Показано, что количество остаточных (регистрируемых через 24–72 ч после облучения) фокусов γ H2AX может служить прогностическим критерием репродуктивной клеточной гибели [7, 8] и таким образом использоваться для первичной экспресс-оценки эффективности различных схем ЛТ, в том числе и в ком-

бинации с теми или иными фармакологическими препаратами [9, 10].

Материалы и методы

Методика синтеза и характеристика наночастиц

Синтез наночастиц золота (НЧЗ- β -ЦД) проводили на основе методики, предложенной в работе Saito et al. [11]. В качестве источника Au^{3+} использовали $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($\geq 49,0\%$ (Au), Acros Organics), в качестве восстановителя и стабилизатора использовали β -циклодекстрин (Panreac). На первом этапе для синтеза затравочного раствора наночастиц золота готовили раствор из 35 мл деионизированной воды (Milli-Q, Millipore с удельным сопротивлением 17 МОм·см при 22 °C) и 10 мл раствора β -циклодекстрина 0,01 М (98,0 %, CDH), pH которого доводили до значения 10,6 1М раствором NaOH (98 %, Panreac). После этого нагревали до кипения при перемешивании, а затем добавляли 200 мкл 0,01 М раствора HAuCl_4 . Реакцию останавливали через 2 ч путём понижения температуры раствора при погружении в холодную воду. Для выделения зародышей конечный раствор центрифугировали при 11 тыс. об/мин в течение 20 минут, декантировали и редиспергировали в воде. На втором этапе проводили синтез наночастиц золота. Для этого в колбу последовательно добавляли 47 мл дистиллированной воды, 1 мл раствора β -циклодекстрина 0,01 М, pH которого доводили до значения 10,6 1М раствором NaOH. После этого нагревали до кипения, а затем добавляли 1 мл затравочного раствора и 600 мкл HAuCl_4 (0,01 М). Реакцию завершали через 1 ч после добавления HAuCl_4 путём охлаждения раствора до комнатной температуры. Полученные наночастицы золота центрифугировали при 7000 об/мин в течение 20 мин и промывали два раза деионизированной водой до pH ≈ 7 .

Наночастицы серебра, покрытые β -циклодекстрином (НЧС- β -ЦД), синтезировали с использованием β -циклодекстрина в качестве восстановителя и стабилизатора. Готовили два раствора: 50 мл 1 мМ AgNO_3 (х.ч., Лен-Реактив) и 100 мл 1 мМ β -ЦД. Раствор β -ЦД помещали в колбу объемом 250 мл, далее добавляли 1М NaOH до pH=11. После этого раствор нагревали до 70 °C и по каплям добавляли раствор AgNO_3 . Реакция продолжалась в течение 30 минут, а затем смесь центрифугировали при 17000 об/мин в течение 20 мин и промывали два раза деионизированной водой до pH ≈ 7 .

Характеризация наночастиц

Для характеристики формы и распределения наночастиц серебра по размерам использовали метод просвечивающей электронной микроскопии (Thermo Scientific Talos F200iS/TEM). В качестве подложки использовали медные сетки с тонкой пленкой аморфного углерода (SPI supplies). Для осаждения наночастиц подложку погружали в коллоидный раствор наночастиц серебра и золота, затем высушивали на воздухе. При помощи программы JMicroVision 1.3.4 по микро-

фотографиям были рассчитаны размеры наночастиц и стандартное отклонение. Для каждого образца проводился анализ выборки, включающей не менее 50 частиц. Концентрацию наночастиц определяли по спектрам поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях, полученным на двухлучевом спектрофотометре Evolution 600 (Thermo Scientific), длина оптического пути составляла 1 см в соответствии с работами [12, 13]. Значение pH коллоидных растворов наночастиц серебра и растворов реагентов для синтеза измеряли на pH-метре SG2-ELK (Mettler Toledo). ζ -потенциал синтезированных наночастиц определяли методом лазерного доплеровского микроэлектрофореза на приборе Zetasizer Nano ZSP (Malvern). Для измерения использовали U-образную кювету со встроенными золотыми электродами DTS1070 (Malvern).

Культивирование клеток

В работе были использованы клеточные линии РМЖ человека MDA-MB-231 (ER-/PR-/ EGFR+/ HER2-) и MCF7 (ER+/ PR+/ EGFR-/ HER2-). Клетки культивировали в среде DMEM (Gibco, Fisher Scientific, Waltham, США) с добавлением 10 % фетальной сыворотки крупного рогатого скота (KPC), L-глутамина и 1 % пенициллина / стрептомицина (Sigma -Aldrich, США) при 37 °C и 5 % CO₂.

Облучение

Клетки облучали на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 0,85 Гр/мин, напряжении 200 кВ, токе 5,0 мА, фильтре 1,5 мм Al. Наночастицы вносили за 24 ч до облучения в концентрации 0,5 мг/л. Клетки без наночастиц использовались в качестве контроля.

Иммуноцитохимический анализ фокусов гистона γ H2AX

Клетки высаживали в 96-луночный планшет в количестве 10⁴ клеток/луночка. Наночастицы вносили за 24 ч до облучения в концентрации 0,5 мг/л. Клетки без наночастиц использовались в качестве контроля. Через 1 ч и 24 ч после облучения в дозе 2 Гр клетки фиксировали 4 % параформальдегидом 15 минут при комнатной температуре и пермеабилizировали 1 час при комнатной температуре в 0,1 % растворе Тритона X-100 с добавлением 2 % бычьего сывороточного альбумина. Клетки инкубировали в течение часа с первичными антителами к γ H2AX (разведение 1:200, клон EP854(2)Y, Merck-Millipore, США). После отмывки от несвязавшихся антител добавляли раствор вторичных антител Alexa Fluor® 488 (Goat Anti-Mouse IgG H&L (Alexa Fluor® 488), разведение 1:2000, ab150113, Abcam Limited, США) на 1 час при комнатной температуре. Окраска ядер осуществляли с помощью красителя Hoechst 33342 (Life technologies Corporation, США). Визуализация клеток осуществлялась на микроскопе EVOS M5000 (Invitrogen, США) при объективе 40-х.

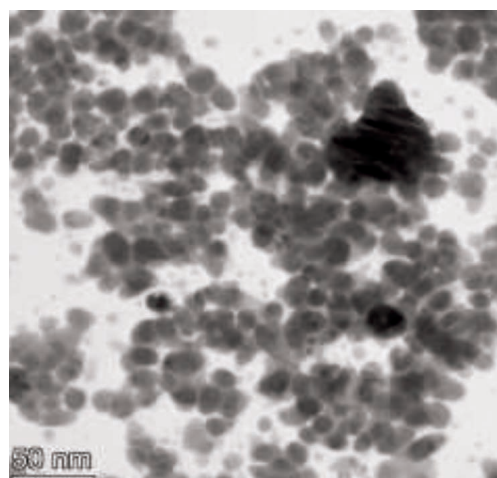
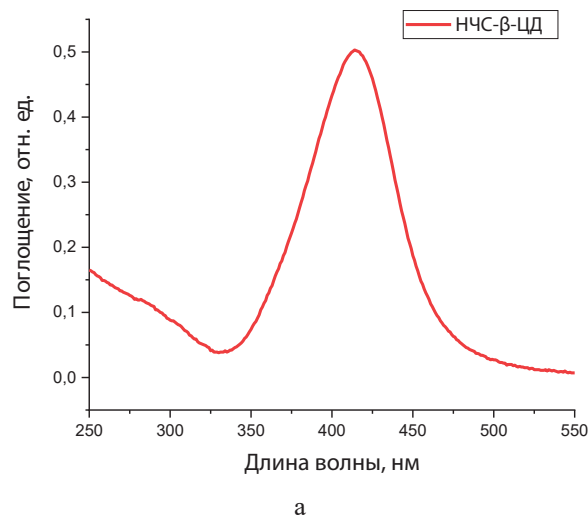
Статистический анализ

Статистический и математический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Результаты представлены как среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартная погрешность среднего (SEM) трех независимых экспериментов. Статистическую значимость проверяли с использованием дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение

Характеризация наночастиц серебра и золота, стабилизированных β -циклодекстрином

На рис. 1а представлен спектр поглощения НЧС- β -ЦД, на котором можно наблюдать пик плазмонного резонанса при 415 нм, характерный для наночастиц серебра. Концентрация НЧС- β -ЦД, оцениваемая по спектру поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях (рис. 1а), составила $\approx$ 17 мг/л. Средний размер НЧС- β -ЦД, оцениваемый с помощью просвечивающей электронной микроскопии, составил 14 ± 4 нм (рис. 1б). Среднее значение дзета-потенциала составило 35 мВ.

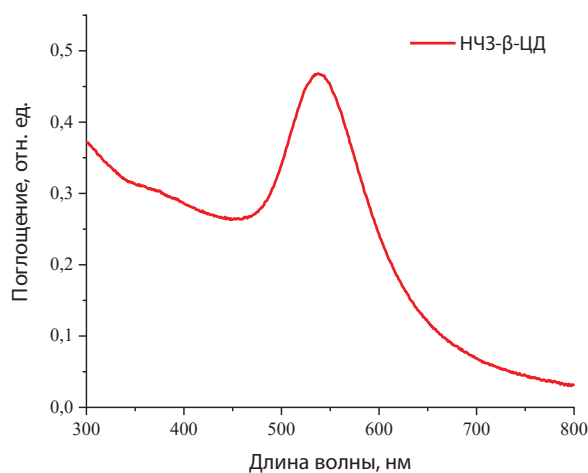


б

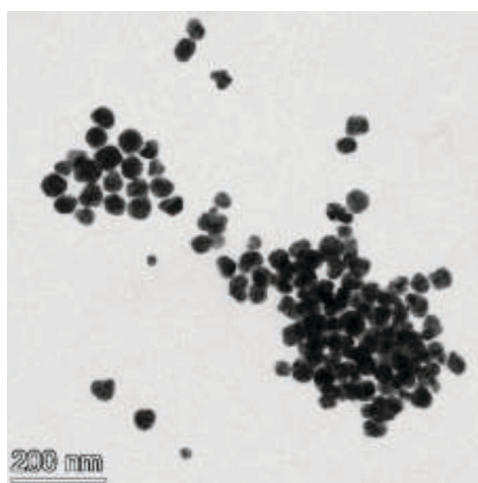
Рис. 1. Характеризация наночастиц серебра (НЧС- β -ЦД), стабилизированных β -циклодекстрином. Спектр поглощения НЧС- β -ЦД в УФ-видимой области (а). Микрофотография НЧС- β -ЦД, полученная методом просвечивающей электронной микроскопии. Шкала 50 нм (б)

Fig. 1. Characterization of silver nanoparticles (SNP- β -CD) stabilized with β -cyclodextrin. The absorption spectrum of SNP- β -CD in the UV-visible region (a). Microphotography of SNP- β -CD obtained by transmission electron microscopy. The scale is 50 nm (b)

На рис. 2а представлен спектр поглощения НЧЗ- β -ЦД, на нём можно наблюдать пик плазмонного резонанса при 540 нм, характерный для наночастиц золота. Концентрация НЧЗ- β -ЦД, оцениваемая по спектру поглощения (рис. 2а), составила $\approx$ 5 мг/л. Размеры НЧЗ- β -ЦД оценивали с помощью сканирующей электронной микроскопии (рис. 2б). Средний размер НЧЗ- β -ЦД со-



а



б

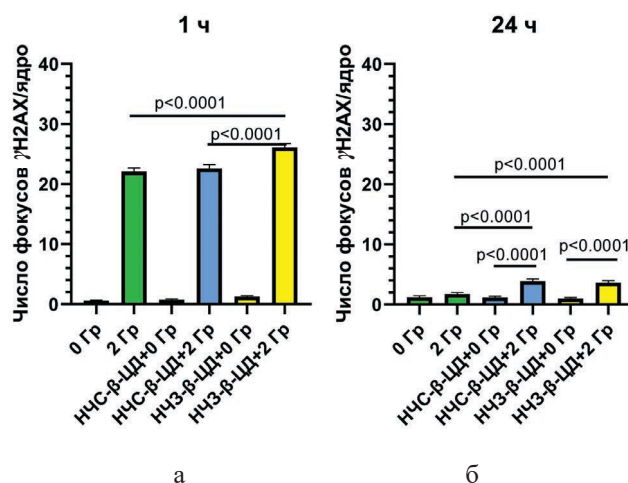
Рис. 2. Характеризация наночастиц золота (НЧЗ-β-ЦД), стабилизированных β-циклодекстрином. Спектр поглощения НЧЗ-β-ЦД в УФ-видимой области (а). Микрофотография НЧЗ-β-ЦД, полученная методом сканирующей электронной микроскопии. Шкала 200 нм (б)

Fig. 2. Characterization of gold nanoparticles (GNP-β-CD) stabilized with β-cyclodextrin. The absorption spectrum of GNP-β-CD in the UV visible region (a). A microphotograph of GNP-β-CD obtained by scanning electron microscopy. The scale is 200 nm (b)

ставил 41 ± 9 нм. Среднее значение дзета-потенциала составило 24 мВ.

Оценка влияния наночастиц на изменение числа фокусов гистона γ H2AX

Результаты исследования показали, что через 1 час после облучения в дозе 2 Гр число фокусов γ H2AX в клетках MCF7, инкубированных с НЧЗ-β-ЦД, было статистически значимо выше по сравнению с облученными клетками без добавления НЧ и с добавлением НЧС-β-ЦД (рис. 3 а, $p < 0,0001$). Через 24 ч число фокусов γ H2AX в ядрах облученных клеток MCF7 снизилось до контрольного уровня, в то время как в клетках, инкубированных с НЧС-β-ЦД и НЧЗ-β-ЦД, число остаточных фокусов было статистически значимо выше соответствующих им необлученных контролей (рис. 3б, $p < 0,0001$). Следует отметить, что число остаточных фокусов в этих клетках также было статистически значимо выше по сравнению с облученными клетками без добавления НЧ ($p < 0,0001$). Это может свидетельствовать о существенном вкладе



а

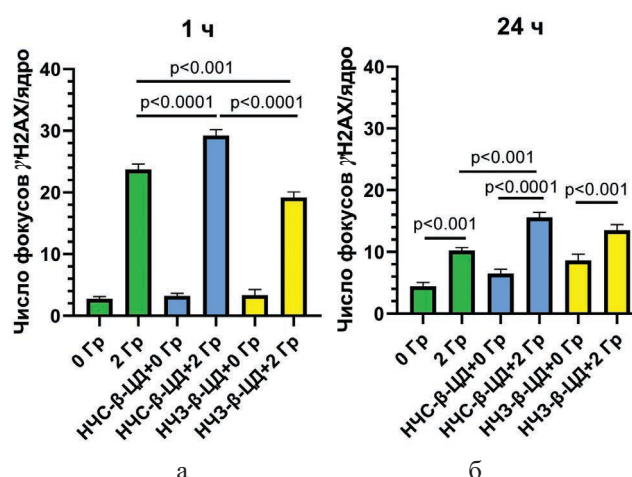
б

Рис. 3. Изменение числа фокусов γ H2AX в клетках РМЖ MCF7, инкубированных с наночастицами серебра (НЧС-β-ЦД) и золота (НЧЗ-β-ЦД). Число фокусов в клетках MCF7 через 1 ч (а) и 24 ч (б) после облучения в дозе 2 Гр

Fig. 3. Changes in the number of γ H2AX foci in MCF7 breast cancer cells incubated with silver (SNP-β-CD) and gold (GNP-β-CD) nanoparticles. The number of foci in MCF7 cells after 1 hour (a) and 24 hours (b) after irradiation at a dose of 2 Gy

НЧС-β-ЦД и НЧЗ-β-ЦД в формирование комплексных повреждений ДНК, вызванных облучением этих клеток.

В отличие от MCF7, инкубация с НЧС-β-ЦД, а не с НЧЗ-β-ЦД, приводила к увеличению числа фокусов γ H2AX в клетках MDA-MB-231 через 1 ч после облучения ($p < 0,0001$, рис. 4а). Интересно, что инкубация с НЧЗ-β-ЦД, наоборот, вызывала снижение числа фокусов γ H2AX в клетках MDA-MB-231 в 1,2 и 1,5 раз по сравнению с облученным контролем без наночастиц и с НЧС-β-ЦД, соответственно ($p < 0,0001$, рис. 4а). Облучение в дозе 2 Гр приводило к поддержанию повышенного числа остаточных фокусов γ H2AX как в клетках без наночастиц, так и в клетках, инкубированных с НЧС-β-ЦД и НЧЗ-β-ЦД ($p < 0,0001$, рис. 4б). То есть, увеличение времени инкубации до 24 ч не приводило к снижению числа фокусов в этих клетках до контрольного уровня.



а

б

Рис. 4. Изменение числа фокусов γ H2AX в клетках РМЖ MDA-MB-231, инкубированных с наночастицами серебра (НЧС-β-ЦД) и золота (НЧЗ-β-ЦД). Число фокусов в клетках MDA-MB-231 через 1 ч (а) и 24 ч (б) после облучения в дозе 2 Гр

Fig. 4. Changes in the number of γ H2AX foci in breast cancer cells MDA MB-231 incubated with silver (SNP-β-CD) and gold (GNP-β-CD) nanoparticles. The number of foci in MDA-MB-231 cells after 1 hour (a) and 24 hours (b) after irradiation at a dose of 2 Gy

ня (рис. 46). Наоборот, наблюдалось увеличение числа «спонтанных» фокусов в необлученных клетках MDA-MB-231, инкубированных с наночастицами, по сравнению со значением, наблюдавшимся через 1 ч инкубации после облучения (рис. 46). Известно, что в отличие от MCF7, которые экспрессируют p53 дикого типа, MDA-MB-231 экспрессируют мутантный p53. Это может являться причиной повышенного уровня эндогенного γ H2AX, наблюдавшегося ранее [14], что может отражать повышенную генетическую нестабильность этих клеток. С другой стороны, увеличение числа спонтанных фокусов может свидетельствовать о дополнительной токсичности НЧС- β -ЦД и НЧЗ- β -ЦД для клеток MDA-MB-231 в отсутствие облучения при увеличении времени инкубации. Клетки MDA-MB-231, относящиеся к трижды-негативному подтипу РМЖ, обладают высоким метастатическим потенциалом, что позволяет им эффективно поглощать синтетические наночастицы, в отличие от клеток с низким метастатическим потенциалом [15].

Таким образом, можно сделать вывод о вкладе как нестабильного p53, так и более эффективного поглощения наночастиц клетками MDA-MB-231 в образование повышенного уровня фокусов γ H2AX. Наши данные согласуются с полученными ранее результатами, где было показано, что наночастицы серебра оказывали более выраженный цитотоксический эффект на клетки MDA-

MB-231, а не MCF7 [16]. ТЭМ-анализ выявил накопление наночастиц в ядре этих клеток, в то время как в клетках MCF7 преобладающее количество наночастиц было обнаружено в цитоплазме [16]. Близость наночастиц к ДНК и одновременное образование вторичных комптоновских электронов при облучении может являться логичным объяснением существования повышенного уровня фокусов γ H2AX в клетках MDA-MB-231.

Заключение

Впервые проведено исследование влияния наночастиц золота и серебра, синтезированных на основе β -циклодекстрина, на формирование и элиминацию фокусов γ H2AX в клетках РМЖ линий MCF7 и MDA-MB-231, облученных рентгеновским излучением. Полученные результаты свидетельствуют о достижении статистически значимых результатов уже при концентрации 0,5 мг/л, что как минимум в 20 раз меньше концентраций, используемых ранее для достижения значимого эффекта [17].

Благодарность

Авторы выражают благодарность Мутали Алишеру, сотруднику Лаборатории ядерных реакций Объединенного института ядерных исследований, и Ivan Padron Ramirez за помощь в проведении экспериментов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Arnold M., Morgan E., Rumgay H., Mafra A., Singh D., Laversanne M., et al. Current and Future Burden of Breast Cancer: Global Statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
2. Chen Y., Yang J., Fu S., Wu J. Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9407-30. doi: 10.2147/IJN.S272902.
3. Jackson N., Cecchi D., Beckham W., Chithrani D.B. Application of High-Z Nanoparticles to Enhance Current Radiotherapy Treatment. *Molecules*. 2024;29:11:24-38. doi: 10.3390/molecules29112438.
4. Khan M.J., Ahmad A., Zamzami M.A., Siddiqui S., Khan M.A. Bidirectional Approach of β -Cyclodextrin-Capped Silver Nanoparticles: Reduction in Toxicity and Enhancement in Antibacterial Activity. *Clean Technologies and Environmental Policy*. 2023;26:11:3955-64. doi: 10.1007/s10098-023-02618-9.
5. Osipov A., Chigasova A., Yashkina E., Ignatov M., Vorobyeva N., Zyuzikov N., et al. Early and Late Effects of Low-Dose X-ray Exposure in Human Fibroblasts: DNA Repair Foci, Proliferation, Autophagy, and Senescence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25:15:8253. doi: 10.3390/ijms25158253.
6. Osipov A.A., Chigasova A.K., Yashkina E.I., Ignatov M.A., Vorobyeva N.Y., Osipov A.N. Link Between Cellular Senescence and Changes in The Number and Size of Phosphorylated Histone H2ax Foci in Irradiated Human Fibroblasts. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69:3:13-8. doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-3-13-18.
7. Babayan N.S., Guryev D.V., Vorobyeva N.Y., Grigoryan B.A., Tadevosyan G.L., Apresyan L.S., et al. Colony-Forming Ability and Residual Foci of DNA Repair Proteins in Human Lung Fibroblasts Irradiated with Subpicosecond Beams of Accelerated Electrons. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172:1:22-5. doi: 10.1007/s10517-021-05323-z.
8. Van Oorschot B., Oei A.L., Nuijens A.C., Rodermond H., Hoebe R., Stap J., et al. Decay of Gamma-H2AX Foci Correlates with Potentially Lethal Damage Repair and P53 Status in Human Colorectal Carcinoma Cells. *Cell Mol Biol Lett*. 2014;19:1:37-51. doi: 10.2478/s11658-013-0113-0.
9. Sorokin M., Kholodenko R., Grekhova A., Suntsova M., Pustovalova M., Vorobyeva N., et al. Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors May be Linked with the Decreased sensitivity to X-ray Irradiation. *Oncotarget*. 2017;9:4:5111-24. doi: 10.18632/oncotarget.23700.
10. Olive P.L. Retention of γ H2AX Foci as an Indication of Lethal DNA Damage. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;101:1:18-23. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.055.
11. Saito K., McGehee K., Norikane Y. Size-Controlled Synthesis of Cyclodextrin-Capped Gold Nanoparticles for Molecular Recognition Using Surface-Enhanced Raman Scattering. *Nanoscale Advances*. 2021;3:11:3272-8. doi: 10.1039/d1na00125f.
12. Paramelle D., Sadovoy A., Gorelik S., Free P., Hobley J., Fernig D.G. A Rapid Method to Estimate the Concentration of Citrate Capped Silver Nanoparticles from UV-Visible Light Spectra. *The Analyst*. 2014;139:19:4855-4861. doi: 10.1039/c4an00978a.
13. Haiss W., Thanh N.T.K., Aveyard J., Fernig D.G. Determination of Size and Concentration of Gold Nanoparticles from UV-Vis Spectra. *Analytical Chemistry*. 2007;79:11:4215-21. doi: 10.1021/ac0702084.
14. Mirzayans R., Andrais B., Scott A., Wang Y.W., Weiss R.H., Murray D. Spontaneous Gamma2ax Foci in Human Solid Tumor-Derived Cell Lines in Relation to p21WAF1 and WIP1 Expression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16:5:11609-28. doi: 10.3390/ijms160511609.
15. Merkhery Y., Kontareva E., Bogdan E., Achkasov K., Maximova K., Grolman J.M., et al. Encapsulation and Adhesion of Nanoparticles as a Potential Biomarker for TNBC Cells Metastatic Propensity. *Sci Rep*. 2023;13:1:12289. doi: 10.1038/s41598-023-33540-1.
16. Thompson E.A., Graham E., MacNeill C.M., Young M., Donati G., Wailes E.M., et al. Differential Response of MCF7, MDA-MB-231, and MCF 10A Cells to Hyperthermia, Silver Nanoparticles and Silver Nanoparticle-Induced Photothermal Therapy. *International Journal of Hyperthermia*. 2014;30:5:312-23. doi: 10.3109/02656736.2014.936051.
17. Nosrati H., Salehiabar M., Charmi J., Yaray K., Ghaffarlou M., Balcioglu E., et al. Enhanced in Vivo Radiotherapy of Breast Cancer Using Gadolinium Oxide and Gold Hybrid Nanoparticles. *ACS Applied Bio Materials*. 2023;6:2:784-92. doi: 10.1021/acsabm.2c00965.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Радиобиологические исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-45-20002, <https://rscf.ru/project/24-45-20002/>). Синтез и характеристика наночастиц выполнены в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 1024011000011-7-1.4.2;3.5.2 Конъюгаты борсодержащих квантовых точек с биовекторами для диагностики и бор-нейтронозахватной терапии поверхностных злокачественных опухолей (FEEM-2024-0011)).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. Принята к публикации: 25.01.2025.

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

Financing. Radiobiological research was carried out with the support of the Russian Science Foundation (project No. 24-45-20002, <https://rscf.ru/project/24-45-20002/>). The synthesis and characterization of nanoparticles were performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 1024011000011-7-1.4.2;3.5.2 Conjugates of boron-containing quantum dots with biovectors for the diagnosis and boron-neutron capture therapy of superficial malignant tumors (FEEM-2024-0011)).

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

Article received: 20.12.2024. Accepted for publication: 25.01.2025.

П.С. Микляев^{1,2}, Т.Б. Петрова³, П.А. Сидякин⁴, А.М. Маренный², Р.А. Текеев⁵,
А.А. Цапалов⁶, Д.В. Щитов⁴, Д.Н. Цебро⁴, М.А. Мурзабеков⁴, Л.Э. Карл², С.Г. Гаврильев¹

ФОРМИРОВАНИЕ РАДОНОВОЙ ОБСТАНОВКИ В ЗДАНИЯХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ г. ЛЕРМОНТОВА

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

² Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены ФМБА России, Москва

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

⁴ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь

⁵ Центр гигиены и эпидемиологии № 101 г. Лермонтова, Лермонтов

⁶ НПП «Доза», Зеленоград, Москва

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

РЕФЕРАТ

Цель: определение содержания радона в воздухе зданий образовательных учреждений г. Лермонтова в долгосрочном режиме для оценки дозы облучения за счет радона, а также выявления закономерностей формирования повышенных уровней радона в помещениях.

Материал и методы: Проведение измерений объемной активности (ОА) радона в холодный и теплый сезоны трековым методом с применением комплекта аппаратуры «ТРЭК-РЭИ_1М» и определением эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона ($F=0,5$), удельной активности естественных радионуклидов в строительных материалах и грунтах с применением сцинтилляционного гамма-спектрометра «Прогресс-2000» на основе детектора NaI(Tl), плотности потока радона (ППР) на участках, прилегающих к зданиям, используя комплекс «Камера-01», а также проведение непрерывных измерений (мониторинга) ОА радона в помещениях с помощью радоновых мониторов Radon Eye и Radex MR107. Всего обследовано 19 зданий 1950–1980-х гг. постройки.

Результаты: Установлено, что территория характеризуется высокой потенциальной радоноопасностью, по всем исследованным объектам среднее значение удельной активности радия-226 в грунте составило 103 Бк/кг (от 45 до 230 Бк/кг), среднее значение ППР – 263 мБк/(м²с) (от 31 до 2730 мБк/(м²с)). Значения ЭРОА радона в помещениях 1 этажей зданий образовательных учреждений колебались от 12 до 1347 Бк/м³. Превышения нормативного уровня ЭРОА радона были обнаружены во всех обследованных зданиях, кроме детского сада, построенного в 2015 г. с соблюдением требований противорадоновой защиты при проектировании. Изучение поведения ЭРОА радона в помещениях зданий не выявило четких сезонных закономерностей, а также существенного снижения содержания радона на верхних этажах зданий, что, по-видимому, объясняется интенсивным перемешиванием воздуха между этажами. Основным источником радона в зданиях является его выделение из грунтов. Поступление радона в здания обусловлено преимущественно конвективным переносом радона через негерметичные врезки коммуникаций и другие дефекты в подземных ограждающих конструкциях. Обращает на себя внимание неэффективность радонозащитных мероприятий во всех зданиях, где они когда-либо проводились. Это объясняется неэффективным распределением ответственности, а также применением весьма устаревших технологий только пассивной защиты и отсутствием необходимого опыта у строительных организаций, выполняющих подобного рода работы.

Ключевые слова: ЭРОА радона, оценка доз, плотность потока радона, удельная активность радия, радоновый мониторинг, г. Лермонтов

Для цитирования: Микляев П.С., Петрова Т.Б., Сидякин П.А., Маренный А.М., Текеев Р.А., Цапалов А.А., Щитов Д.В., Цебро Д.Н., Мурзабеков М.А., Карл Л.Э., Гаврильев С.Г. Формирование радоновой обстановки в зданиях образовательных учреждений г. Лермонтова // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 40–48. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-40-48

P.S. Miklyaev^{1,2}, T.B. Petrova³, P.A. Sidiyakin⁴, A.M. Marennyy², R.A. Tekeev⁵,
A.A. Tsapalov⁶, D.V. Shchitov⁴, D.N. Tsebro⁴, M.A. Murzabekov⁴, L.E. Karl², S.G. Gavriliev¹

Formation of Radon Situation in Buildings of Educational Institutions of Lermontov Town

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

² 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

⁵ Center of Hygiene and Epidemiology № 101, Lermontov, Russia

⁶ Scientific Production Company «Doza», Zelenograd, Moscow, Russia

Contact person: V.A. Manukova, e-mail: mmmvvvaa@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To determine the levels of indoor radon EEC of educational institutions in Lermontov city, to estimate the doses due to radon, to establish the causes of increased radon activity concentration in the indoor air and the patterns of its change.

Material and methods: measurements of radon EEC in cold and warm seasons were performed using the SSNTD (TRACK-REI 1M equipment), the content of natural radionuclides in building materials and soils using the Progress-2000 scintillation gamma spectrometer based on NaI(Tl) detector, the radon exhalation rate, using the Camera-01 charcoal complex, and radon continuous monitoring was carried out with the Radon Eye and Radex MR107. A total of 19 buildings were surveyed.

Results: It was found that the territory is characterized by a high geogenic radon, the average radium-226 content is 103 Bq/kg (range from 45 to 230 Bq/kg), the average value of radon exhalation is 263 mBq/(m²s) (range from 31 to 2730 mBq/(m²s)). The indoor radon EEC values of the 1st floors of educational institutions ranged from 12 to 1347 Bq/m³. Exceeding the permissible levels was found in all surveyed buildings, except for one kindergarten, where basement reliably protect against radon entering buildings. There are no clear seasonal patterns in the distribution of indoor radon, as well as a significant decrease in radon concentrations on the upper floors of buildings, which is apparently explained by intense convective mixing of air between floors. The main source of radon in buildings is its release from the soil. The entry of radon into buildings is caused by the convective transfer of radon through leaky tie-ins of communications and other defects in basement. The ineffectiveness of the radon mitigation measures is highlighted in all buildings where they were carried out. This is due to the inefficient allocation of responsibilities and the lack of competence and experience of the construction organisations carrying out this work.

Keywords: EEC, dose assessment, radon exhalation rate, soil radium content, radon monitoring, Lermontov city

For citation: Miklyaev PS, Petrova TB, Sidiyakin PA, Marennyy AM, Tekееv RA, Tsapalov AA, Shchitov DV, Tsebro DN, Murzabekov MA, Karl LE, Gavriliev SG. Formation of Radon Situation in Buildings of Educational Institutions of Lermontov Town. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):40–48. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-40-48

Введение

Известно, что наибольшую дозу облучения населения получает за счет природных источников ионизирующих излучений, из них наиболее значимый вклад дает радиоактивный газ радон. Облучение радоном считается второй после курения причиной заболевания раком легких [1]. Согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) максимальная среднегодовая объемная активность радона в жилых помещениях не должна превышать 300 Бк/м³ [2]. В Российской Федерации нормируется не ОА, а эквивалентная равновесная объемная активность (ЭРОА) радона в воздухе помещений, которая не должна превышать 100 Бк/м³ для вновь построенных жилых и общественных зданий, и 200 Бк/м³ для эксплуатируемых зданий, согласно НРБ-99/2009.

Основным источником радона в помещениях считается его поступление из грунтов под зданием [3]. Поступление радона в здания происходит за счет диффузионно-конвективного переноса радона. Однако повышенные концентрации радона в эксплуатируемых зданиях формируются, как правило, за счет конвективных потоков воздуха, обусловленных градиентом давления, который зависит от перепадов температуры, скорости ветра и других факторов [4–6]. Основные пути переноса – трещины и неплотности в строительных конструкциях, незагерметизированные стыки, каналы коммуникаций и т.п. Вторичными источниками радона в помещениях являются строительные материалы с повышенным содержанием радия, а также водоснабжение, в случаях повышенного содержания радона в воде, особенно при использовании частных скважин и колодцев [3, 6].

Баланс ОА радона в помещениях обусловлен совокупным влиянием двух конкурирующих факторов – интенсивности вентиляции (или кратности воздухообмена) и скорости поступления радона в помещения из разных источников [3]. В работе [6] указывается на четкую зависимость уровней радона в помещениях от содержания радона в геологической среде, интенсивности его выделения из грунтов, а также от климатических/метеорологических условий. Температура воздуха, осадки, скорость ветра, влажность почвы приводят к временной изменчивости концентрации радона в помещениях в диапазоне от часа до сезона. Кроме того, важнейшими факторами, определяющими концентрации радона в помещениях, являются характеристики жилья, такие как уровень пола, год постройки, строительные материалы и тип здания. Наконец, в качестве менее значимых факторов рассматриваются расположение зданий на склонах,

что определяет повышенную площадь контакта здания с грунтом, а также тектонические разломы, как причина локального увеличения содержания радона в геологической среде и в зданиях.

Интенсивность выделения радона из грунтов характеризуется плотностью потока радона (ППР) с поверхности грунта. Для различных территорий значения ППР варьируются от нескольких единиц до сотен мБк/(м²с), иногда до тысяч мБк/(м²с) на локальных участках [4]. При этом ППР из материалов ограждающих конструкций, как правило, имеют весьма низкие значения, редко превышающие 5 мБк/(м²с) даже при значимых концентрациях радия-226 [3, 5]. ППР с поверхности строительных конструкций не нормируется. В то же время, для участков, предназначенных под строительство жилых или общественных зданий, значения ППР с поверхности грунта, согласно ОСПОРБ-99/2010, не должны превышать 80 мБк/(м²с), в противном случае в проекте должны быть предусмотрены мероприятия по защите от радона.

Основным фактором облучения населения Ставропольского края являются природные источники ионизирующих излучений, при этом все радоноопасные участки края находятся в курортном регионе Кавказских минеральных вод (КМВ) [7]. Это связано с высокой радиоактивностью горных пород, слагающих территорию, системой глубинных разломов, разгрузкой радоновых вод. Повышенная радиоактивность геологической среды обуславливает экстремально высокие концентрации радона в домах городов и поселков, таких как Лермонтов, Пятигорск, Иноземцево [8]. КМВ является территорией с повышенными дозами облучения населения (более 5 мЗв/год), причем на долю радона приходится существенно больше половины вклада в формирование эффективной дозы облучения населения в регионе [8].

Город Лермонтов располагается в центре КМВ и является одним из самых молодых городов Ставропольского края. Город расположен в нижней части западного склона горы Бештау, в недрах которой в период с 1950-х по 1980-е гг. функционировал урановый рудник №1 Лермонтовского горно-химического рудоуправления, организованного в 1949 г. [9]. Бештаугорский горный массив сложен щелочными породами гранитного состава, близкого к трахитам, получившими название «бештауниты», для которых характерны повышенные концентрации природных радионуклидов [10]. На территории города верхняя часть геологического разреза, являющаяся основанием зданий, представлена толщей рыхлых склоновых отложений (дресвой и суглинком с обломками бештаунита), а также глинами майкопской серии, харак-

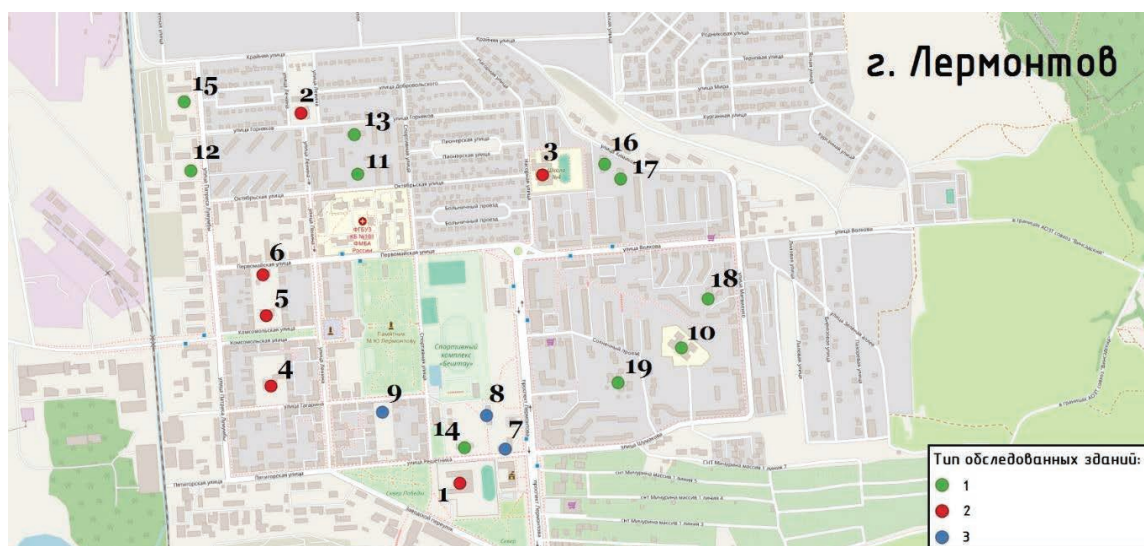


Рис. 1. Расположение зданий образовательных учреждений на карте г. Лермонтова
(1 – детские сады, 2 – школы, 3 – внешкольные образовательные учреждения)

Fig. 1. Location of educational institutions on the map of Lermontov (1 – kindergartens, 2 – schools, 3 – extracurricular educational institutions)

теризующихся повышенным содержанием радия-226. В связи с повышенным содержанием радионуклидов в грунтах, в городе отмечается весьма непростая радиационная обстановка, в первую очередь, связанная с высокими концентрациями радона в помещениях зданий [9].

Цель данной работы – определение уровней объемной активности радона в воздухе помещений образовательных учреждений г. Лермонтова. На основании полученных результатов установить причины повышенной ЭРОА радона в воздухе помещений и закономерности ее формирования, а также оценить эффективные дозы обучающихся и педагогов за счет облучения радоном в помещениях образовательных учреждений.

Материал и методы

На рис. 1 показано расположение зданий образовательных учреждений на карте г. Лермонтова, в которых проводились радиационно-экологические исследования.

В процессе исследований были обобщены и уточнены результаты изучения радиационных характеристик зданий, выполненные с 2016 по 2024 гг. В г. Лермонтове на момент проведения исследований эксплуатировалось 19 зданий образовательных учреждений, все они были обследованы. На первом этапе была проведена оценка ЭРОА радона в помещениях исследуемых зданий на основе длительного мониторинга ОА радона интегральным трековым методом¹ с применением комплекта аппаратуры ТРЭК-РЭИ-1М на основе твердотельных трековых детекторов (LR 115–2)². Обработка результатов проводилась в соответствии с методическими документами³. Для преобразования измеренной ОА в единицы ЭРОА радона принимался фактор равновесия $F=0,5$.

¹ МВИ 2.6.1.003–99. «Радон. Измерение объемной активности интегральным трековым методом в производственных, жилых и общественных помещениях»;

МИ «Радон. Измерение объемной активности в воздухе помещений интегральным трековым методом». Свидетельство об аттестации № 40090.2И385 от 16.07.2012.

² Комплект аппаратуры для измерений средней объемной активности радона в воздухе трековым методом «ТРЕК-РЭИ-1М». Руководство по эксплуатации. ШТКД.1.297.001 РЭ. Зарегистрирован в реестре средств измерений под № 59297

³ МУ 2.6.1.037–2015. Определение среднегодовых значений ЭРОА изотопов радона в воздухе помещений по результатам измерений разной длительности.

Измерения дублировались в теплый и холодный сезоны года. Холодный сезон соответствует отопительному периоду. Время экспозиции трековых детекторов составляло от 3 до 6 месяцев. В табл. 1 приведена общая информация об интегральных измерениях содержания радона, выполненных в зданиях образовательных учреждений г. Лермонтова.

Таблица 1

Общая информация о проведенных измерениях
General information about the measurements performed

Вид обследованных учреждений	Число обследованных зданий	Число измерений
Детские сады	10	1103
Средние школы	6	668
Внешкольные образовательные учреждения	3	271
Всего	19	2042

Всего было выполнено 2042 измерения. В каждом здании было проведено в среднем 113 измерений. Среди обследованных зданий преобладают 2–3-этажные здания, преимущественно из кирпича, 1950–1980-х гг. постройки. Подвалами оборудовано 65 % зданий. В подвалах и на цокольных этажах было выполнено 309 измерений (около 15 %).

На втором этапе в зданиях, где среднегодовое значение ЭРОА радона превышало уровень 200 Бк/м³, выполнялись углубленные исследования, в соответствии с разработанной методикой⁴, включающие измерения ОА радона в режиме непрерывного мониторинга с помощью мониторов радона Radon Eye Plus и Radex MR107. Периодичность регистрации усредненных данных для мониторов Radon Eye составлял 1 час и 4 часа у Radex MR107. Радон-мониторы располагались во всех основных помещениях зданий на высоте 0,5–2 м от пола. Продолжительность непрерывных измерений составляла от 3 до 10 сут, обычно в условиях естественной вентиляции. Также была определена объемная активность радона в водопроводной воде с помощью оборудования, входящего в измерительный комплекс «Камера-01».

⁴ МУ 2.6.5.062-2017. Углубленное обследование объектов с высокими уровнями содержания радона в помещениях.

На третьем этапе проводились исследования потенциальной радоноопасности территорий, прилегающих к исследуемым зданиям. С этой целью проводились измерения параметров, прямо или косвенно характеризующих выделение радона из геологической среды: ППР с поверхности грунта, удельная активность естественных радионуклидов в грунтах и мощность AMBIENTного эквивалента дозы (МАЭД) гамма-излучения. Измерения ППР выполнялись методом открытой камеры с активированным углем, применялся измерительный комплекс «Камера-01». Время экспонирования накопительных камер составляло 3–5 ч. Расширенная неопределенность результата измерений (2σ) составляет 20–40 %. Было выполнено в среднем по 10–12 измерений ППР на территории каждого детского сада и по 20–35 измерений на территории каждой школы. Всего выполнено более 200 измерений ППР. Измерения МАЭД внешнего гамма-излучения на открытой местности (территории) выполнялись на высоте около 1 м над землей в местах отбора проб и установки накопительных камер. Измерения МАЭД в помещениях выполнялись в центре на высоте около 1 м и по четырем углам. Неопределенность измерения не превышала 10 %.

На каждом участке отбиралось не менее 5 проб грунта, а также пробы строительных материалов. Пробы грунта и строительных материалов объемом не менее 1 л, отбирались в полиэтиленовые пакеты и снабжались этикетками. Измерения удельной активности радионуклидов проводились на стационарном гамма-спектрометрическом комплексе «Прогресс» на основе сцинтилляционного детектора NaI(Tl) 63×63 мм. Измерения удельной активности радия проводились по гамма-излучению дочерних продуктов распада радона без выдерживания проб в герметичном состоянии, то есть при отсутствии радиоактивного равновесия между радием и радоном, что могло несколько занижать результат (не более чем на 10–20 %).

Результаты и обсуждение

Оценка потенциальной радоноопасности территории

Результаты измерений удельной активности радионуклидов в грунтах г. Лермонтова представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, во всех пробах зарегистрированы высокие значения удельной активности радия-226, что предполагает высокую степень потенциальной радоноопасности участков. Среднее значение удельной активности радия-226 в исследуемых почвах и горных породах составило 103 Бк/кг, медиана – 79 Бк/кг, диапазон колебаний от 45 до 208 Бк/кг. Среднее содержание радия-226 в пробах грунта в несколько раз превышает среднемировой показатель, составляющий 39,2 Бк/кг, и в целом соответствует верхнему диапазону значений, характерных для кислых магматических пород [11]. Во всех пробах удельная активность радия-226 превышает условное граничное значение 40 Бк/кг [4] при превышении которого ППР на участке с большой вероятностью может превышать уровень, установленный ОСПОРБ-99/2010.

Среднее значение плотности потока радона с поверхности грунта на всех обследованных территориях превышало допустимый уровень для жилых и общественных зданий (80 мБк/(м²с)). В некоторых случаях зафиксировано превышение допустимого уровня в 3–5 раз. Обобщение данных по всем обследованным объектам показывает среднее значение ППР, равное

Таблица 2

Удельная активность естественных радионуклидов в пробах грунта

Specific activity of natural radionuclides in soil samples

№ п/п	Удельная активность радионуклидов в грунтах (почвах), Бк/кг			Тип пробы
	²²⁶ Ra ± Δ	²³² Th ± Δ	⁴⁰ K ± Δ	
1	182 ± 34	60 ± 15	1066 ± 180	глины мергелистые серо-бурые
2	57 ± 10	88 ± 10	745 ± 81	почва влажная черная
3	62 ± 18	104 ± 23	790 ± 136	почва черная с гравием
4	156 ± 32	251 ± 42	1586 ± 393	почва очень рыхлая влажная
5	160 ± 34	169 ± 23	1221 ± 190	почва рыхлая влажная
6	120 ± 24	132 ± 17	1134 ± 150	глина
7	151 ± 24	196 ± 20	1231 ± 140	обломки бештаунита
8	63 ± 15	26 ± 6	621 ± 137	почва черная влажная
9	94 ± 24	184 ± 34	1149 ± 318	почва с бештаунитом
10	64 ± 18	161 ± 28	1054 ± 267	почва черная с бештаунитом
11	46 ± 12	62 ± 15	504 ± 158	почва, деловый без включений
12	137 ± 34	160 ± 37	1222 ± 384	почва с бештаунитом
13	61 ± 18	91 ± 22	888 ± 261	почва черная
14	208 ± 37	243 ± 41	786 ± 253	грунт в подножие отвала
15	45 ± 9	43 ± 8	470 ± 90	техногенная почва
16	62 ± 13	65 ± 10	643 ± 128	глина, обл. бештаунита
17	45 ± 8	30 ± 6	530 ± 91	почва без включений
18	150 ± 30	182 ± 40	1280 ± 169	Почва с обл. бештаунита

263 мБк/(м²с), что более чем в 3 раза превышает уровень, установленный ОСПОРБ-99/2010, и более чем в 15 раз выше среднемирового значения [12]. Среднее геометрическое значение ППР составило 189 мБк/(м²с), медиана – 187 мБк/(м²с), диапазон колебаний – 31–2730 мБк/(м²с). Учитывая, что исследования проводились только при благоприятных условиях (в теплый период в сухую погоду), полученные результаты можно считать достоверными.

В табл. 3 в качестве примера представлены значения радиационных параметров на территориях, прилегающих к некоторым из обследованных зданий, а также средние значения ЭРОА на первых этажах этих зданий. В качестве примера выбраны одна из школ, два детских сада и одно внешкольное учреждение. Радоновая обстановка в школе, детском саду Б и внешкольном учреждении, представленных в таблице, является типичной для зданий образовательных учреждений г. Лермонтова. Детский сад А отличается от остальных обследованных зданий низким содержанием радона в помещениях. Этот детский сад был построен в 2015 г. с учетом всех требований к проектированию и строительству зданий на радоноопасных территориях. Фундамент здания представляет собой единый монолитный железобетонный короб, предотвращающий поступление радона из грунтов в подвальные помещения. Это единственное из обследованных зданий, где уровни ЭРОА радона во всех помещениях в полной мере соответствуют требованиям НРБ-99/2009.

Полученные результаты свидетельствуют о весьма высокой степени потенциальной радоноопасности территории, а, следовательно, высоком уровне выделения радона из грунтов основания в здания. Принимая во

Таблица 3

Средние значения и диапазоны МАЭД гамма-излучения, удельной активности радия-226 и ППР на территориях, прилегающих к зданиям некоторых образовательных учреждений г. Лермонтова, а также средние значения ЭРОА радона на первых этажах

Values of the ambient dose equivalent rate of gamma radiation, specific activity of radium-226 and RFD (radon flux density) in the areas adjacent to some educational institutions in Lermontov, as well as average values of radon EEC on the first floors

Учебное заведение, Год постройки	МАЭД территории, мкЗв/ч	Удельная активность радия-226 в грунте, Бк/кг	ППР, мБк/(м ² с)	ЭРОА ср.год., Бк/м ³
Школа, 1971	0,19 0,15–0,22	128 74–176	258 51–2730	463
Детский сад А, 2015	0,19 0,12–0,24	80 55–114	152 94–520	43,5
Детский сад Б, 1977	0,18 0,14–0,22	65 50–98	207 97–725	456
Внешкольное образовательное учреждение, 1957	0,20 0,15–0,23	85 68–102	277 66–586	250

внимание высокие концентрации радия-226 в грунтах, большинство значений ППР, зарегистрированных на исследуемой территории, скорее всего, обусловлены выносом радона непосредственно из приповерхностного слоя грунта. Вместе с тем, на западном склоне горы Бештау ранее была выявлена мощная радоновая аномалия, связанная с конвективным переносом радона в зоне разлома [13], в этой связи можно предположить, что отдельные наиболее высокие значения ППР, зарегистрированные в г. Лермонтове, возможно, могут быть связаны с зонами повышенной трещиноватости горных пород. Высокая потенциальная радоноопасность территории обуславливает повышенные уровни радона в помещениях зданий.

Результаты определения ЭРОА радона в зданиях

Обработка результатов проведенных интегральных измерений показывает, что во всех обследованных зданиях, кроме упомянутого выше детского сада А, значения ЭРОА радона в тех или иных помещениях превышают уровень, установленный НРБ-99/2009 для эксплуатируемых зданий. В табл. 4 представлены полученные значения ЭРОА радона в четырех описанных выше зданиях в разные сезоны года.

Как видно из табл. 4, полученные результаты не позволяют установить четкой закономерности в сезонных колебаниях ЭРОА радона. Например, в школе значения ЭРОА в подвале и на 1 этаже летом выше, чем зимой, что не согласуется с общепринятыми представлениями

о сезонных колебаниях радона в помещениях. На наш взгляд, это обусловлено различной эксплуатацией образовательных учреждений в холодный и теплый периоды года. В холодный период года школы работают в штатном режиме и помещения регулярно проветриваются. В то время как летом в школах трехмесячные каникулы, окна и двери, как правило, закрыты. Такое ограничение вентиляции может приводить к накоплению радона в помещениях.

Также из табл. 4 видно, что весьма высокие значения ЭРОА радона наблюдаются не только на 1-ом, но и на более высоких этажах, что характерно для большинства обследованных зданий. Результаты исследований показывают, что строительные материалы и водопроводная вода не могут быть источниками повышенного радона в зданиях г. Лермонтова, т.к. концентрация радия-226 в строительных материалах составляет 20–50 Бк/кг, редко достигая значения 70 Бк/кг, а содержание радона в водопроводной воде не превышает 0,3–0,7 Бк/л, что существенно ниже уровня вмешательства, равного 60 Бк/л. Таким образом, причиной формирования повышенных концентраций радона на 2 и 3-ем этажах является перенос воздушных масс за счет перепада давления и разности температуры воздуха между разными зонами и этажами здания, возникающими вследствие естественного воздухообмена из-за стек-эффекта, неравномерной инсоляции и ветрового напора, что подтверждается результатами исследования динамики радона в зданиях, которые описаны подробнее ниже. Как показали наши предыдущие исследования, в зданиях малой этажности конвективная циркуляция воздуха может приводить к существенному росту содержания радона в помещениях [14]. Интересно также, что в детском саду Б содержание радона в подвале существенно ниже, чем на 1 и 2 этажах, что, скорее всего, связано тем, что подвал, имеющий достаточно надежные бетонные ограждающие конструкции, сооружен не под всем зданием, а только в его центральной части, в результате, радон поступает в помещения 1-го этажа напрямую из грунта, минуя подвал.

Оценка доз облучения радоном в зданиях образовательных учреждений

Для оценки индивидуальной годовой эффективной дозы за счет радона в воздухе помещений образовательных учреждений г. Лермонтова, использовались следующие исходные данные: время нахождения в помещениях образовательных учреждений – 1000 ч в год, из них 650 ч в холодный (отопительный) период, и 350 ч – в теплый период года. Эффективная доза определялась на основании рекомендаций, представленных в [12, 15] по следующей формуле:

Таблица 4

Значения ЭРОА радона в помещениях образовательных учреждений г. Лермонтова на разных этажах в разные сезоны года (вверху – среднее значение, внизу – диапазон)
Radon EEC values in the premises of educational institutions in Lermontov on different floors in different seasons of the year (top – average value, bottom – range)

Учебное заведение, год постройки	ЭРОА радона, Бк/м ³							
	Подвал		1 этаж		2 этаж		3 этаж	
	Зима	Лето	Зима	Лето	Зима	Лето	Зима	Лето
Школа, 1971	377 137–864	800 631–1200	333 43–850	593 123–951	200 56–606	30 130–221	261 42–358	209 45–873
Детский сад А, 2015	58 16–120	50 28–81	42 12–85	45 28–60	45 12–68	46 31–70	–	–
Детский сад Б, 1977	12 4–28	140 104–199	462 13–1117	450 194–1347	339 187–660	238 71–178	–	–
Внешкольное учреждение, 1957	–	–	365 102–732	134 16–504	310 213–408	76 45–113	–	–

Примечание: «Зима» соответствует отопительному периоду, «Лето» – остальная часть года

$$E_{\text{вн.Рп}} = 9,0 \cdot 10^{-6} \cdot 650 \cdot \bar{A}_{\text{экв ОП}} + 9,0 \cdot 10^{-6} \cdot 350 \cdot \bar{A}_{\text{экв ТП}} \quad (1)$$

где: $9,0 \cdot 10^{-6}$ мЗв/(ч·Бк/м³) – дозовый коэффициент, указанный в докладе НКДАР ООН за 2000 г. [12] и применяемый в отечественных нормативных документах [15]; $\bar{A}_{\text{экв ОП}}$ – среднее значение ЭРОА радона в воздухе помещений образовательных учреждений в холодный (отопительный) период года; $\bar{A}_{\text{экв ТП}}$ – среднее значение ЭРОА радона в воздухе помещений образовательных учреждений г. Лермонтова в теплый период года.

В результате проведения расчетов по формуле (1) с учетом данных, представленных в табл. 4, для каждого обследованного здания получены значения индивидуальной годовой эффективной дозы, представленные в табл. 5.

Таблица 5

Средние значения и диапазон индивидуальной годовой эффективной дозы облучения за счет радона в образовательных учреждениях г. Лермонтова

Average values and range of individual annual effective dose of radiation due to radon in educational institutions in Lermontov

Учебное заведение, год постройки	Значения индивидуальной годовой эффективной дозы, мЗв/год			
	Подвал*	1 этаж	2 этаж	3 этаж
Школа, 1971	2,73 1,79–8,83	3,82 0,64–7,98	1,58 0,43–4,25	2,18 0,39–4,85
Детский сад А, 2015	0,50 0,18–0,95	0,39 0,16–0,69	0,41 0,17–0,62	–
Детский сад Б, 1977	0,51 0,35–0,78	4,10 0,67–10,78	2,73 1,31–4,22	–
Внешкольное образовательное учреждение, 1957	–	1,30 0,70–6,85	2,04 1,39–2,75	–

Примечание: * Подвальные помещения не предназначены для пребывания обучающихся. Данные по подвальным помещениям представлены для сопоставления результатов с этажами, расположенными выше.

Годовые дозы облучения, представленные в табл. 5, как было указано выше, рассчитаны с учетом пребывания учащихся и педагогов в учебных заведениях в течение 1000 ч в год. Фактическое пребывание в помещениях учебных заведений может быть больше или меньше. Для оценки общей эффективной дозы, получаемой населением города за счет облучения радоном, необходимо учесть уровни облучения в жилых домах, что планируется выполнить в будущем.

Динамика ОА радона в помещениях

С целью выявления закономерностей формирования радонового режима зданий и уточнения основных путей поступления радона, были проведены исследования динамики ОА радона в помещениях в течение 3–10 сут. Измерения проводились во всех образовательных учреждениях г. Лермонтова, характеризующихся повышенными уровнями радона. На рис. 2–4 представлены графики колебаний ОА радона в воздухе помещений для трех упомянутых выше образовательных учреждений (за исключением детского сада А).

Измерения ОА радона в школе, представленные на рис. 2, проводились в период летних каникул, т.е. в теплый сезон. Как видно, ОА радона во многих помещениях существенно (в десятки раз) превышает нормативное значение. Во многих помещениях наблюдается хорошо выраженная суточная динамика ОА радона с максимумами в ночные часы и минимумами днем. Особенно высокие уровни радона, характеризующиеся четким и постоянным суточным ритмом зарегистрированы в подвале, в помещении щитовой, где максимальные значения ОА радона ночью превышали 10 тыс. Бк/м³, а днем происходило уменьшение ОА радона до значений, иногда близких к нормативным. Схожие по периоду суточные колебания ОА радона происходили в коридоре подвала, а также в помещениях первого этажа, но с существенно меньшей амплитудой и некоторой задержкой по времени. Следует особо отметить, что мониторинг радона проводился во внеучебное время, когда здание практически не эксплуатировалось, двери и окна были постоянно закрыты, вентиляционные системы отключены. Как показало детальное обследование, крайне высокие значения ОА радона в щитовой связаны с наличием негерметичной врезки подземных коммуникаций в данном помещении. Коммуникации проложены в подземных коллекторах, где радон накапливается в очень высоких концентрациях, по-видимому, близких к радиоактивному равновесию с радием-226, содержащимся в порах грунта. Недостаточная изоляция мест врезки коммуникаций приводит к поступлению радона из подземных коллекторов в подвальные помещения. Регулярность колебаний ОА радона в щитовой во внеучебное время объясняется, скорее всего, конвективным движением воздуха, обусловленным перепадом температуры внутри и снаружи здания (стек-эффектом). Ночью, когда температура снаружи снижается, более теплый воздух

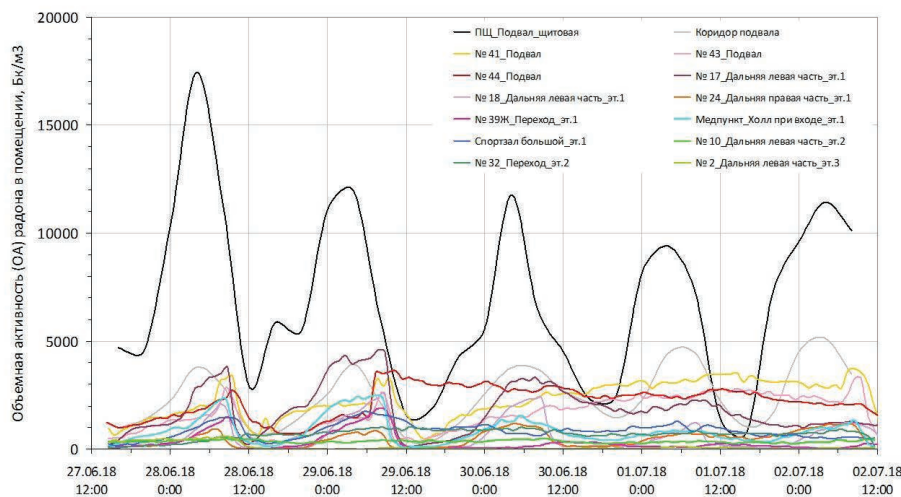


Рис. 2. Результаты непрерывных измерений ОА радона в помещениях школы

Fig. 2. Results of continuous measurements of indoor radon in the premises of school

внутри здания поднимается вверх, при этом на нижних этажах и в подвале создается область пониженного давления, плотный наружный воздух давит на оболочку здания, что приводит к затягиванию воздуха из подземных коллекторов и формированию повышенных концентраций радона в подвале. В дневное время стек-эффект отсутствует, но при этом усиливается перемещение (и перемешивание) воздуха между разными зонами и этажами здания вследствие проветривания, неравномерной инсоляции и ветрового напора. Последние два фактора работают и в закрытом здании, что приводит к снижению ОА радона днем. Проведенный мониторинг радона в разных помещениях школы показывает, что радон поступает из помещения щитовой на верхние этажи через один из центральных лестничных пролетов. Достаточно синхронные вариации ОА радона в помещениях разных корпусов и их частей, повторяющиеся с некоторой задержкой колебания радона в щитовой, свидетельствуют о значимом влиянии данного источника на поведение радона во всем здании.

На рис. 3 приведены результаты мониторинга ОА радона в помещениях детского сада Б.

Результаты непрерывных измерений ОА радона в детском саду Б вызывают интерес, поскольку для отдельных помещений зафиксированы резкие всплески ОА радона до аномально высоких значений. Всплески совпадают по времени с пробным запуском систем отопления в детском саду перед отопительным сезоном. Таким образом, повышение температуры внутри помещений в результате включения системы отопления приводит к существенному повышению ОА радона в от-

дельных помещениях, что, по-видимому, также связано с увеличением скорости переноса радона из геологической среды за счет влияния стек-эффекта. Регистрация подобных всплесков локально только в отдельных помещениях может свидетельствовать о плохой изоляции этих помещений от поступления радона из грунта (по сравнению с другими помещениями на 1-ом этаже), а также о слабом перемещении воздушных масс внутри здания в период наблюдения.

На рис. 4 представлены результаты непрерывного мониторинга радона в помещениях внешкольного образовательного учреждения. Результаты непрерывных измерений ОА радона в здании внешкольного образовательного учреждения также показывает наличие хорошо выраженного суточного ритма, причем схожие по характеру колебания ОА радона регистрируются практически во всех помещениях. Из рис. 4 видно, что в период с 6.00 – 9.00 утра в разных помещениях начинается снижение ОА радона, которое продолжается до 12.00. Интересно отметить, что в большинстве помещений содержание радона снижается ниже нормативного уровня. Начиная с 18.00 происходит увеличение ОА радона, которая к 21.00 в большинстве помещений достигает значений, существенно превышающих норматив. Зарегистрированные колебания ОА радона могут быть объяснены режимом регулярного проветривания здания (измерения проводились в сентябре во время штатного режима работы учреждения). Воздухообмен (проветривание) резко увеличивается в дневные часы, когда в здании присутствуют учащиеся. Вместе с тем, в формировании радонового режима здания определенную роль

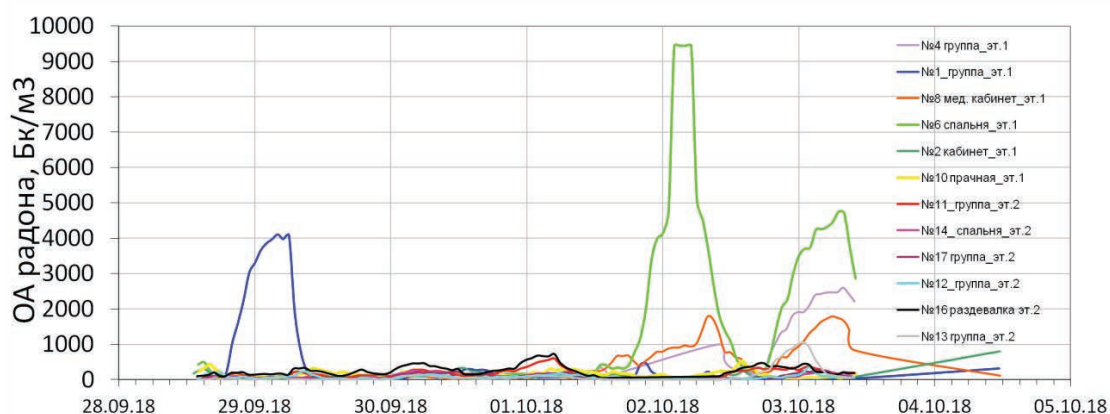


Рис. 3. Результаты непрерывных измерений ОА радона в помещениях детского сада Б

Fig. 3. Results of continuous measurements of indoor radon in the premises of kindergarten B

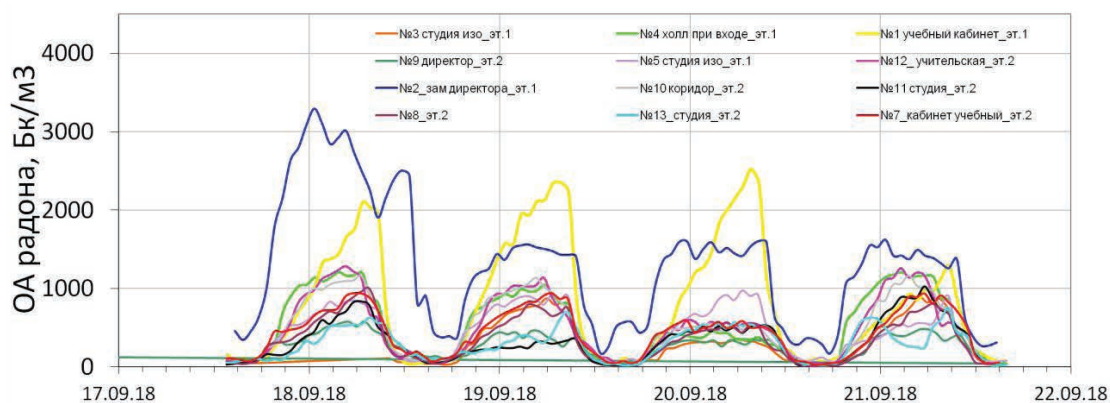


Рис. 4. Результаты непрерывных измерений ОА радона в помещениях внешкольного образовательного учреждения

Fig. 4. Results of continuous measurements of indoor radon in the premises of an extracurricular educational institution

может также играть стек-эффект, что подробно обсуждалось выше на примере школы (рис. 2). Об этом свидетельствуют, во-первых, почти синхронный рост ОА радона по вечерам на 1 и 2-ом этажах, что указывает на быстрое распространение радона из грунтов основания по всему зданию. Во-вторых, обращает на себя внимание схожесть характера суточных колебаний радона во внешнем помещении (рис. 4) и в подвальных помещениях школы (см. рис. 2), где регулярного проветривания не было и значительную роль стек-эффекта в формировании радоновой обстановки здания можно считать доказанной. Однако для более обоснованных выводов необходимо проведение дополнительных исследований.

Проведенные исследования показывают, что в зданиях образовательных учреждений г. Лермонтова сложилась сложная радиационная обстановка, обусловленная крайне высоким выделением радона из геологической среды и его распространением на верхние этажи зданий. Высокие значения ЭРОА радона, в некоторых помещениях временами превышающие допустимый уровень в десятки раз, требуют принятия срочных мер по снижению уровней радона до значений, удовлетворяющих требованиям НРБ-99/2009.

Оценка эффективности радонозащитных мероприятий

Проведенные исследования показали недостаточную эффективность проведенных ранее противорадоновых мероприятий во всех обследованных зданиях, где такие мероприятия когда-либо выполнялись. Противорадоновые мероприятия были выполнены в 5 из 19 обследованных зданий в период с 1998 по 2016 гг. Меры включали устройство бетонных стяжек, гидроизоляцию внешних стен, полов, примыканий, рабочих швов, мест ввода инженерных коммуникаций и т.п., в отдельном случае выполнялась организация принудительного вентилирования подвальных помещений.

Однако, как показали результаты наших измерений, все эти мероприятия не привели к существенному снижению уровней радона в зданиях. Так, во внешнем помещении, упомянутом выше, противорадоновые мероприятия выполнялись в 2011 г. в пяти наиболее проблемных помещениях на 1-ом этаже. Выполнялась изоляция полов мембраной из 2 слоев пленки ПВХ и битума, толщиной не менее 2 мм, с захлестом на вертикальные стены не менее чем на 30 см, а также герметизация специальными мастиками трещин, швов, стыков и узлов прохода инженерных коммуникаций через пол и стены. Однако, по результатам измерений в 2016–2018 гг., ЭРОА радона в здании существенно превышала допустимые уровни, в том числе, в помещениях, где проводились защитные мероприятия (табл. 4). Это связано с тем, что радонозащита выполнялась только в отдельных помещениях на основе устаревших пассивных технологий (герметизация щелей, изоляционные покрытия) эффективность которых составляет менее 50 % [16]. В то же время международный опыт показывает, что наиболее надежным и часто применяемым подходом для защиты зданий практически любого типа является принцип создания активной системы депрессии (АСД) в грунте или подпольном пространстве [16]. Кроме того, очевидно, что контроль эффективности противорадоновых мероприятий во всех 5 зданиях либо не проводился вовсе, либо был недостаточно надежным.

Анализ общей ситуации показывает, что в настоящее время решение проблемы повышенных уровней радона в зданиях образовательных учреждений возложено непосредственно на администрацию этих учреждений.

Дирекция детских садов и школ должна самостоятельно изыскать средства, объявить тендер и нанять строительную организацию. Однако у строительных организаций отсутствуют специалисты, навыки и опыт, необходимые для разработки проекта и осуществления противорадоновых мероприятий. Кроме того, на эти работы выделяется достаточно скромный бюджет в рамках возможностей образовательных учреждений. В итоге защитные мероприятия ограничиваются выполнением некоторого традиционного набора устаревших неэффективных мер пассивной защиты в отдельных проблемных помещениях, что в итоге не приводит, да и не может привести к снижению уровня радона в здании. На примере г. Лермонтова существующий подход продемонстрировал свою неэффективность. Очевидно, что для снижения содержания радона в зданиях (не только образовательных учреждений) необходим централизованный подход с привлечением соответствующих профильных специалистов, разбирающихся в особенностях формирования радоновой обстановки зданий, применением эффективных систем защиты от радона, а также выделением финансовых средств, достаточных для устройства надежной радонозащиты всего здания.

Заключение

В результате исследований была впервые проведена комплексная оценка средних по сезонам значений ЭРОА радона в помещениях зданий образовательных учреждений г. Лермонтова на основе длительного мониторинга с применением трекового метода, а также выполнен расчет эффективной дозы облучения, получаемой учащимися и педагогами за счет радона в период обучения. Во всех обследованных зданиях, кроме одного детского сада, зафиксированы существенные превышения допустимого уровня ЭРОА радона для жилых и общественных зданий (200 Бк/м^3). По результатам углубленного обследования зданий выяснено, что основным источником поступления радона в помещения является его выделение из грунтов основания и последующий перенос по всем этажам за счет конвекции. Подтверждена типичная временная закономерность поведения радона в зданиях, когда уровень радона существенно изменяется в течение суток от максимальных значений в ночные часы до минимальных значений в дневные часы.

Проведенные исследования выявили проблему неэффективности противорадоновых мероприятий, проводившихся в отдельных помещениях обследуемых зданий только на основе пассивной защиты. Показано, что данная проблема не может быть решена силами только администрации школ или муниципальных органов власти, а требует решения на федеральном уровне, например, в рамках национального плана действий по снижению облучения населения радоном, необходимость разработки которого давно назрела [17], но еще пока не осознана до конца лицами, принимающими решения. Кроме того, важным условием успеха является внедрение надежных современных методов радонозащиты с организацией надлежащего контроля их эффективности, включая разработку надежных методов тестирования зданий на основе рационального подхода [18], а не «мгновенных» (или «экспрессных») измерений, не обеспечивающих достоверность оценки.

Исследуемая территория является потенциально радоноопасной в связи с чем при проектировании и строительстве новых зданий на территории города необходимо в обязательном порядке предусматривать меры по противорадоновой защите зданий. В этой свя-

зи особую актуальность не только для г. Лермонтова, но и Кавказских Минеральных Вод в целом приобретает составление детальной карты потенциальной радоноопасности территории, на которой были бы показаны радоноопасные зоны, где необходимо при-

нимать превентивные меры радонозащиты при новом строительстве, а также, что не менее важно, выявлять существующие здания со сверхнормативным содержанием радона и неотложно проводить радонозащитные мероприятия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective / Ed. by 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., Zhuo W., Shannoun F., Janssens A. Radiological Protection against Radon Exposure. ICRP Publication 126. Ottawa, 2014. 43 p.
3. Крисюк Э.М. Радиационный фон помещений. М.: Энергоатомиздат, 1989. 118 с.
4. Маренный А.М., Цапалов А.А., Микляев П.С., Петрова Т.Б. Закономерности формирования радонового поля в геологической среде. М.: Перо, 2016. 394 с.
5. Гулабянц Л.А. Новый подход к решению проблемы защиты зданий от радона // Вестник МГСУ. 2011. №3-2. С.3-8.
6. Petermann E., Bossew P., Kemski J., Gruber V., Suhr N., Hoffmann B. Development of a High-Resolution Indoor Radon Map Using a new Machine Learning- Based Probabilistic Model and German Radon Survey Data // Environ. Health Perspect. 2024. V.132. No.9. P.97009. doi: 10.1289/EHP14171.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ставропольском крае в 2023 году: Государственный доклад. Ставрополь: Роспотребнадзор, 2023. 180 с.
8. Сидякин П.А., Янукийн Э.Г., Фоменко Н.А., Вахилевич Н.В. Формирование уровней облучения населения региона Кавказских Минеральных Вод за счет радиоактивности горных пород // Известия высших учебных заведений. Геология и разведка. 2016. №1. С.66-70.
9. Петоян И.М., Шандала Н.К., Титов А.В., Зиновьева Н.В. Заболеваемость взрослого населения, проживающего в районе «уранового наследия» в условиях воздействия радона // Гигиена и санитария. 2022. Т.101. №3. С.281-287.
10. Милановский Е.Е., Хаин В.Е. Геологическое строение Кавказа. М.: МГУ, 1963. 356 с.
11. IAEA. The Environmental Behaviour of Radium: Revised Edition. Technical Reports Series No.476. Vienna: IAEA, 2014.
12. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Unsear Report to the General Assembly VI. NY: UN, 2000. 654 p.
13. Микляев П.С., Петрова Т.Б., Клишин А.В., Маренный А.М., Текеев Р.А., Финьковская Н.С., Щитов Д.В., Сидякин П.А., Мурзабеков М.А., Цебро Д.Н. Радиационная обстановка в районе горного массива Бештау // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2024. Т.33. №2. С. 65-78.
14. Микляев П.С., Петрова Т.Б. Вариации объемной активности радона в традиционных деревенских домах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. №1. С. 89-98. doi: 10.31857/S0869803120010117.
15. Стамат И.П., Барковский А.Н., Крисюк Э.М. и др. Оценка индивидуальных эффективных доз облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения: Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. 22 с.
16. Khan S.M., James G., Krewski D.R. Radon Interventions Around the Globe. A Systematic Review // Heliyon. 2019. No.5 P.e01737. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01737.
17. Цапалов А.А., Микляев П.С., Петрова Т.Б., Кувшинников С.И. Кризис регулирования радона в России: масштаб проблемы и предложения по исправлению // АНРИ. 2024. Т.1. №116. С.3-29. doi:10.37414/2075-1338-2024-116-1-3-29.
18. Цапалов А.А., Киселев С.М., Ковлер К.Л., Микляев П.С., Петрова Т.Б., Жуковский М.В., Ярмошенко И.В., Маренный А.М., Тутельян О.Е., Кувшинников С.И. Стандартизация контроля радона в зданиях на основе рационального критерия оценки соответствия // Радиационная гигиена. 2023. Т.16. №4. С.84-104. doi: 10.21514/1998-426X-2023-16-4-84-104.

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., Zhuo W., Shannoun F., Janssens A. Radiological Protection against Radon Exposure. ICRP Publication 126. Ottawa, 2014. 43 p.
3. Krysuk E.M. *Radiatsionnyy Fon Pomeshcheniy* = Radiation Background of Premises. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1989. 118 p. (In Russ.).
4. Marennyy A.M., Tsapalov A.A., Miklyayev P.S., Petrova T.B. *Zakonomernosti Formirovaniya Radonovogo Polya v Geologicheskoy Srede* = Regularities of Radon Field Formation in the Geological Environment. Moscow, Pero Publ., 2016. 394 p. (In Russ.).
5. Gulabyants L.A. New Approach to Solving the Problem of Protecting Buildings from Radon. *Vestnik MGSU* = Bulletin of MGSU. 2011;3;2:3-8 (In Russ.).
6. Petermann E., Bossew P., Kemski J., Gruber V., Suhr N., Hoffmann B. Development of a High-Resolution Indoor Radon Map Using a new Machine Learning- Based Probabilistic Model and German Radon Survey Data. *Environ. Health Perspect.* 2024;132;9:97009. doi: 10.1289/EHP14171.
7. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Stavropol Territory in 2023. State Report. Stavropol, Rosпотребнадзор Publ., 2023. 180 p. (In Russ.).
8. Sidiyakin P.A., Yanukyan E.G., Fomenko N.A., Vakhilevich N.V. Formation of Radiation Levels of the Population of the Caucasian Mineral Waters Region Due to the Radioactivity of Rocks. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Geologiya i Razvedka* = News of Higher Educational Institutions. Geology and Exploration. 2016;1:66-70 (In Russ.).
9. Petoyan I.M., Shandala N.K., Titov A.V., Zinov'yeva N.V. Morbidity of the Adult Population Living in the "Uranium Legacy" Area under Conditions of Radon Exposure. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2022;101;3:281-287 (In Russ.).
10. Milanovskiy Ye.Ye., Khain V.Ye. *Geologicheskoye Stroyeniye Kavkaza* = Geological Structure of the Caucasus. Moscow, Moskovskiy Gosudarstvennyy Universitet Publ., 1963. 356 p. (In Russ.).
11. IAEA. The Environmental Behaviour of Radium: Revised Edition. Technical Reports Series No.476. Vienna, IAEA, 2014.
12. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly VI. NY, Unsear, 2000. 654 p.
13. Miklyayev P.S., Petrova T.B., Klimshin A.V., Marennyy A.M., Tekeyev R.A., Fin'kovskaya N.S., Shchitov D.V., Sidiyakin P.A., Murzabekov M.A., Tsebro D.N. Radiation Situation in the Area of the Beshtau Mountain Massif. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' 'Natsional' nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2024;33;2:65-78 (In Russ.).
14. Miklyayev P.S., Petrova T.B. Variations in the Volumetric Activity of Radon in Traditional Village Houses. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;1:89-98. doi: 10.31857/S0869803120010117.
15. Stamat I.P., Barkovskiy A.N., Krysuk E.M., et al. *Otsenka Individual'nykh Effektivnykh Doz Oblucheniya Naseleniya za Schet Prirodnykh Istochnikov Ioniziruyushchego Izlucheniya* = Assessment of Individual Effective Doses of Population Irradiation Due to Natural Sources of Ionizing Radiation. Methodological Guidelines. Moscow, Federal'nyy Tsentr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii Publ., 2002. 22 p. (In Russ.).
16. Khan S.M., James G., Krewski D.R. Radon Interventions Around the Globe. A Systematic Review. *Heliyon.* 2019;5:e01737. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01737.
17. Tsapalov A.A., Miklyayev P.S., Petrova T.B., Kuvshinnikov S.I. Radon Regulation Crisis in Russia: Scale of the Problem and Proposals for Correction. *ANRI.* 2024;1;116:3-29 (In Russ.). doi: 10.37414/2075-1338-2024-116-1-3-29.
18. Tsapalov A.A., Kiselev S.M., Kovler K.L., Miklyayev P.S., Petrova T.B., Zhukovskiy M.V., Yarmoshenko I.V., Marennyy A.M., Tutel'yan O.Ye., Kuvshinnikov S.I. Standardization of Radon Control in Buildings Based on a Rational Conformity Assessment Criterion. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2023;16;4:84-104 (In Russ.). doi: 10.21514/1998-426X-2023-16-4-84-104.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-27-00028.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-27-00028.

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

Article received: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

А.А. Молоканов, М.И. Грачев, Ю.А. Саленко, Г.П. Фролов, А.Г. Цовьянов, И.К. Теснов, В.В. Барчуков

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ЭКСПЕРТНОЙ ГРУППЫ АВАРИЙНОГО МЕДИЦИНСКОГО РАДИАЦИОННОГО ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СЦЕНАРИЯХ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Рассмотреть алгоритмы оценки радиационной обстановки и медико-санитарных последствий при радиационных аварийных ситуациях различного типа, используемые экспертной группой Аварийного медицинского радиационного дозиметрического центра (АМРДЦ) ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Материал и методы: Использована совокупность методов и моделей, позволяющих осуществлять предварительные прогнозные оценки для принятия решений о проведении защитных и медико-санитарных мероприятий.

Результаты: Рассмотрены алгоритмы работы экспертной группы АМРДЦ, апробированные в течение более чем 25-летнего опыта аварийного медицинского реагирования при радиационных инцидентах и в ходе проведения противоаварийных учений и тренировок. Представленные алгоритмы отражают последовательность экспертных оценок, начиная от параметров источника опасности и условий формирования доз до подготовки рекомендаций по защитным мерам и оценки класса радиационной аварии по Международной шкале INES. Необходимость в проведении быстрых, предварительных расчетов, как правило, сопряжена с неопределенностями в результатах оценок на каждом этапе прогнозирования. В то же время реалистичная оценка последствий аварийной ситуации может быть выполнена по данным дозиметрических измерений на местности или по результатам клинко-дозиметрического обследования пострадавших.

Ключевые слова: радиационная авария, аварийный медицинский радиационный дозиметрический центр, алгоритм действий, экспертная поддержка, защитные мероприятия

Для цитирования: Молоканов А.А., Грачев М.И., Саленко Ю.А., Фролов Г.П., Цовьянов А.Г., Теснов И.К., Барчуков В.В. Алгоритмы действий экспертной группы аварийного медицинского радиационного дозиметрического центра при различных сценариях радиационных аварий // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 49–56. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-49-56

A.A. Molokanov, M.I. Grachev, Yu.A. Salenko, G.P. Frolov, A.G. Tsovyanov, I.K. Tesnov, V.V. Barchukov

The Expert Group Actions Algorithms of the Emergency Medical Radiation Dosimetry Center in Various Scenarios of Radiation Accidents

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

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

ABSTRACT

Purpose: Consideration of experts group algorithms for assessing the radiation situation and its health care consequences during various types of radiation emergencies used in Emergency Medical Radiation Dosimetry Center (EMRDC) of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center.

Material and methods: The algorithms include a set of methods and models, the use of which allows for a preliminary predictive assessment for making decisions on the implementation of protective and health care actions.

Results: Based on the analysis and systematization of 25 years of experience, the algorithms for the work of the EMRDC expert group during radiation incidents and during emergency exercises and training are presented. The presented algorithms reflect the sequence of expert assessments, starting from the parameters of the hazard source and the conditions of dose formation, and ending with the preparation of recommendations for protective measures and determination of the class of radiation accident according to the International Nuclear Safety Scale (INES). As a rule, conducting preliminary calculations in a short time frame is associated with uncertainties in the results of assessments at each stage of forecasting. At the same time, the objectivity of assessing the consequences of a radiation incident is increased by using data from direct dosimetric measurements or the results of clinical-dosimetric examination of victims.

Keywords: radiation accident, emergency medical radiation dosimetry center, actions algorithm, expert support, protective measures

For citation: Molokanov AA, Grachev MI, Salenko YuA, Frolov GP, Tsovyanov AG, Tesnov IK, Barchukov VV. The Expert Group Actions Algorithms of the Emergency Medical Radiation Dosimetry Center in Various Scenarios of Radiation Accidents. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):49–56. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-49-56

Введение

Данная статья посвящена памяти Андрея Алексеевича Молоканова, видного ученого в области дозиметрии внутреннего облучения и отражает только небольшую часть его многогранной деятельности в области экспертной поддержки Аварийного медицинского радиационного дозиметрического центра (АМРДЦ) ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Прерогативой деятельности экспертной группы АМРДЦ является оценка факторов радиационной аварии (РА) с целью выработки рекомендаций по медико-санитарному обеспечению персонала и населения, находящихся в зоне ответственности ФМБА России.

Опыт ликвидации последствий радиационных аварий свидетельствует, что в начальный период ее развития может иметь место некорректность или отсутствие исходной информации. В этих условиях подготовка рекомендаций возможна на основе консервативных допущений в рамках типовых сценариев или предположений о схожести с ранее произошедшими событиями.

Работа АМРДЦ осуществляется в тесном взаимодействии с Центрами научно-технической поддержки (ЦНТП) АО «Концерн Росэнергоатом» в составе ведущих научных учреждений – ИБРАЭ РАН, НПО «Тайфун», ВНИИАЭС и др. (рис. 1). Большое значение при решении задач аварийного реагирования принадлежит информационному взаимодействию АМРДЦ с АО «Аварийно-технический центр Росатома» – профессиональным аварийно-спасательным формированием.



Рис. 1. Обсуждение результатов противоаварийного учения в режиме ВКС (Грачев М.И. и Молоканов А.А.) с участием ЦНТП АО «Концерн Росэнергоатом».

Fig. 1. Discussion of the results of emergency exercise in videoconferencing mode (Grachev M.I. and Molokanov A.A.) with the participation of the scientific and technical support Centers of JSC Concern Rosenergoatom.

Общие процедуры проведения оценок

Общие процедуры проведения оценок и подготовки рекомендаций направлены на поэтапное осуществление защитных и медико-санитарных мероприятий. Для гарантированного исключения детерминированных эффектов требуется рассматривать наихудшие условия аварийного облучения и сценарии формирования доз. При этом максимальные значения оцененных доз сравниваются непосредственно с пороговыми значениями детерминированных эффектов [1–4].

Основными этапами решения задач экспертной поддержки являются:

- 1) получение необходимой информации о типе РА и параметрах источника ионизирующего излучения (ИИИ);

- 2) определение факторов радиационного воздействия на персонал и население, необходимых дозовых величин аварийного реагирования и дозовых операционных величин;
- 3) выбор модели распространения ИИИ и проведение прогностической оценки уровней облучения персонала и населения;
- 4) подготовка рекомендаций по защитным мерам и предварительная оценка возможных медико-санитарных последствий;
- 5) классификация масштаба РА и планирование долгосрочных мероприятий, включая мониторинг состояния здоровья населения.

Типизация аварийной ситуации

Сокращение сроков оценки аварийной ситуации достигается за счет наличия проектной документации и заранее разработанных сценариев РА. Алгоритм действий на данном этапе представлен на рис. 2.

В табл. 1 представлены исходные события и факторы облучения персонала при, главным образом, запроектных радиационных авариях на объектах использования атомной энергии (ОИАЭ), при которых возможно облучение персонала в дозах на уровне порогов детерминированных эффектов. В большинстве аварийных ситуаций динамика радиационной обстановки обусловлена скоростью физических процессов выхода радиоактивных продуктов через защитные барьеры по системам вентиляции, протечки трубопроводов, работой спринклерных систем и т.д., оседанием аэрозолей на различные поверхности в помещениях. Экспертные оценки параметров ИИИ могут включать сведения о способе образования источника, о его радионуклидном составе и общей (суммарной) активности.

Дозиметрические величины аварийного реагирования и дозовые операционные величины¹

Параметры ИИИ, установленные на первом этапе, дают информацию, необходимую и достаточную для определения факторов радиационного воздействия на человека, а также соответствующих данному фактору дозиметрических и операционных величин.

Для оценки детерминированных эффектов используется ОБЭ-взвешенная поглощенная доза. ОБЭ-взвешенная усредненная поглощенная доза в органе или ткани определяется как произведение усредненной поглощенной дозы излучения в органе или ткани и относительной биологической эффективности. При оценке риска развития серьезных детерминированных эффектов в органе или ткани после поступления радионуклида внутрь организма используется ожидаемая ОБЭ-взвешенная доза², накопленная за определенный период.

В табл. 2 приведены значения коэффициентов ОБЭ для развития тяжелых детерминированных эффектов при внешнем и внутреннем облучении.

¹ В данном случае под операционными величинами понимается не только индивидуальный эквивалент дозы, $H_p(10)$ и амбиентный эквивалент дозы (амбиентная доза) $H^*(d)$, используемые, как правило, в практике индивидуального дозиметрического контроля, но и другие измеряемые величины, такие как активность радионуклида в теле, оцениваемая по результатам измерения на СИЧ, или МАЭД γ -излучения на расстоянии 10 см от поверхности кожи для предварительной оценки дозы в результате поверхностного загрязнения радиоактивными веществами [7].

² Первоначально ОБЭ-взвешенная доза выражалась в грей-эквивалентах (Гр-экв.), в настоящее время единица измерения ОБЭ-взвешенной дозы – Грей (Гр).

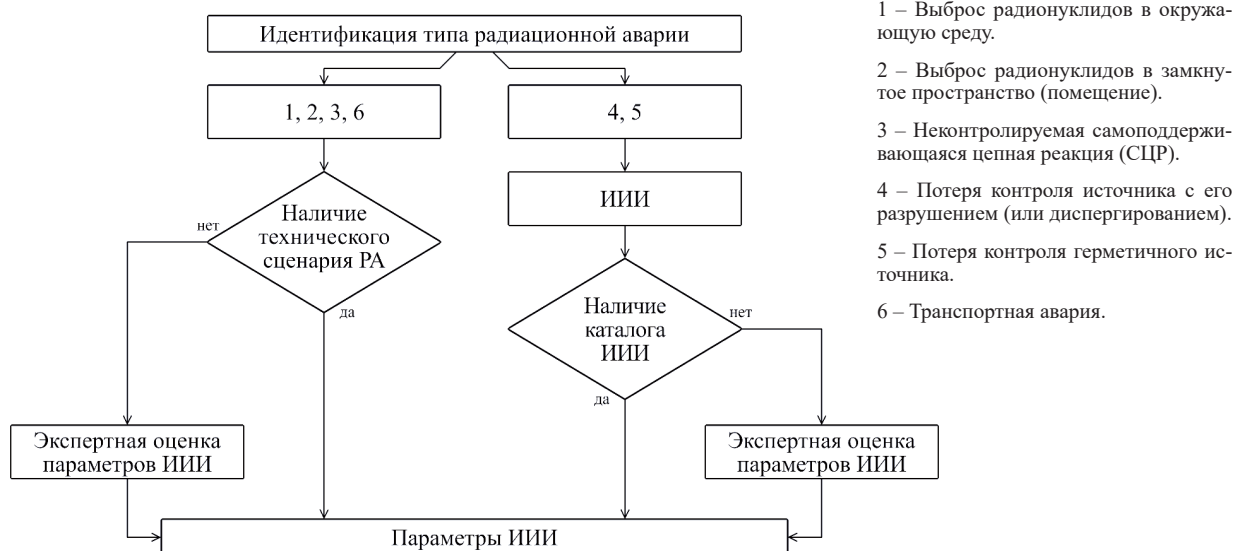


Рис. 2. Алгоритм действий на этапе оценки типа радиационной аварии
 Fig. 2. Algorithm of actions at the stage of assessing the type of radiation accident

Таблица 1

Исходные события и возможные последствия облучения персонала в случае радиационной аварии
Initial events and possible consequences of personnel exposure because of a radiation accident

Исходное событие и нарушение барьеров безопасности	Факторы и возможные последствия облучения персонала
<i>Энергетические и промышленные ядерные реакторы, бассейны выдержки, приреакторные хранилища отработанного ядерного топлива</i>	
Большая течь теплоносителя. Потеря электроснабжения собственных нужд. Нарушение охлаждения активной зоны реактора и бассейнов выдержки. Возникновение экзотермической реакции $Zr+H_2O$. Взрыв. Пожар. Заклинивание отработанных тепловыделяющих сборок (ОТВС) в технологическом канале. Поломка средств дистанционного извлечения. Ошибка или неисправность, приведшая к падению чехлов ОТВС и их разгерметизации. Образование критической массы и возникновение СЦР	Вероятны высокие значения МАЭД γ -излучения в помещениях от оголенных и разрушенных ТВЭЛов, а также в результате загрязнения РВ поверхностей помещений и оборудования. Доза внешнего облучения может быть на уровне и выше порогов детерминированных эффектов. Возможно сильное загрязнение открытых участков кожи, ингаляционное поступление в организм радиоактивных изотопов йода и долгоживущих продуктов деления (ПД). Необходимо учитывать вероятность комбинированных и сочетанных поражений, включая термические ожоги. Необходимо учитывать дозу внешнего γ -, β -облучения в результате загрязнения поверхностей помещений и оборудования
<i>Радиохимическое производство и хранилища высокоактивных жидких радиоактивных отходов</i>	
Нарушение регламента работ. Непредвиденные технические нарушения и поломки. Образование условий для создания критической массы и возникновения СЦР. Возможен осциллирующий характер СЦР. Нарушения и неисправности при выполнении операций по растворению и выделению радиоактивных материалов, приводящие к разогреву и взрывному газовыделению. Протечки и выход радиоактивных веществ в воздух производственных помещений в результате коррозии трубопроводов и арматуры, неисправности в работе систем вентиляции и вытяжных систем. Ошибочные действия персонала по обслуживанию оборудования	Высокие уровни загрязнения помещений и оборудования α -, γ -, β -излучающими радионуклидами. Возможно ингаляционное и раневое поступление в организм работников изотопов плутония и урана. Необходимо учитывать вероятность комбинированных и сочетанных поражений, включая химические и термические ожоги. Наибольшую опасность и сложность в оценке представляет внутреннее облучение в результате ингаляции актинидов
<i>Обращение с радиоактивными отходами (РАО)</i>	
Поломки оборудования при подготовке и перемещении РАО в пункты захоронения. Нарушение целостности матрицы, выход ядерных материалов за пределы барьеров, попадание воды в хранилище, образование гетерогенной критической массы с последующим возникновением СЦР. Нарушение целостности упаковки (пенала) в результате падения. Нарушения и неисправности в системе охлаждения хранилища жидких высокоактивных отходов. Нарушение целостности стенок хранилища в результате коррозии. Протечки и выход радиоактивных веществ при закачке жидких высокоактивных РАО в подземные горизонты	Высокие уровни загрязнения помещений и оборудования α -, γ - и β -излучающими радионуклидами. Ингаляционное поступление в организм ПД, изотопов плутония и урана. Необходимо учитывать возможность комбинированных и сочетанных поражений, включая химические и термические ожоги
<i>Самоподдерживающаяся цепная реакция (СЦР)</i>	
В большинстве случаев возникновение условий для образования критической массы с последующим возникновением СЦР обусловлено нарушением требований и инструкций по обращению с ядерными материалами	Число облученных лиц, как правило, не превышает нескольких человек. Дозы внешнего γ - и n -облучения всего тела могут составить несколько Гр и сформироваться в течение долей секунды (при одиночной вспышке). Возможен крайне неравномерный характер распределения дозы в различных частях тела и органах. Ингаляционное поступление в организм радиоактивных изотопов йода и других ПД. Необходимо учитывать вклад в дозу рассеянного излучения от поверхностей стен и оборудования (для небольших помещений вклад в общую дозу фактора обратного рассеяния может составлять до 20 %)

Таблица 2

Коэффициенты ОБЭ для конкретных тканей и видов излучения, приводящих к развитию серьезных детерминированных эффектов [5, 6]
RBE coefficients for tissues and types of radiation leading to the serious deterministic effects [5, 6]

Эффект – облучаемый орган	Облучение ³	ОБЭ
Гематологический синдром – красный костный мозг	Фотоны при любом облучении	1
	Нейтроны при любом облучении	3
	β -излучатели при внутреннем облучении	1
	α -излучатели при внутреннем облучении	2
Пневмония – альвеолярно-интерстициальный отдел легких	Фотоны при любом облучении	1
	Нейтроны при любом облучении	3
	β -излучатели при внутреннем облучении	1
	α -излучатели при внутреннем облучении	7
Кишечный синдром – тонкая кишка (при внешнем облучении) или толстый кишечник (при внутреннем облучении)	Фотоны при любом облучении	1
	Нейтроны при любом облучении	3
	β -излучатели при внутреннем облучении	1
	α -излучатели при внутреннем облучении	0
Некроз – мягкие ткани	Фотоны при внешнем облучении	1
	Нейтроны при внешнем облучении	3
Влажное отшелушивание (десквамация) – дерма кожи	Фотоны и β -частицы при внешнем облучении	1
	Нейтроны при внешнем облучении	3
Острый радиационный тиреоидит, гипотиреоз – щитовидная железа	Поступление изотопов йода	0,2
	Другие радионуклиды, накапливающиеся в щитовидной железе	1
Лучевая катаракта – хрусталик глаза	Фотоны и β -частицы при внешнем облучении	1
	Нейтроны при внешнем облучении	3
Поражение зародыша или плода	Фотоны при внешнем облучении	1
	Нейтроны при внешнем облучении	10

¹ Внешнее β -, γ -облучение включает дозу от тормозного излучения, возникающего в материале источника.

На рис. 3 представлен алгоритм использования дозовых величин аварийного реагирования и дозовых операционных величин. Способы перехода от измеряемой операционной величины к искомым значениям дозы определяют по соответствующим методикам, в том числе путем использования дозовых коэффициентов [5, 8]. Значения операционных величин, которые используют для принятия решений по защитным мерам в начальный период аварии, называют *операционными критериями* или *производными уровнями вмешательства (ПУВ)*. Следует подчеркнуть, что принятие решения не должно являться прямым следствием оцениваемых значений ПУВ и требует проведения дополнительных дозиметрических исследований [9] по оценке радиационной обстановки на территории.

Выбор модели переноса ИИИ и формирования дозы

Параметры источника и способы его распространения в значительной степени определяются типом РА. Алгоритм действий на данном этапе представлен на рис. 4.

Типы аварий 1–3 и 6, рассматриваемые для ОИАЭ и при транспортировании радиоактивных материалов, как правило, определены в проектной и технической документации, разработаны соответствующие модели и программное обеспечение для решения задач по противоаварийному реагированию. Типы аварий 4 и 5 являются наиболее неопределенными с точки зрения параметров ИИИ и его распространения. Применительно к гипотетической ситуации радиологического терроризма алгоритмы оценки угроз и радиационных последствий поданных сценариев рассмотрены в монографии [10].

Корректировка параметров модели дает информацию для уточнения и формирования прогностической оценки уровней облучения персонала и населения, которая циклически обновляется по мере получения и обработки данных.

Основным фактором облучения персонала при большинстве сценариев РА является внешнее γ -облучение всего тела от протяженных плоских или объемных источников (трубопроводы, механизмы и оборудование, поверхности помещения и территория промзоны). Облучение открытой кожи в результате вторичного загрязнения, как правило, не является ведущим и требует относительно продолжительного времени для формирования местных лучевых поражений. Перкутанное поступление или резорбция через раневую поверхность может иметь значимые отдаленные эффекты в отношении плутония и других актинидов.

Ключевым фактором, снижающим неопределенности в оценке доз облучения персонала, является система дозиметрического контроля и, в частности, наличие индивидуальных дозиметров, регистрирующих параметры внешнего γ -, n -излучения в аварийном диапазоне доз. Однако детальная оценка доз и условий облучения возможна только по результатам расследования спустя определенное время.

Оценка радиационных последствий и немедленное реагирование

Прогностическая оценка уровней облучения персонала и населения с учетом динамики формирования доз и их зависимости от направления и расстояния от ИИИ определяет возможные медико-санитарные последствия, а также позволяет установить операционные критерии для реагирования. Алгоритм действий на данном этапе представлен на рис. 5.

Оценка доз облучения населения и сравнение результатов прогноза выброса с критериями для проведения срочных и неотложных защитных мер, включая йодную профилактику, осуществляются исходя из консервативных допущений. Например, предположение о достижении за короткий период времени значений доз на уровне порогов детерминированных эффектов ос-

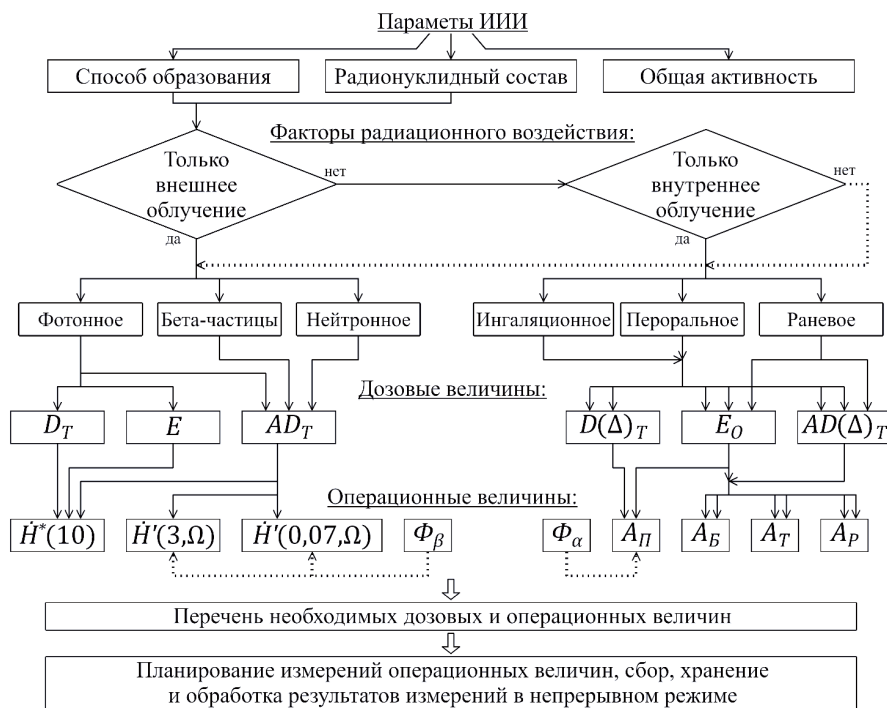


Рис. 3. Алгоритм использования дозовых величин аварийного реагирования и дозовых операционных величин

Fig. 3. Algorithm for using emergency response dose values and operational dose values

Примечание:**Дозовые величины аварийного реагирования:**

D_T – Поглощенная доза за счет внешнего облучения на все тело или в органе, или в ткани за заданный промежуток времени (за первые 10 сут), Гр.

E – Эффективная доза за счет внешнего облучения за заданный промежуток времени (за первый год и за последующие годы), Зв.

AD_T – ОБЭ-взвешенная доза в органе или ткани за счет кратковременного внешнего облучения (<10 ч), Гр.

$D(\Delta)_T$ – Поглощенная доза за счет внутреннего облучения на все тело или в органе, или в ткани за первые 10 сут, Гр.

E_O – Ожидаемая эффективная доза при внутреннем облучении за заданный промежуток времени (за первый год и за последующие годы), Зв.

$AD(\Delta)_T$ – ОБЭ-взвешенная доза в органе или ткани за счет внутреннего облучения за промежуток времени $\Delta = 30$ дн, Гр.

Дозовые операционные (измеряемые) величины:

$H^*(10)$ – Мощность амбиентного эквивалента дозы, Зв/ч, мЗв/ч, мкЗв/ч.

Φ_β – Плотность потока бета-частиц, част/(см²•мин). Предназначена для расчета: $H'(3,\Omega)$ – мощности направленного эквивалента дозы внешнего облучения хрусталика глаза, Зв/ч и $H'(0,07,\Omega)$ – мощности направленного эквивалента дозы внешнего облучения кожи, кистей и стоп, Зв/ч.

Φ_α – Плотность потока альфа-частиц, част/(см²•мин).

$A_{П}$ – Активность радионуклида в воздухе, питьевой воде, продуктах и других пробах (окружающей среды), Бк.

$A_Б$ – Активность радионуклида в биопробах (моча, кал и др.), Бк.

$A_Т$ – Активность радионуклида в теле (органе, ткани) человека, Бк.

$A_Р$ – Активность радионуклида в ране, Бк.



Рис. 4. Алгоритм уточнения расчетных моделей по результатам проведения дозиметрических исследований

Fig. 4. Algorithm for refining calculation models based on the results of dosimetric studies



Рис. 5. Подготовка рекомендаций для неотложных решений в начальном периоде радиационной аварии

Fig. 5. Preparation of recommendations for urgent decisions in the initial period of a radiation accident

новывается на результатах моделирования распространения выброса и расчета доз без учета защитных мер. При этом совокупность мер защиты должна быть применена в первую очередь к беременным женщинам на любых сроках беременности и к детям. В то же время, решение об эвакуации части или всего населения населенного пункта должно быть подтверждено данными о МАЭД γ -излучения на территории населенного пункта и результатами радиационной разведки на маршруте эвакуации. Процесс оптимизации всего комплекса мер защиты (стратегии защиты) должен быть основан на референсных уровнях, представляющих собой уровни дозы или риска по всем путям облучения, выше которых облучение критической группы населения неприемлемо, а ниже которого требуется оптимизация радиационной защиты. Согласно Публикации МКРЗ 103 [2], максимальные референсные уровни остаточных доз облучения в результате аварии находятся в диапазоне

от 20 до 100 мЗв по прогнозируемой дозе. Ожидаемые остаточные дозы для выбранной стратегии защиты должны сравниваться с референсными уровнями при проведении предварительной оценки приемлемости варианта такой стратегии. Стратегия защиты, при внедрении которой не произойдет снижения остаточных доз ниже референсных уровней, должна быть снята из рассмотрения. После принятия решения о немедленном реагировании может быть оценено распределение прогнозируемых остаточных доз. При этом референсные уровни используются для оценки эффективности защитных стратегий и необходимости их изменения или проведения дополнительных мероприятий. Облучение как выше, так и ниже референсного уровня является предметом оптимизации защиты с особым вниманием тому облучению, которое превышает референсный уровень.

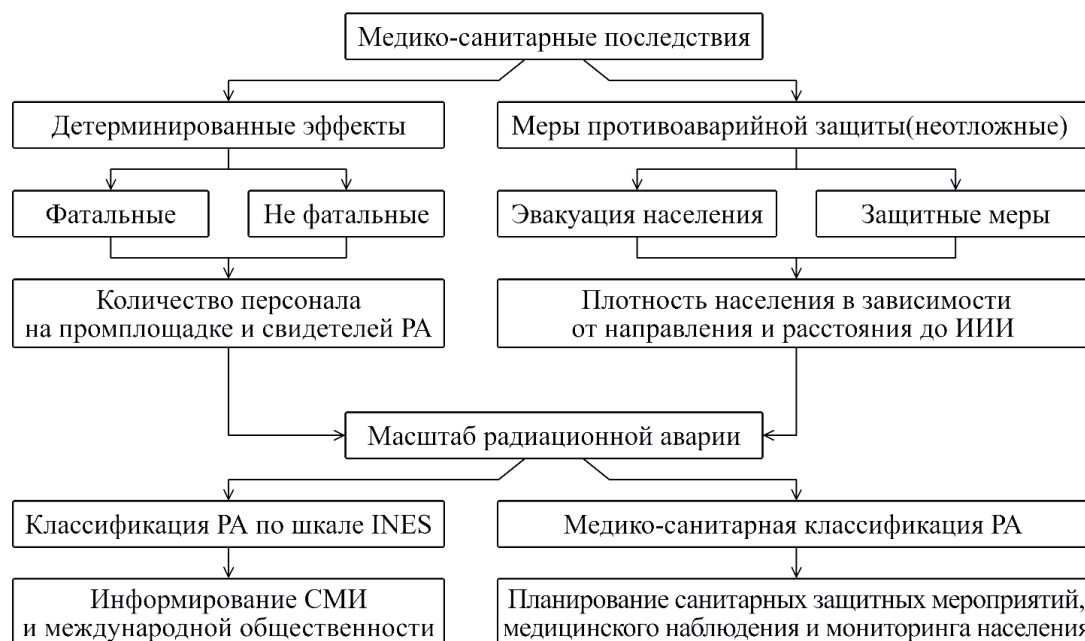


Рис. 6. Алгоритм оценки масштаба медико-санитарных последствий

Fig. 6. Algorithm for health consequences assessing

Определение масштаба радиационной аварии

Итоговым этапом является оценка класса (масштаба) РА [11–13]. Международная шкала ядерных и радиологических событий (INES) [13] предусматривает три различных группы оценок: воздействие на людей и окружающую среду; воздействие на радиологические барьеры и контроль на установках; воздействие на глубокоэшелонированную защиту. Следует отметить, что для аварийных уровней 4–7 INES были разработаны критерии, основанные на количественной оценке выброса радиоактивного материала, а не полученной дозы. В то же время INES может применяться к любой аварийной ситуации, в том числе связанной с транспортировкой (перевозкой), хранением и использованием радиоактивного материала и ИИИ.

Оценка масштаба медико-санитарных последствий на основе результатов прогноза проводится с учетом численности облученных лиц и тяжести медико-санитарных последствий. Опыт имевших место РА и инцидентов свидетельствует, что подобного рода оценки требуют уточнения параметров ИИИ и анализа условий формирования индивидуальной дозы в результате внешнего и внутреннего облучения. При оценке тяжести состояния пострадавших используются клинические проявления радиационного воздействия. Алгоритм действий на данном этапе представлен на рис. 6.

Ранее нами была опубликована медицинская классификация последствий РА [14]. Однако она не закреплена в форме обязательных требований. С другой стороны, директивно введенная классификация природных и техногенных чрезвычайных ситуаций [15], на наш взгляд, требует уточнения в отношении РА.

Экспертная поддержка на месте проведения работ

Как уже подчеркивалось, важным элементом экспертной поддержки является получение дозиметрической и медицинской информации с места РА.

Консультативная поддержка по мерам защиты персонала и населения, участие в организации и проведении медико-санитарных мероприятий осуществляется силами специализированной радиологической бригады (СРБ) ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. СРБ оснащена комплексом современных дозиметрических приборов и оборудования, средствами навигации и связи. В настоящее время решены вопросы отладки единого цифрового пространства экспертной группы АМРДЦ и СРБ, включая получение и передачу результатов измерения, а также путем прямого диалога экспертов в режиме ВКС (рис. 7).

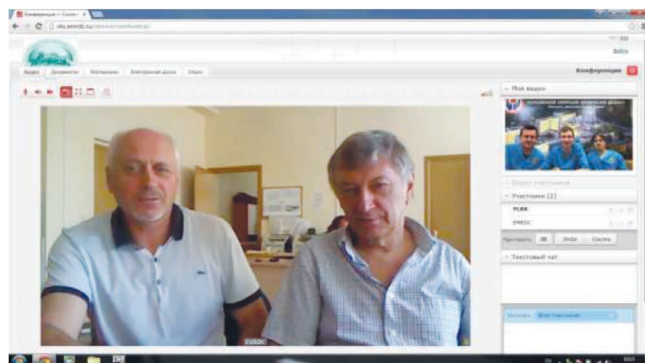


Рис. 7. Работа экспертов (Молоканов А.А. и Абрамов Ю.В.) в режиме ВКС с выездной специализированной радиологической бригадой

Fig. 7. Work of experts (Molokanov A.A. and Abramov Yu.V.) in videoconferencing mode with a mobile specialized radiological team

Заключение

Интерпретация результатов проводимых оценок и рекомендуемые решения по минимизации последствий РА опираются на современную научную основу, включая принимаемые значения доз для порогов детерминированных эффектов облучения и приемлемые риски стохастических эффектов.

В то же время, на наш взгляд, использование действующих НРБ-99/2009 в реальной практике аварийного реагирования может вызвать различное толкование у экспертов. Это связано со сложностью оценки так называемой предотвращаемой дозы и использованием двухуровневой шкалы критериев (А и Б) для принятия решений в начальном периоде РА, которые на практике никогда не применялись. Требуется уточнение критериев по неотложным защитным мерам, установленных в НРБ-99/2009, и их гармонизация с международными рекомендациями МКРЗ [2] и МАГАТЭ [3], в том числе с учетом утвержденных в ФМБА России методических рекомендаций по проведению йодной профилактики [16].

Важным элементом организации экспертной поддержки является необходимость дальнейшего развития и совершенствования межведомственного взаимодействия и прямого диалога ведущих экспертов ЦНТП, что обуславливает комплексную оценку аварийной ситуации и обеспечивает эффективность проведения защитных, в том числе, медико-санитарных мероприятий.

Понимание необходимости в использовании производных уровней вмешательства (ПУВ) нашло отражение в постоянно обновляемых рекомендациях МАГАТЭ по данному разделу аварийного реагирования [9]. В то же время в отечественных нормативных документах имеется только фрагментарные попытки закрепления данного подхода [17]. При этом имеющаяся система международных ПУВ имеет хорошее обоснование в случае РА, характерных для легководных типов энергетических ядерных установок.

В недавней публикации [18] предложен подход, предусматривающий применение уровней действия в аварийной ситуации (УДАС) для распознавания и классификации РА на ОИАЭ. Применение УДАС исключает необходимость проведения на начальном этапе аварии расчетов доз и их сравнения с общими критериями для принятия решений по мерам защиты населения.

Рассмотренные алгоритмы экспертной поддержки со стороны АМРДЦ по проведению защитных и медико-санитарных мероприятий в случае РА могут быть использованы не только в рамках процедуры начального этапа реагирования, но и в дальнейшем при проведении клинко-дозиметрического обследования пострадавших.

Оценка индивидуальной дозы облучения пострадавших, имеющих клинические проявления, может быть верифицирована только при наличии всей информации по условиям облучения и результатам клинко-дозиметрического обследования.

В работе [19] также сделан вывод, что для обеспечения адекватного реагирования на аварийное облучение следует ввести в отечественную практику аварийного реагирования величину ОБЭ-взвешенной дозы облучения органа или ткани.

При планировании и проведении противоаварийных тренировок и учений, направленных на обеспечение готовности экспертных групп ЦНТП, включая АМРДЦ, требуется отработка сценариев аварийной ситуации с максимальным приближением к особенностям формирования радиационной обстановки и результатам дозиметрических исследований лиц, вовлеченных в РА.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарные правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523–09. М., 2009.
2. ICRP. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. 2007. Vol. 37. No.2-4.
3. IAEA. Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency. General Safety Requirements No. GSR Part 7. Vienna: IAEA, 2015.
4. IAEA. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. General Safety Requirements No. GSR Part 3. Vienna: IAEA, 2014.
5. IAEA. Dangerous Quantities of Radioactive Material (D-Values). EPR-D-Values. Vienna: IAEA, 2006.
6. IAEA. Generic Procedures for Medical Response during a Nuclear or Radiological Emergency. EPR-MEDICAL. Vienna: IAEA, 2024.
7. Грачев М.И., Саленко Ю.А., Абрамов Ю.В., Фролов Г.П., Клочков В.Н., Кухта Б.А., Теснов И.К. Операционные величины радиоактивного загрязнения кожи в случае радиационной аварии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.3. №65. С. 20-26. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-20-26.
8. Арутюнян Р.В., Бакин Р.И., Киселев А.А., Красноперов С.Н., Шведов А.М., Шикин А.В., Шинкарев С.М. Об использовании дозовых коэффициентов в программных комплексах оценки и прогнозирования радиационной обстановки при аварийных ситуациях // Радиация и риск. 2019. Т.1. №28. С. 92-99. doi: 10.21870/0131-3878-2019-28-1-92-102.
9. IAEA. Operational Intervention Levels for Reactor Emergencies and Methodology for Their Derivation. EPR-NPP-OILs. Vienna: IAEA, 2017.
10. Грачев М.И., Квачева Ю.Е., Криминский А.А. и др. Медицинские аспекты противодействия радиологическому и ядерному терроризму / Под общей ред. Л.А.Ильина. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2018. 392 с.
11. Положение о порядке расследования и учета нарушений в работе объектов ядерного топливного цикла. НП-047-11. Федеральные нормы и правила в области использования атомной энергии. М.: Научно-технический центр по ядерной и радиационной безопасности, 2011. 29 с.
12. Требования к планированию и обеспечению готовности к ликвидации последствий аварий при транспортировании грузов радиоактивных материалов. НП-074-23. Федеральные нормы и правила в области использования атомной энергии. М.: Научно-технический центр по ядерной и радиационной безопасности, 2023. 21 с.
13. IAEA. INES. The International Nuclear and Radiological Event Scale User's Manual. 2008 Edition. Vienna: IAEA, 2013.
14. Организация санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при радиационных авариях: Руководство. М.: ВЦМК «Защита», 2005. 524 с.
15. Об установлении критериев информации о чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера: Приказ МЧС России от 05.07.2021 № 429.
16. Лягинская А.М., Ермалицкий А.П., Осипов В.А. и др. Проведение йодной профилактики населению в случае возникновения радиационной аварии: Методические рекомендации. М.: ФМБА России, 2023. 24 с.
17. Производные уровни вмешательства в случае аварии на атомной станции: Методические указания. М.: ФМБА России, 2008.
18. Курындин А.В., Шаповалов А.С., Иванов Е.А., Кутков В.А. Концептуальные основы принятия решений о мерах защиты населения в случае радиационной аварии: смена парадигмы // Ядерная и радиационная безопасность. 2024. Т.4. №114. С. 5-22.
19. Кутков В.А. Величины в радиационной защите и безопасности // АНРИ. 2007. Т.3. №50. С. 2-25.

REFERENCES

1. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). Sanitary Rules and Regulations. SanPiN 2.6.1.2523–09. Moscow Publ., 2009 (In Russ.).
2. ICRP. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. 2007. Vol. 37. No.2-4.
3. IAEA. Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency. General Safety Requirements No. GSR Part 7. Vienna, IAEA, 2015.
4. IAEA. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. General Safety Requirements No. GSR Part 3. Vienna, IAEA, 2014.
5. IAEA. Dangerous Quantities of Radioactive Material (D-Values). EPR-D-Values. Vienna, IAEA, 2006.
6. IAEA. Generic Procedures for Medical Response during a Nuclear or Radiological Emergency. EPR-MEDICAL (2024). Vienna, IAEA, 2024.
7. Grachev M.I., Salenko Yu.A., Abramov Yu.V., Frolov G.P., Klochkov V.N., Kukhta B.A., Tesnov I.K. Operational Values of Radioactive Contamination of the Skin in the Event of a Radiation Accident. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;3;65:20-26 (In Russ.). doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-20-26.
8. Arutyunyan R.V., Bakin R.I., Kiselev A.A., Krasnoperov S.N., Shvedov A.M., Shikin A.V., Shinkarev S.M. On the Use of Dose Coefficients in Software Packages for Assessing and Predicting the Radiation Situation in Emergency Situations. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2019;1;28:92-99 (In Russ.). doi: 10.21870/0131-3878-2019-28-1-92-102.
9. IAEA. Operational Intervention Levels for Reactor Emergencies and Methodology for Their Derivation. EPR-NPP-OILs. Vienna, IAEA, 2017.
10. Grachev M.I., Kvacheva Yu.Ye., Kriminskiy A.A., et al. *Meditsinskiye Aspekty Protivodeystviya Radiologicheskomu i Yadernomu Terrorizmu* = Medical Aspects of Counteracting Radiological and Nuclear Terrorism. Ed. II'in L.A. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana Publ., 2018. 392 p. (In Russ.).
11. Regulation on the Procedure for Investigating and Recording Violations in the Operation of Nuclear Fuel Cycle Facilities. NP-047-11. Federal Norms and Rules in the Field of Atomic Energy Use. Moscow, Nauchno-Tekhnicheskii Tsentr po Yadernoy i Radiatsionnoy Bezopasnosti Publ., 2011. 29 p. (In Russ.).
12. Requirements for Planning and Ensuring Preparedness for the Elimination of Consequences of Accidents during the Transportation of Radioactive Materials. NP-074-23. Federal Norms and Rules in the Field of Atomic Energy Use. Moscow, Nauchno-Tekhnicheskii Tsentr po Yadernoy i Radiatsionnoy Bezopasnosti Publ., 2023. 21 p. (In Russ.).
13. IAEA. INES. The International Nuclear and Radiological Event Scale User's Manual. 2008 Edition. Vienna, IAEA, 2013.
14. Avetisov G.M., Antipin B.Ye., Barabanova A.V., et al. *Organizatsiya Sanitarno-Gigiyenicheskikh i Lechebno-Profilakticheskikh Meropriyatiy pri Radiatsionnykh Avariakh* = Organization of Sanitary-Hygienic and Medical-Preventive Measures in Case of Radiation Accidents. Ed. II'in L.A.: Manual. Moscow, VTSMK «Zashchita» Publ., 2005. 524 p. (In Russ.).
15. On Establishing Criteria for Information on Emergency Situations of Natural and Man-Made Nature: Order of the Ministry of Emergency Situations of Russia dated July 5, 2021 No.429 (In Russ.).
16. Lyaginskaya A.M., Yermalitskiy A.P., Osipov V.A., et al. *Provedeniye Yodnoy Profilaktiki Naseleniyu v Sluchaye Vozniknoveniya Radiatsionnoy Avarii* = Conducting Iodine Prophylaxis to the Population in the Event of a Radiation Accident. Methodological Recommendations. Moscow, FMBA Rossii Publ., 2023. 24 p. (In Russ.).
17. *Proizvodnyye Urovni Vmeshatel'stva v Sluchaye Avarii na Atomnoy Stantsii* = Derived Levels of Intervention in Case of an Accident at a Nuclear Power Plant. Methodological Instructions. Moscow, FMBA Rossii Publ., 2008.
18. Kuryndin A.V., Shapovalov A.S., Ivanov Ye.A., Kut'kov V.A. Conceptual Foundations for Making Decisions on Measures to Protect the Population in the Event of a Radiation Accident: a Paradigm Shift. *Yadernaya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Nuclear and Radiation Safety. 2024;4;114:5-22 (In Russ.).
19. Kut'kov V.A. Quantities in Radiation Protection and Safety. ANRI. 2007;3;50:2-25 (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: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

А.Ф. Бобров, Н.Л. Проскурякова, Л.И. Фортунатова

**РИСКИ В СИСТЕМЕ «ЧЕЛОВЕК-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ СРЕДА»:
КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ, КОНЦЕПЦИЯ ОЦЕНКИ И УПРАВЛЕНИЯ**

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка концепции медико-психофизиологического обеспечения оценки и управления рисками в системе «Человек-Производственная среда» (СЧПС).

Материал и методы: Обобщение данных литературы по рискологии, теории и практике оценки и управлении профессиональными рисками, теории надежности человеческого фактора в социально-технических системах, а также опубликованных результатов собственных исследований.

Результаты: С использованием системного подхода и теории рискологии рассмотрены опасности для функционирования СЧПС. Работник, с одной стороны, подвержен риску потери здоровья из-за влияния вредных и/или опасных производственных факторов. С другой, он сам является потенциальным источником риска для функционирования ОИАЭ, последствия реализации которого, могут быть, в том числе катастрофическими. В первом случае угрозой является производство, ущербом – потеря здоровья у работника, во втором – угроза работнику, ущерб – экономические, социальные, политические и иные последствия техногенной радиационной аварии. Это нашло отражение в предложенной концептуальной модели комплексных профессиональных рисков, учитывающей профессиональный и антропогенный риски. Разработана Концепция системы оценки и управления комплексным профессиональным риском, совместно реализуемая специалистами по охране труда ОИАЭ и обслуживающей его медицинской организацией. На основе риск-ориентированного подхода специалисты предприятия проводят специальную оценку условий труда и характеристик профессиональной адаптации работника, специалисты медицинской организации оценку состояния здоровья по данным периодических медицинских осмотров. Оценка проводится по нозологическим (группа диспансерного наблюдения) и донозологическим (уровень психофизиологической адаптации) критериям.

Заключение: В результате проведенного исследования разработана и обоснована концептуальная модель формирования рисков в СЧПС. Предложена концептуальная модель формирования комплексного профессионального риска, объединяющая в себе риск здоровью работника и антропогенный риск, а также риск-ориентированный подход к созданию концепции системы оценки и управления профессиональными рисками. Ее практическая реализация позволит сохранить профессиональное здоровье персонала и повысить безопасность эксплуатации объектов использования атомной энергии.

Ключевые слова: объекты использования атомной энергии, профессиональный риск, управление рисками, концептуальная модель

Для цитирования: Бобров А.Ф., Проскурякова Н.Л., Фортунатова Л.И. Риски в системе «человек-производственная среда»: концептуальная модель, концепция оценки и управления // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 57–62. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-57-62

A.F. Bobrov, N.L. Proskuryakova, L.I. Fortunatova

**Risks in the System “Human-Industrial Environment”:
Conceptual Model, Concept of Assessment and Management**

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

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

ABSTRACT

Purpose: To develop a concept of medical and psychophysiological support for risk assessment and management in the Human-Industrial Environment (HIE) system.

Material and methods: Generalization of literature data on riskology, theory and practice of professional risk assessment and management, theory of reliability of the human factor in socio-technical systems, as well as published results of own research.

Results: Using a systematic approach and the theory of riskology, the dangers to the functioning of the (HPS) system are considered. An employee, on the one hand, is at risk of losing his health due to the influence of harmful and/or dangerous production factors. On the other hand, he himself is a potential source of risk for the functioning of the Nuclear Plant (NP), the consequences of which can be, among other things, catastrophic. In the first case, the threat is production, the damage is the loss of health of the employee, in the second – the threat of the employee, the damage is the economic, social, political and other consequences of a man-made radiation accident. This is reflected in the proposed conceptual model of complex occupational risks, which takes into account both occupational and anthropogenic risks. The concept of a system for assessing and managing complex occupational risk has been developed, jointly implemented by occupational safety specialists of the NP and its medical organization. On the basis of a risk-based approach, the company's specialists conduct a special assessment of working conditions and characteristics of professional adaptation of an employee, specialists of a medical organization assess the state of health according to periodic medical examinations. The assessment is carried out according to nosological (group of dispensary observation) and prenosological (level of psychophysiological adaptation) criteria. Anthropogenic risk is proposed to be assessed by the level of functional reliability of the employee through the professional and functional characteristics of the employee.

Conclusion: in the course of the conducted research, a conceptual model of risk formation in the HIE system has been developed and substantiated. A conceptual model for the formation of a complex occupational risk is proposed, combining the employee's health risk and anthropogenic risk, as well as a risk-oriented approach to the creation of a professional risk assessment and management system concept. Its practical implementation will help to preserve the professional health of personnel and improve the safety of operation of nuclear energy facilities.

Keywords: nuclear energy facilities, risk management, conceptual model

For citation: Bobrov AF, Proskuryakova NL, Fortunatova LI. Risks in the System "Human-Industrial Environment": Conceptual Model, Concept of Assessment and Management. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):57–62. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-57-62

Введение

Системообразующим фактором в системе медико-психофизиологического обеспечения персонала организаций, эксплуатирующих радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии (ОИАЭ), является работник. Он, с одной стороны, подвержен риску потери здоровья из-за влияния вредных и/или опасных производственных факторов. С другой, он сам является потенциальным источником риска для функционирования ОИАЭ, последствия реализации которого могут быть в том числе и катастрофическими. В первом случае угрозой является производство, ущербом – потеря здоровья у работника, во втором – угроза работнику, ущерб – экономические, социальные, политические и иные последствия техногенной радиационной аварии.

Риски нарушения здоровья обозначают как профессиональные, риски нарушения техногенной сферы от нерегламентированных действий работника – антропогенными. И оба указанных вида риска в комплексном сочетании влияют на потенциальный ущерб для системы «Человек – Производственная среда» (СЧПС). Приоритет сохранения жизни и здоровья работников, их продуктивности и трудового долголетия являются неотъемлемой частью системы менеджмента безопасности труда и охраны здоровья, основой риск-ориентированного подхода к оценке и управлению здоровьем работника¹.

Но риск-ориентированный подход должен, по нашему мнению, затрагивать также оценку и управление антропогенным риском. Это связано с тем, что ОИАЭ относятся по классификации ГК «Росатом»² к потенциально опасным объектам высокой категории опасности. То есть могут быть источником возникновения чрезвычайной ситуации межрегионального (и выше) характера.

Практическое внедрение риск-ориентированного подхода к оценке рисков в СЧПС требует обоснования концептуальной модели структуры рисков и концепции медико-психофизиологического обеспечения при управлении рисками (далее концепции), соответствующей системе взглядов специалистов ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна на медико-психофизиологическое обеспечение надёжности человеческого фактора в социально-технических системах атомной промышленности.

Целью проведенных исследований являлась разработка концепции медико-психофизиологического обе-

спечения оценки и управления рисками в СЧПС в целях сохранения профессионального здоровья персонала и повышения безопасности эксплуатации ОИАЭ.

Материал и методы

Материалом для проведенных исследований являлось обобщение данных литературы по рискологии, теории и практике оценки и управления профессиональными рисками работающих во вредных и/или опасных условиях, теории профессиональной и функциональной надежности человеческого фактора в социально-технических системах, а также опубликованные результаты собственных исследований.

Результаты и обсуждение

До настоящего времени медицинская наука наибольших успехов добилась в решении задачи охраны здоровья работающих³ [1–4]. Разработаны критерии здоровых условий труда, основанные на положении, принятом Всемирной организацией здравоохранения, Международной организацией труда, Международной организацией по стандартизации, об априорной вредности труда: любой вид труда и жизнедеятельности в производственной и окружающей среде сопряжён с потенциальными опасностями для здоровья работающего.

С позиций комплексного анализа СЧПС существующие разработки в большей степени касаются оценки ущерба здоровью работника, работающего во вредных и/или опасных условиях труда, для которого производственная среда является опасностью. Поскольку время и величина ущерба однозначно быть предсказаны не могут, вводят понятие «риск», которое является междисциплинарным и используется там, где есть какой-либо опасный агент или источник риска и возможность получения ущерба. Риск является предметом изучения в рискологии – науке о рисках, исследующей сущность риска, его причины, формы проявления и роль в хозяйственной и общественной жизнедеятельности субъектов хозяйствования, общества и индивида [5–8]. Формирование и развитие рискологии связано со все возрастающей потребностью в мониторинге, анализе, диагностировании и программировании риска как в производственной, так и в общественной жизни.

Риск – сочетание вероятности и размера неблагоприятных последствий от наступившего события. В самом широком смысле риск – это возможность пострадать от любой опасности. Риск создается опасностью, но эти понятия не эквивалентны. Так, радиационное излучение представляет опасность для человека, но риск облучения возникает лишь тогда, когда человек подвергается его воздействию. Риск реализуется только тогда, когда

¹ ГОСТ Р 70675-2023 «Системы менеджмента безопасности труда и охраны здоровья. Руководство по оценке риска для здоровья работников». Дата введения 2023-05-01.

² Приказ ГК «Росатом» от 22.01.2021 № 1/2-НПА «Об утверждении критериев отнесения объектов всех форм собственности, правообладателями которых являются Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», организации, в отношении которых Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом» осуществляет координацию и регулирование деятельности, к потенциально опасным объектам» (Зарегистрирован 16.02.2021 № 62507).

³ Руководство Р 2.2.3969-23 «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 7 сентября 2023 г.).

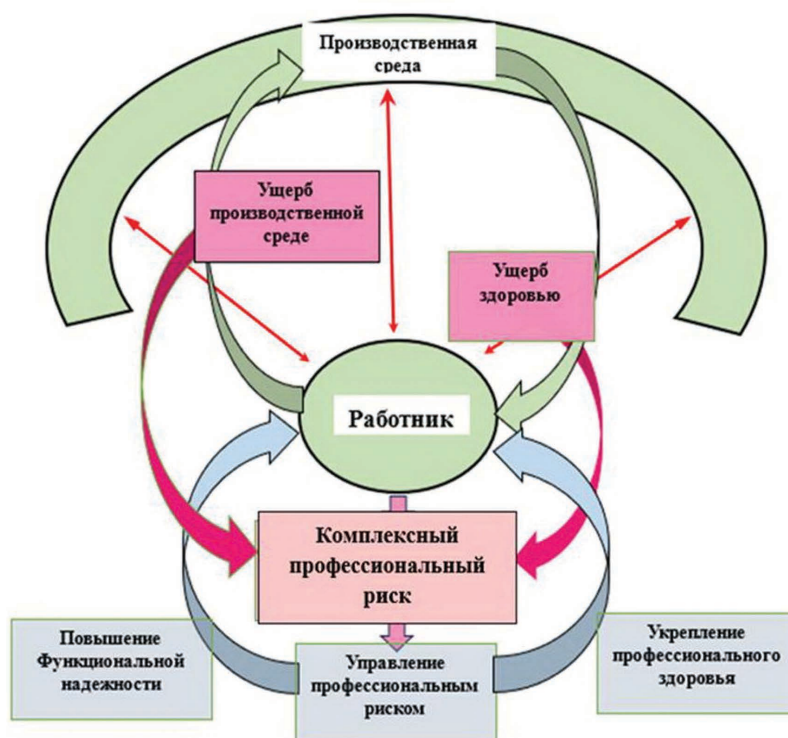


Рис. 1. Концептуальная модель формирования комплексных профессиональных рисков в системе «Человек – Производственная среда»

Fig. 1. A conceptual model for the formation of complex professional risks in the «Human – Industrial environment» system

объект, подверженный опасности, обладает уязвимостью. В общем случае уязвимость определяется относительными потерями, связанными с гибелью и увечьем людей, потерей здоровья, собственности (разрушение зданий, сооружений, инфраструктуры, культурных ценностей, имущества) и нарушением экономической деятельности. Необходимыми и достаточными условиями возникновения риска являются [9]:

- наличие источника риска;
- наличие путей воздействия источника риска на какой-либо объект;
- уязвимость объекта.

Для характеристики СЧПС с позиций ее опасности для здоровья работника используют понятие профессионального риска: вероятность причинения вреда жизни и (или) здоровью работника в результате воздействия на него вредного и (или) опасного производственного фактора при исполнении им своей трудовой функции с учетом возможной тяжести повреждения здоровья⁴.

Но и сам работник является источником антропогенной опасности, под которой понимается опасность, исходящая от людей, вызванная их непреднамеренными действиями (ошибки, неправильное использование оборудования и др.), бездействием или злонамеренными действиями (хищение, саботаж, диверсия, нападение, терроризм) [3]. А сам антропогенный риск может быть определен как количественная характеристика угрозы безопасности предприятия со стороны работника в процессе профессиональной деятельности, обусловленной несоответствием его медико-психофизиологических характеристик требованиям профессиональной деятельности и антропогенной уязвимости оборудования и технологических процессов [10].

⁴ ГОСТ Р 70675-2023 «Системы менеджмента безопасности труда и охраны здоровья. Руководство по оценке риска для здоровья работников». Дата введения 2023-05-01.

Профессиональный и антропогенный риск формируют комплексный профессиональный риск (КПР), под которым предлагается понимать характеристику угрозы здоровью работника из-за вредных и/или опасных производственных факторов и безопасности предприятия из-за несоответствия медико-психофизиологических характеристик работника требованиям деятельности.

В соответствии с описанным предлагается концептуальная модель КПР в системе «Человек – Производственная среда», приведенная на рис. 1. Управление КПР осуществляется укреплением профессионального здоровья работника и повышением его функциональной надежности.

На основе приведенной концептуальной модели разработана концепция системы оценки и управления профессиональными рисками работников ОИАЭ, структурная схема взаимоотношения компонентов которой, представлена на рис. 2.

Левая часть модели (оценка условий труда (1), (2) и характеристики профессиональной адаптации персонала (3)) относится к ОИАЭ. Правая часть включает следующие показатели: группу диспансерного наблюдения работника, оцениваемую в соответствии с Приказом Минздрава России от 27.04.2021 № 404н⁵ по данным периодических медицинских осмотров (4); уровень психофизиологической адаптации (ПФА), оцениваемый по данным периодических психофизиологических обследований (5) персонала и функциональную надежность работника (6), которые относятся к обслуживающей предприятие медицинской организации ФМБА России.

Уровень ПФА рассматривается как донозологическая характеристика состояния здоровья работника [11],

⁵ Приказ Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

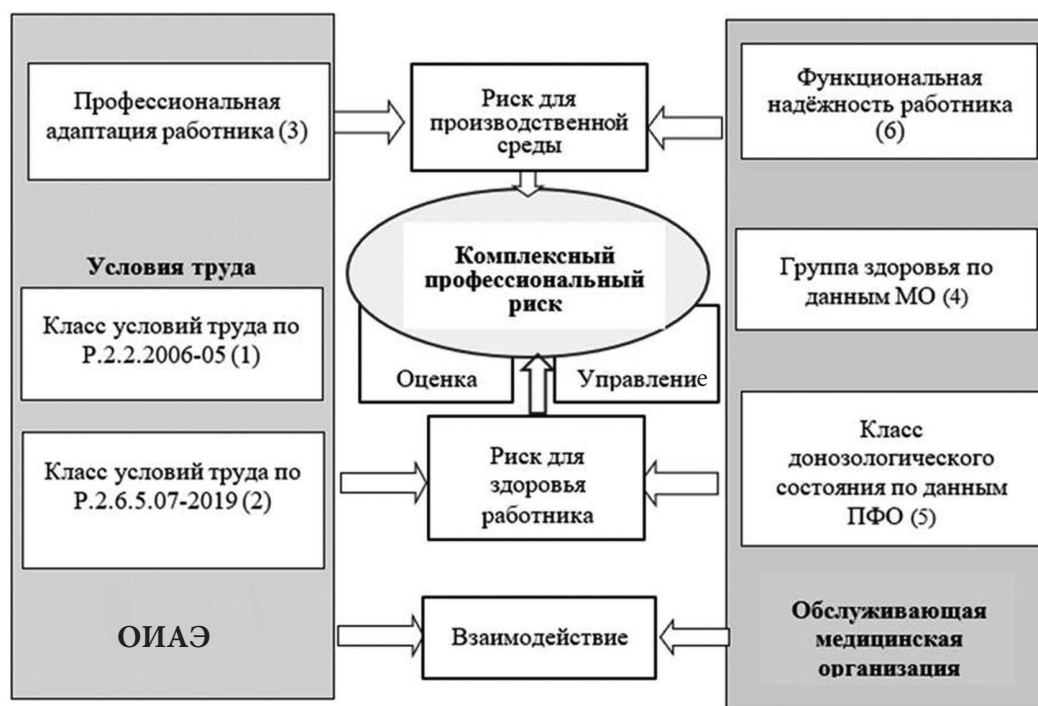


Рис. 2. Структурная схема взаимоотношения компонентов, формирующих оценку комплексных профессиональных рисков
 Fig. 2. A structural diagram the relationship of the components forming the complex professional risks assessment

функциональная надежность – как характеристика антропогенного риска [12, 13].

При формировании концепции в рамках совершенствования менеджмента системы медико-психофизиологического обеспечения оценки и управления КПР учитывались нижеуказанные принципы ее практической реализации:

- а) риск-менеджмент КПР для здоровья работников создаёт и защищает ценность человеческого капитала, для предприятия – его радиационную и ядерную безопасность;
- б) риск-менеджмент для здоровья работников отражает приверженность организации принципам устойчивого развития и способствует достижению целей организации по обеспечению здоровья работников, продлению трудового долголетия, повышению производительности труда, повышению уровня лояльности со стороны работников, партнеров (клиентов, подрядчиков), инвесторов, а также по юридической защите работников и работодателя;
- в) риск-менеджмент для КПР не является обособленной деятельностью, которая отделена от основной деятельности и процессов в организации, а является неотъемлемой частью обязательств организации, всех организационных процессов, включая стратегическое планирование и все процессы управления проектами и изменениями;
- г) критерии качества и достоверности входных данных для процесса риск-менеджмент для КПР определяется с учётом нормативных требований, научной обоснованности, репутации источника информации, опыта применения декларируемых данных, обратной связи от заинтересованных сторон, наблюдения, прогнозов и экспертных оценок, а также иных критериев;
- д) недостаток статистических данных о конкретных фактах неблагоприятных влияний факторов профессиональной среды организаций на работников не

должен служить основанием для отсрочки эффективных, соразмерных и экономически приемлемых мер для предупреждения КПР;

- е) система медико-психофизиологического обеспечения оценки и управления КПР должна быть направлена на конкретного работника с учётом особенностей его базовых личностных и психофизиологических качеств, актуального функционального состояния, ПФА и здоровья, а также уровней профессиональной подготовленности и профессиональной успешности;
- ж) при выборе комплекса мер профилактики (управление риском) в соответствии с рекомендациями МОТ следует руководствоваться следующими приоритетами: 1) устранение опасного фактора или риска; 2) борьба с опасным фактором или риском в источнике; 3) снижение уровня опасного фактора или внедрение безопасных систем работы;
- и) система медико-психофизиологического обеспечения КПР должна базироваться на современных информационных технологиях, включая базы данных и системы поддержки принятия решения по всем компонентам системы;
- к) оптимальность системы медико-психофизиологического управления КПР обеспечивается взаимодействием с функционирующими в организациях ГК «Росатом» системами: медицинского обеспечения; кадрового обеспечения (профессиональный кадровый отбор по образовательным и другим критериям, в том числе при выдвижении в резерв на выше стоящие должности); профессиональной подготовки, повышения и поддержания квалификации, переподготовки персонала; социального обеспечения; режимного обеспечения.

Констатация наличия профессионального риска является необходимой, но не достаточной задачей при выполнении особо опасных работ на ОИАЭ. Дальнейшим шагом является управление профессиональными рисками.

Заметим, что работа в условиях превышения гигиенических нормативов является нарушением Законов Российской Федерации: № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», № 52-ФЗ от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», № 181-ФЗ от 17.07.1999 «Об основах охраны труда в Российской Федерации» и основанием для использования органами и учреждениями Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и другими контролирующими организациями в пределах предоставленных им законом прав для применения санкций за вредные и опасные условия труда.

В тех случаях, когда работодатель по обоснованным технологическим и иным причинам не может в полном объеме обеспечить соблюдение гигиенических нормативов на рабочих местах, он должен (в соответствии со ст. 11 Федерального закона № 52-ФЗ) обеспечить безопасность для здоровья человека выполняемых работ. Это может быть достигнуто посредством выполнения комплекса защитных мероприятий (организационных, санитарно-гигиенических, ограничения по времени воздействия фактора на работника – рациональные режимы труда и отдыха, средства индивидуальной защиты (СИЗ) и др.). При этом работник имеет право получить достоверную информацию об условиях труда, степени их вредности, возможных неблагоприятных последствиях для здоровья, необходимых средствах индивидуальной защиты и медико-профилактических мероприятиях.

При превышении нормативных уровней работодатель разрабатывает комплекс мер по улучшению условий труда, включающий организационно-технические, для устранения опасного фактора, а при невозможности устранения – снижение его уровня до безопасных пределов. Если в результате внедрения мер риск нарушения здоровья сохраняется, используют меры по уменьшению времени его воздействия (защита временем). Заметим, что, уменьшая уровни воздействующих вредных факторов (пыли, химических веществ, шума, вибрации, микроклимата и др.), СИЗ одновременно могут оказывать и неблагоприятные побочные эффекты.

Управление профессиональным риском представляет собой выбор и осуществление наиболее эффективных и экономически оправданных управленческих решений с целью снижения степени ущерба здоровью работников, снижению опасности, а в первую очередь устранению опасности, т.е. созданию безопасных условий труда. Оно также включает в себя мониторинг динами-

чески изменяющихся условий производственной среды, определяющих степень риска.

Управление профессиональным риском основывается на экономических, социальных и политических оценках, результатах оценки риска, степени возможного материального и морального ущерба для здоровья работников, оценки уровня затрат при реализации различных вариантов управленческих решений, а также размерах выгод от реализации того или иного варианта управленческого решения.

Согласно современным представлениям, управление профессиональным риском, в широком понимании, состоит из следующих обязательных направлений и составных частей:

- постановка проблемы, рассмотрение вариантов, принятие решений;
- действия и оценка результатов (снижение или устранение экспозиции, профилактические мероприятия);
- организационно-технические, лечебно-профилактические, административно-правовые и экономические меры и механизмы;
- оптимизация комплексов профилактических мероприятий, направленных на снижение или устранение профессиональной экспозиции (риска) при оптимальном соотношении затрат и пользы;
- информирование о риске работников, работодателей, органов власти, общественности, страховщиков и др.

Заключение

В ходе проведенного исследования разработана и обоснована концептуальная модель формирования профессиональных рисков в системе «Человек – Производственная среда», реализующая комплексную оценку профессиональных рисков, включающая риски нарушения функционирования техногенной сферы от нерегламентированных действий работника (антропогенные), риски потери здоровья от воздействия производственной среды, а также меры по управлению профессиональными рисками. Изучение профессионального риска, разработка мер по его управлению, а также оценка психофизиологического состояния специалистов, выполняющих особо важные работы на ОИАЭ, является важной задачей сохранения здоровья высококвалифицированного персонала и сохранения его профессионального долголетия.

Комплексную оценку профессиональных рисков можно рассматривать как новое научное направление в совершенствовании медико-психофизиологического обеспечения работников предприятий с потенциально опасными технологиями, курируемых ФМБА России.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Профессиональный риск для здоровья работников: Руководство / Под ред. Н.Ф. Измерова, Э.И. Денисова. М.: Тривант, 2003. 448 с.
2. Бухтияров И.В., Бобров А.Ф., Денисов Э.И., Еремин А.Л., Курьеров Н.Н. Методы оценки профессионального риска и их информационное обеспечение // Гигиена и санитария. 2019. Т.98. №12. С.1327-1330.
3. Хрупачев А.Г., Хадарцев А.А., Дунаев В.А., Каменев Л.И., Кащинцева Л.В., Щербаков В.И. Профессиональный риск. Теория и практика расчета / Под ред. А.Г. Хрупачева, А.А. Хадарцева. Тула: ТулГУ, 2011. 330 с.
4. Проскурякова Н.Л. Показатели оценки профессиональных рисков работников объектов использования атомной энергии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67. №3. С. 36–40. doi:10.33266/1024-6177-2022-67-3-36-40.
5. Бек У. Общество риска. На пути к другому модерну. М.: Прогресс-Традиция, 2000. 381 с.
6. Яницкий О.Н. Социальные реальности и социальные миры. Социология риска: ключевые идеи // Мир России. 2003. № 1. С. 3-35.
7. Giddens A. Modernity and Self-Identity: Self and Society in the Late Modern Age. Stanford, 1991. 264 p.
8. Сидоров М.А. Управление риском и устойчивое развитие: Учебное пособие для экономических вузов. М.: РЭА, 1999. 528 с.
9. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. М.: Эдиториал УРСС, 1999. 256 с.
10. Бобров А.Ф. Предупреждение техногенных чрезвычайных ситуаций: информационная технология разработки критериев оценки антропогенных рисков // Мед.биол. и соц.

- психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2019. №2. С. 5-16. doi.org/10.25016/2541-7487-2019-0-2-05-16.
11. Бобров А.Ф., Бушманов А.Ю., Седин В.И., Щебланов В.Ю. Системная оценка результатов психофизиологических обследований // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. №3. С.13-19.
 12. Бобров А.Ф., Седин В.И., Щебланов В.Ю., Метляева Н.А., Калинина М.Ю. Функциональная надежность работника в системе обеспечения безопасности эксплуатации объектов использования атомной энергии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66. №3. С. 5-8. doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-5-8.
 13. Бушманов А.Ю., Калинина М.Ю., Щебланов В.Ю., Седин В.И., Бобров А.Ф., Фортунатова Л.И. Функциональная надежность в системе медико-психофизиологического обеспечения работников объектов использования атомной энергии: Монография. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2022. 92 с.

REFERENCES

1. *Professional'nyy Risk dlya Zdorov'ya Rabotnikov* = Professional Risk to Workers' Health: Manual. Ed. N.F. Izmerov, E.I. Denisov. Moscow, Trovart Publ., 2003. 448 p. (In Russ.).
2. Bukhtiyarov I.V., Bobrov A.F., Denisov E.I., Yerebin A.L., Kur'yev N.N. Methods of Assessing Professional Risk and their Information Support. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2019;98;12:1327-1330 (In Russ.).
3. Khrupachev A.G., Khadartsev A.A., Dunayev V.A., Kameney L.I., Kashintseva L.V., Shcherbakov V.I. Professional'nyy Risk. *Teoriya i Praktika Rascheta* = Professional Risk. Theory and Practice of Calculation. Ed. A.G. Khrupacheva, A.A. Khadartsev. Tula, Tul'skiy Gosudarstvennyy Universitet Publ., 2011. 330 p. (In Russ.).
4. Proskuryakova N.L. Indicators for Assessing Professional Risks of Workers at Nuclear Facilities. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;3:36-40 (In Russ.). doi:10.33266/1024-6177-2022-67-3-36-40
5. Bek U. *Obshchestvo Riska. Na Puti k Drugomu Modernu* = Risk Society. Towards Another Modernity. Moscow, Progress-Traditsiya Publ., 2000. 381 p. (In Russ.).
6. Yanitskiy O.N. Social Realities and Social Mirages. Sociology of Risk: Key Ideas. *Mir Rossii* = Universe of Russia. 2003;1:3-35 (In Russ.).
7. Giddens A. Modernity and Self-Identity: Self and Society in the Late Modern Age. Stanford, Polity Press, 1991. 264 p.
8. Sidorov M.A. *Upravleniye Riskom i Ustoychivoye Razvitiye* = Risk Management and Sustainable Development: Textbook for Economic Universities. Moscow, REA Publ., 1999. 528 p. (In Russ.).
9. Bol'shakov A.M., Krut'ko V.N., Putsillo Ye.V. *Otsenka i Upravleniye Riskami Vliyaniya Okruzhayushchey Sredy na Zdorov'ye Naseleniya* = Assessment and Management of Risks of Environmental Impact on Population Health. Moscow, Editorial URSS Publ., 1999. 256 p. (In Russ.).
10. Bobrov A.F. Prevention of Man-Made Emergencies: Information Technology for Developing Criteria for Assessing Anthropogenic Risks. *Mediko-Biologicheskiye i Sotsial'no Psikhologicheskiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh* = Medical, Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2019;2:5-16 (In Russ.). doi: 10.25016/2541-7487-2019-0-2-05-16
11. Bobrov A.F., Bushmanov A.Yu., Sedin V.I., Shcheblanov V.Yu. Systematic Assessment of the Results of Psychophysiological Examinations. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Medicine of Extreme Situations. 2015;3:13-19 (In Russ.).
12. Bobrov A.F., Sedin V.I., Shcheblanov V.Yu., Metlayeva N.A., Kalinina M.Yu. Functional Reliability of an Employee in the Safety Assurance System for the Operation of Nuclear Facilities. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;3:5-8 (In Russ.). doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-5-8
13. Bushmanov A.Yu., Kalinina M.Yu., Shcheblanov V.Yu., Sedin V.I., Bobrov A.F., Fortunatova L.I. *Funktsional'naya Nadozhnost' v Sisteme Mediko-Psikhofiziologicheskogo Obespecheniya Rabotnikov ob "Yektov Ispol'zovaniya Atomnoy Energii"* = Functional Reliability in the System of Medical and Psychophysiological Support of Workers at Nuclear Facilities: Monograph. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana Publ., 2022. 92 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: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, А.Р. Туков, М.Н. Зиятдинов, М.Ю. Калинина,
А.М. Михайленко, М.В. Калинина, А.С. Кретов, М.Г. Арчгова

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ И ОРГАНИЗАЦИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка заболеваемости профессиональными болезнями (ПБ) работников предприятий и организаций атомной промышленности России.

Материал и методы: В работе использована информационная база Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания (ОРПРОФИ), разработанного ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и содержащего сведения о случаях профессиональных болезней работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, в том числе предприятий и организаций атомной промышленности России.

Для обработки результатов исследования использован статистический пакет программ Excel, для расчёта абсолютных и интенсивных показателей, темпа прироста разработаны оригинальные программы. Заболеваемость ПБ рассчитывалась на 10 тыс. работников.

Результаты: Проведена оценка заболеваемости ПБ работников предприятий и организаций атомной промышленности. Установлены особенности структуры регистрируемых ПБ работников предприятий и организаций атомной промышленности, отличающиеся от структуры ПБ работников в других отраслях экономики. Проведена оценка динамики заболеваемости ПБ за период 2011–2023 гг. по отдельным нозологиям.

Заключение: В группе работников предприятий и организаций атомной промышленности с зарегистрированными ПБ за период 2011–2023 гг. (средний возраст $54,4 \pm 0,3$) первое ранговое место составляют лица в возрастной группе 50–59 лет – 38,8 %. Удельный вес лиц с двумя и более ПБ составляет 54,0 %. В структуре заболеваемости ПБ первое ранговое место занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (МКБ 10: M00–M99,9) – 48,6 %, второе – травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (МКБ 10: S00–T98,3) – 19,2 %, третье – злокачественные новообразования (МКБ 10: C00–D09,9) – 12,2 %. Отмечен резкий рост заболеваемости ПБ 2011–2016 гг. Динамика данного эпидемиологического процесса ПБ может быть объяснена реализацией рентной установки работников, имеющих диагноз профессионального заболевания. В структуре вредных производственных факторов в 2023 г. наибольший удельный вес занимают физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем, составляющие 53,4 %, на втором ранговом месте – воздействие физических факторов – 40,0 %, на третьем месте прочие факторы – 6,7 %.

Ключевые слова: *заболеваемость, профессиональные болезни, атомная промышленность, вредные производственные факторы*

Для цитирования: Самойлов А.С., Бушманов А.Ю., Туков А.Р., Зиятдинов М.Н., Калинина М.Ю., Михайленко А.М., Калинина М.В., Кретов А.С., Арчгова М.Г. Заболеваемость профессиональными болезнями работников предприятий и организаций атомной промышленности России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 63–70. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-63-70

A.S. Samoilov, A.Yu. Bushmanov, A.R. Turov, M.N. Ziyatdinov, M.Yu. Kalinina,
A.M. Mihajlenko, M.V. Kalinina, A.S. Kretov, M.G. Archgova

The Incidence of Occupational Diseases of Employees of Enterprises and Organizations of the Russian Nuclear Industry

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

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

ABSTRACT

Purpose: Assessment of the incidence of occupational diseases (OD) of employees of enterprises and organizations of the Russian nuclear industry.

Material and methods: Work uses the information base of the Industrial Register of Persons with Occupational Diseases (ORPROFI), developed by A.I. Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia and containing information on cases of occupational diseases of employees of enterprises and organizations serviced by healthcare institutions of the FMBA of Russia, including enterprises and organizations of the nuclear industry of Russia.

To process the results of the study, the statistical Excel software package was used, original programs were developed to calculate absolute and intensive indicators, the growth rate. The incidence OD was calculated per 10,000 employees.

Results: The assessment of the incidence of OD among employees of enterprises and organizations of the nuclear industry was carried out. The features of the structure of the registered OD of employees of enterprises and organizations of the nuclear industry, which differ from the structure of the OD of workers in other sectors of the economy, are established. An assessment of the dynamics of the incidence of OD for the period 2011–2023 was carried out.

Conclusion: In the group of employees of enterprises and organizations of the nuclear industry with registered OD for the period 2011–2023, the first rank place is occupied by persons in the age group of 50–59 years – 38.8 % (average age 54.4 ± 0.3). The proportion of people

with two or more OD is 54.0 %. Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue occupy the first rank in the structure of the incidence of OD (ICD 10: M00–M99.9) – 48.6 %, the second – injuries, poisoning and some other consequences of exposure to external causes (ICD 10: S00–T98) – 19.2 %, the third – malignant neoplasms (ICD 10: C00–D09.9) – 12.2 %. There was a sharp increase in the incidence of OD in 2011–2016. The dynamics of this epidemiological process of OD can be explained by the introduction of a system for correcting the accounting of employees with a diagnosed occupational disease. In the structure of harmful production factors in 2023, physical overloads and functional overstrain of individual organs and systems occupy the largest share – 53.4 %, in second place – the impact of physical factors – 40.0 %, in third place other factors – 6.7 %.

Keywords: *morbidity, occupational diseases, nuclear industry, harmful production factors*

For citation: Samoilov AS, Bushmanov AY, Turov AR, Ziyatdinov MN, Kalinina MYu, Mihajlenko AM, Kalinina MV, Kretov AS, Arhegova MG. The Incidence of Occupational Diseases of Employees of Enterprises and Organizations of the Russian Nuclear Industry. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):63–70. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-63-70

Введение

Болезни, связанные с профессиональной и трудовой деятельностью, сопровождают человечество с древнейших времён. Одни из первых письменных упоминаний о неблагоприятном влиянии условий труда на здоровье относятся к временам Древней Греции и Римской империи, когда были описаны случаи тяжёлых болезней рабочих серебрянных рудников [1, 2]. В последующем многие видные учёные посвятили свои работы изучению заболеваний, связанных с условиями труда [1]. Интерес к изучению ПБ не угасает, поскольку научно-технический прогресс и развитие производительных сил приводят к непрерывному изменению характера производства и условий труда, что в свою очередь оказывает влияние на частоту развития и структуру возникающих ПБ.

По данным Международной организации труда – МОТ (ILO), уровень участия населения в рабочей силе составил в 2024 г. 60,0 % [3]. Это означает, что по состоянию на 2024 г. в мире насчитывается порядка 4,5 млрд работающих людей. По данным ВОЗ и МОТ, только за один 2016 г. заболевания и травмы, связанные с трудовой деятельностью, стали причиной смерти 1,9 млн чел. [4]. Ежегодно более 100 млн рабочих получают травмы и вред здоровью [1, 2, 5]. Глобальный рост численности населения и количества работающих людей не является равномерным и в основном затрагивает развивающиеся страны Африки, Азии и Латинской Америки. Для многих промышленно развитых стран Европы, Северной Америки и некоторых стран Азии характерны иные тенденции – сокращение численности населения, сопровождающееся низкой рождаемостью и старением населения [6]. В РФ по данным официальной статистики на протяжении длительного времени складывается неблагоприятная демографическая ситуация, включающая снижение численности населения трудоспособного возраста [7]. Подготовка профессиональных работников требует существенных финансовых вложений и в ряде случаев занимает 10 и более лет [8]. Данные обстоятельства увеличивают экономическую ценность работников и требуют от работодателей необходимости создания благоприятных условий труда в целях сохранения трудовых ресурсов. Всестороннее изучение профессиональной патологии, разработка мероприятий по предупреждению, диагностике и своевременному лечению ПБ является актуальной задачей медицинской науки.

Существуют разные определения понятия «профессиональное заболевание». В соответствии с определением статьи 3 Федерального закона РФ от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» профессиональное заболевание – хроническое или острое заболевание застрахованного, являющееся результатом воздействия на него вредного (вредных) производственного (производственных) фактора (факторов) и повлекшее временную или стой-

кую утрату им профессиональной трудоспособности и (или) его смерть [9]. Согласно определению академика Н.А. Мухина, профессиональные болезни – это заболевания, причиной которых являются профессиональные вредности, неблагоприятные производственные факторы и условия труда [10]. В соответствии с решениями международного симпозиума по ПБ, организованного МОТ в Линце (Австрия) в октябре 1992 г. (ILO 1993), взаимосвязь между работой и ПБ предложено разделить на следующие категории:

- ПБ, имеющие специфическую или сильную связь с родом занятий, как правило, только с одним возбудителем, и признаваемые таковыми;

- ПБ, с множественными возбудителями, где факторы рабочей среды могут играть роль вместе с другими факторами риска в развитии таких заболеваний, которые имеют сложную этиологию;

- заболевания, поражающие трудоспособное население, не имеющие причинно-следственной связи с работой, но которые могут усугубляться профессиональными вредностями для здоровья [11].

Отсутствие единых критериев и единого стандартного определения случая ПБ может быть препятствием для обеспечения достоверного учёта и корректного сравнения показателей заболеваемости в различных регионах и странах.

По данным государственного доклада «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Российской Федерации в 2023 г.», подготовленного Роспотребнадзором, в РФ уровень заболеваемости ПБ в 2023 г. по сравнению с 2014 г. снизился на 44,83 % и составил 0,96 на 10 тыс. работников (в 2014 г. – 1,74) [12]. Регистрируемый в РФ уровень ПБ многократно ниже уровня, регистрируемого в странах Европы и США [2, 13–17]. В РФ в 2020–2023 гг. по сравнению с 2014 г. число случаев острых профессиональных заболеваний (отравлений) значительно возросло (в 5,6 раз в 2023 г.), в первую очередь за счет случаев новой коронавирусной инфекции среди медицинских работников. Вместе с тем, число зарегистрированных случаев хронической патологии снизилось более чем в 2 раза [12]. Ряд авторов указывает, что регистрируемый в РФ уровень ПБ многократно ниже реального уровня [13, 14, 16, 17]. Различия регистрируемых уровней заболеваемости ПБ в РФ и других странах могут быть обусловлены различными подходами к определению случаев ПБ, различными используемыми перечнями нозологических форм ПБ [16, 19, 20]. Определенный вклад вносят особенности мотивации работников и работодателей к выявлению ПБ [2, 14–16], в особенности на ранних стадиях, при проведении обязательных медицинских осмотров работников [2, 14, 16, 18], а также другие причины [2, 14, 16, 18–20].

Одним из методов обеспечения полноты и точности учёта ПБ является функционирование регистров данных

заболеваний. Регистр лиц, имеющих ПБ, позволяет обеспечить непрерывный мониторинг здоровья работников, изучать факторы производственной среды, оказывающих негативное воздействие на здоровье работников, принимать актуальные и своевременные меры, направленные на предупреждение, раннее выявление, диагностику и лечение ПБ [21, 22].

Материал и методы

В работе использована информационная база ОРПРОФИ, содержащая сведения о случаях ПБ работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, в том числе предприятий и организаций атомной промышленности. По состоянию на 31.12.2023 ОРПРОФИ содержит сведения о 2384 случаях ПБ, зарегистрированных за период 2011–2023 гг., из них 825 случаев ПБ у работников предприятий и организаций атомной промышленности. Исследование носит ретроспективный характер.

Для обработки результатов исследования использован статистический пакет программ Excel, для расчёта абсолютных и интенсивных показателей, темпа прироста разработаны оригинальные программы. Заболеваемость ПБ рассчитывалась на 10 тыс. работников.

Результаты и обсуждение

По состоянию на 31.12.2023 ОРПРОФИ содержит сведения о 2384 диагнозах ПБ, зарегистрированных у 1801 работника, в т.ч. 825 диагнозов ПБ у 428 работников предприятий и организаций атомной промышленности в возрасте от 22 до 89 лет (средний возраст $54,4 \pm 0,3$). Первое ранговое место в структуре лиц с зарегистрированными ПБ составили работники в возрастной группе 50–59 лет – 38,8 %, второе – лица в возрастной группе 40–49 лет – 24,1 %, третье – лица в возрастной группе 60–69 лет – 20,1 %. Всего работники трудоспособного возраста (в возрастной группе 40–59 лет) составляют 62,9 %, от числа лиц с установленным ПБ. Возрастная структура заболеваемости ПБ работников предприятий и организаций атомной промышленности существенно не отличается от заболеваемости ПБ по РФ в 2023 г. Среди всех лиц с впервые выявленными ПБ наибольший удельный вес составляют работники в возрастной группе 50–59 лет (43,4 %), второе ранговое место занимают лица в возрастной группе 40–49 лет (27,4 %), третье – 60 и более лет (21,2 %) [12].

По данным ОРПРОФИ, удельный вес лиц с двумя и более зарегистрированными ПБ в группе работников предприятий и организаций атомной промышленности составил 54,0 %, что в 3 раза превышает удельный вес лиц с аналогичным показателем среди всех лиц с впервые зарегистрированными ПБ в целом по РФ в 2023 г. – 17,6 % (табл. 1), [12].

В структуре заболеваемости ПБ работников предприятий и организаций атомной промышленности за период 2011–2023 гг., первое ранговое место занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (МКБ 10: M00–M99.9), составляющие 48,6 %, второе – травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (МКБ 10: S00–T98) – 19,2 %, третье – злокачественные новообразования (МКБ 10: C00–D09.9), на долю которых приходится 12,2 % (табл. 2).

Структура ПБ, зарегистрированных у работников предприятий и организаций атомной промышленности, имеет свои особенности и отличается от структуры ПБ, регистрируемых у работников в других областях экономической деятельности. В структуре ПБ зарегистри-

Таблица 1

Распределение работников предприятий и организаций атомной промышленности по количеству зарегистрированных диагнозов профессиональных заболеваний (2011–2023 гг.) и по возрастным группам

Distribution of employees of enterprises and organizations of the nuclear industry by the number of registered diagnoses of occupational diseases (2011–2023) and by age group

Возрастные группы	Число диагнозов							Уд. вес, %
	1	2	3	4	5	6	Всего	
20–29 лет	2	0	0	0	0	0	2	0,4
30–39 лет	4	7	2	1	0	0	14	3,3
40–49 лет	25	45	17	12	2	2	103	24,1
50–59 лет	61	55	34	14	2	0	166	38,8
60–69 лет	51	9	16	9	1	0	86	20,1
70 лет и старше	54	1	2	0	0	0	57	13,3
Все	197	117	71	36	5	2	428	100,0

Таблица 2

Количество и структура зарегистрированных диагнозов профессиональных болезней у работников предприятий и организаций атомной промышленности, 2011–2023 гг.

The number and structure of registered diagnoses of occupational diseases among employees of enterprises and organizations of the nuclear industry, 2011–2023

Диагнозы, МКБ 10	Код МКБ 10	Число диагнозов	Уд. вес, %
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00–M99	401	48,6
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	S00–T98	158	19,2
Злокачественные новообразования	C00–D09.9	101	12,2
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60–H95	99	12,0
Болезни органов дыхания	J00–J99	35	4,2
Болезни нервной системы	G00–G99	27	3,4
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00–L99	2	0,2
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	A00–B99	1	0,1
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00–H59	1	0,1
Все		825	100,0

рованных у работников угольной промышленности болезни опорно-двигательного аппарата составляя 38,7–43,2 %, нейросенсорная тугоухость – 18,9–24,3 %, вибрационная болезнь – 21,0–24,2 %, пневмокониозы и пылевые бронхиты – 13,9–19,1 % [23]. В группе лиц, задействованных на производстве черного никеля и меди в Арктике, в структуре ПБ первое ранговое место занимают заболевания глаза и его придаточного аппарата, второе – заболевания костно-мышечной системы, третье – болезни органов дыхания [24]. В структуре ПБ рабочих предприятий по производству алюминия наибольший удельный вес составляют заболевания, связанные с хронической интоксикацией соединениями фтора [25, 26]. В структуре ПБ работников лесной промышленности преобладают заболевания, вызванные воздействием физических факторов (64,6 %), ПБ с физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем (24,6 %) и воздействием биологических факторов (8,7 %) [27].

По данным ОРПРОФИ, в 2023 г. наибольшее количество диагнозов зарегистрировано в возрастной группе 40–49 лет – 50,0 %, в возрастной группе 70 и более лет – 28,6 %, в группе 50–59 лет – 17,9 %. На период трудоспособного

Таблица 3

Распределение зарегистрированных диагнозов у работников предприятий и организаций атомной промышленности в 2023 г. по возрастным группам

Distribution of registered diagnoses among employees of enterprises and organizations of the nuclear industry in 2023 by age group

Возрастные группы	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M99)	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00–T98)	Болезни нервной системы (G00–G99)	Злокачественные новообразования (C00–D09,9)	Болезни уха и сосцевидного отростка (H60–H95)	Всего	Уд. вес, %
40–49 лет	10	2	2	0	0	14	50,0
50–59 лет	4	0	0	0	1	5	17,9
60–69 лет	0	0	0	1	0	1	3,5
70 лет и старше	0	0	0	6	2	8	28,6
Все	14	2	2	7	3	28	100,0

возраста (40–59 лет) приходится 67,9 % зарегистрированных диагнозов профессиональных заболеваний (табл. 3).

В 2023 г. случаи ПБ в возрастных группах младше 40 лет не регистрировались. По данным авторов, в группе лиц, задействованных на производстве чернового никеля и меди в Арктике, на момент выявления профессиональной патологии средний возраст работников составил $53,2 \pm 0,8$ года [24]. Среди работников лесной промышленности ПБ чаще всего регистрировались в возрастной группе 35–54 года [27]. Представленные данные свидетельствуют, что вне зависимости от вида экономической деятельности предприятия или организации, и соответственно вредных производственных факторов и условий труда, наибольшее количество ПБ регистрируется в группе работников трудоспособного возраста (40–59 лет).

В РФ первое ранговое место среди показателей заболеваемости ПБ по видам экономической деятельности в 2023 г. занимают предприятия по добыче полезных ископаемых – 17,6, второе место – обрабатывающие производства – 1,77, третье – сельское, лесное хозяйство, охота, рыболовство и рыбоводство – 1,0 [12].

В 2023 г. заболеваемость всеми профессиональными болезнями работников атомной промышленности, по данным ОРПРОФИ составила 0,81, что сопоставимо с заболеваемостью работников здравоохранения и социальных услуг РФ – 0,78 (рис. 1) [12].

По данным ОРПРОФИ, заболеваемость всеми ПБ в 2023 г. снизилась более чем в 1,9 раза по сравнению с 2022 г. – с 1,5 до 0,8. В 2023 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 0,2, заболеваемость болезнями внутреннего уха (шумовые эффекты внутреннего уха – нейросенсорная тугоухость) – 0,1, костно-мышечной системы – 0,4, заболеваемость болезнями, вызванными вибрацией, – 0,06.

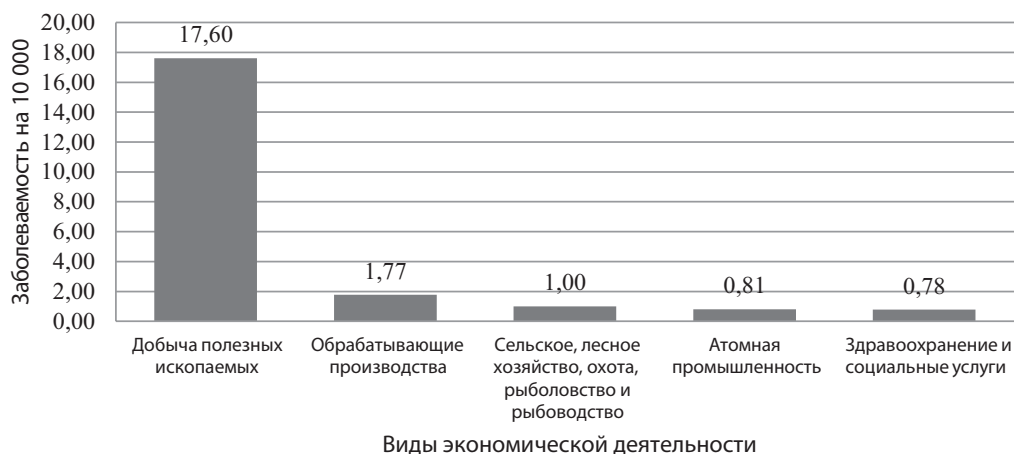


Рис. 1. Заболеваемость профессиональными болезнями в 2023 г. по видам экономической деятельности

Fig. 1. Incidence of occupational diseases in 2023 by type of economic activity

Динамика заболеваемости работников предприятий и организаций атомной промышленности в 2011–2023 гг. всеми ПБ (МКБ А00–Т98,9) характеризуется постоянным ростом заболеваемости по годам наблюдения с 2011 г. вплоть до максимального значения 5,3 в 2016 г., со спадом заболеваемости в 2017–2018 гг. и последующей стабилизацией и тенденцией к снижению в 2018–2021 гг. (рис. 2). В 2022 г. отмечается повышение заболеваемости до 1,5, что в три раза превышает уровень заболеваемости 2021 г. (0,5). В 2023 г. отмечается снижение заболеваемости более чем в 1,9 раза в сравнении с 2022 г. – с 1,5 до 0,8.

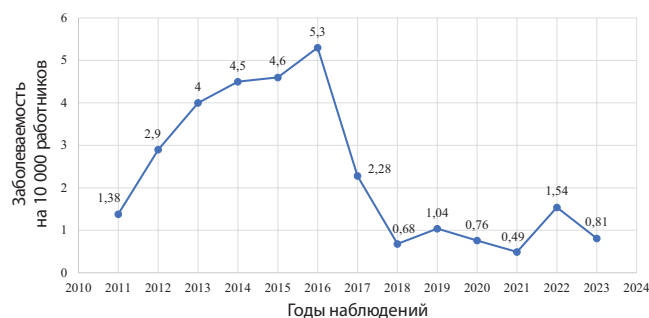


Рис. 2. Динамика заболеваемости работников предприятий и организаций атомной промышленности 2011–2023 гг. (профессиональные заболевания, все диагнозы (МКБ А00–Т98,9))
Fig. 2. Dynamics of morbidity among employees of enterprises and organizations of the nuclear industry in 2011–2023 (occupational diseases, all diagnoses (ICD A00–T98,9))

Необходимо отметить различие динамики заболеваемости ПБ в периоды 2011–2016 гг. (темпы прироста 30,9 %) и в 2018–2023 гг. (темпы прироста 3,6 %). Если предположить, что 10–15 лет назад были неудовлет-

ворительные условия труда, то ответ на них мог бы предполагать плавный подъём заболеваемости с длительным плавным её снижением. Динамика данного эпидемиологического процесса может быть объяснена реализацией рентной установки работников, имеющих диагноз ПБ.

Динамика заболеваемости ПБ костно-мышечной системы и соединительной ткани (МКБ 10: M00–M99,9) работников предприятий и организаций атомной промышленности в 2011–2023 гг. характеризуется практически непрерывным ростом в период с 2011 по 2016 гг. – с 0,4 до 3,5. В период с 2016 по 2018 гг. отмечается резкое снижение заболеваемости ПБ костно-мышечной системы и соединительной ткани с максимального уровня 3,5, отмеченного в 2016 г., до 0,1 в 2018 г. В период с 2018 по 2021 гг. заболеваемость ПБ костно-мышечной системы и соединительной ткани сохранялась на относительно стабильном уровне, в 2022 г. заболеваемость ПБ резко возрастает до уровня 1,0. В 2023 г. заболеваемость ПБ снизилась более чем в 2 раза по сравнению с 2022 г. – до 0,4 (рис. 3).



Рис. 3. Динамика заболеваемости профессиональными болезнями костно-мышечной системы (МКБ 10: M00–M99,9) работников предприятий и организаций атомной промышленности 2011–2023 гг.
Fig. 3. Dynamics of occupational diseases of the musculoskeletal system (ICD 10: M00–M99,9) among employees of enterprises and organizations of the nuclear industry in 2011–2023

Динамика заболеваемости ПБ, вызванными производственной вибрацией (МКБ 10: T75,2), работников предприятий и организаций атомной промышленности в 2011–2019 гг. имеет неустойчивый характер, увеличиваясь с 2011 г. по 2015 г. с последующим снижением в 2016–2018 гг. и стабилизацией на уровне 0,1–0,2 за период 2018–2021 гг. В 2022 г. заболеваемость возросла в 4,7 раза и составила 0,3. В 2023 г. отмечается снижение заболеваемости в 5,5 раза до 0,06 (рис. 4).



Рис. 4. Динамика заболеваемости профессиональными болезнями, вызванными вибрацией (МКБ 10: T75,2) работников предприятий и организаций атомной промышленности 2011–2023 гг.

Fig. 4. Dynamics of the incidence of occupational diseases caused by vibration (ICD 10: T75,2) among employees of enterprises and organizations of the nuclear industry in 2011–2023

Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями (МКБ 10: C00–D09,9) профессионального генеза отличается от заболеваемости болезнями костно-мышечной системы (МКБ 10: M00–M99,9) и ПБ, вызванными вибрацией (МКБ 10: T75,2) и характеризуется неравномерным ростом с 0,2 в 2011 г., до максимального уровня 0,5 в 2017 г., с последующим снижением в 4 раза до 0,1 в 2022 г. В 2023 г. отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями профессионального генеза в 1,7 раза до 0,2 (рис. 5).



Рис. 5. Динамика заболеваемости профессиональными злокачественными новообразованиями (МКБ 10: C00–D09,9), работников предприятий и организаций атомной промышленности 2011–2023 гг.

Fig. 5. The dynamics of the incidence of occupational malignant neoplasms (ICD 10: C00–D09,9), employees of enterprises and organizations of the nuclear industry 2011–2023

Динамика заболеваемости работников предприятий и организаций атомной промышленности заболеваниями, связанными с воздействием производственного шума (нейросенсорная тугоухость двусторонняя, МКБ 10: H90,3) за период наблюдения характеризуется ростом с 0,3 в 2011 г. до максимального значения 0,5 в 2015 г. и последующим неравномерным снижением заболеваемости до 0,03 в 2021–2022 гг. В 2023 г. заболеваемость болезнями, связанными с воздействием производственного шума, увеличилась в 3 раза в сравнении с уровнем 2022 г. – до 0,1 (рис. 6).



Рис. 6. Динамика заболеваемости профессиональными болезнями, связанными с воздействием производственного шума (нейросенсорная тугоухость двусторонняя МКБ 10: H90,3) у работников предприятий и организаций атомной промышленности 2011–2023 гг.

Fig. 6. The dynamics of the incidence of occupational diseases associated with exposure to industrial noise (sensorineural hearing loss, bilateral ICD 10: H90,3) in employees of enterprises and organizations of the nuclear industry 2011–2023

Заболеваемость работников предприятий и организаций атомной промышленности ПБ нервной системы (поражениями отдельных нервов, МКБ 10: G50–G59,8) характеризуется колоколообразной структурой. В период

с 2011 по 2015 гг. отмечается рост показателя с 0,04 до 0,2, в период с 2014 по 2015 гг. показатель сохраняется на максимальном значении и далее снижается к 2018 г. до 0,04. В 2019 г. заболеваемость возрастает в 2 раза до 0,1, сохраняется на данном уровне до 2020 г. и далее снижается до минимального уровня 0,03. В 2023 г. заболеваемость возрастает в 2 раза в сравнении с уровнем 2022 г. – до 0,06 (рис. 7).

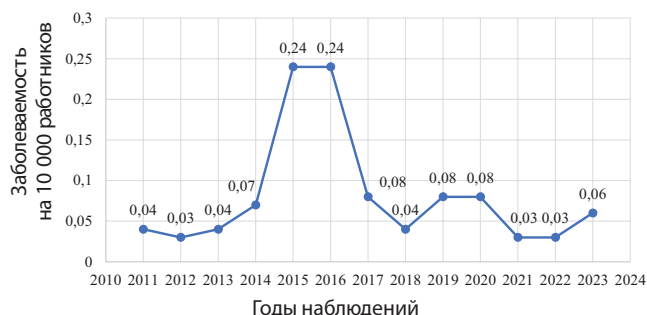


Рис. 7. Динамика заболеваемости профессиональными болезнями нервной системы (поражения отдельных нервов, МКБ10: G50–G59,8) у работников предприятий и организаций атомной промышленности 2011–2023 гг.

Fig. 7. Dynamics of the incidence of occupational diseases of the nervous system (lesions of individual nerves, ICD10: G50–G59,8) among employees of enterprises and organizations of the nuclear industry 2011–2023

Анализ заболеваемости ПБ работников предприятий и организаций атомной промышленности в период 2011–2023 гг., представленной на рис. 3–7, позволяет сделать вывод о сходной динамике для различных групп ПБ. Для всех анализируемых групп ПБ характерен рост заболеваемости в период с 2011 по 2016–2017 гг., снижение заболеваемости в 2018 г., с последующим относительно стабильным уровнем в период 2018–2021 гг.

В структуре вредных производственных факторов (ВПФ) у работников предприятий и организаций атомной промышленности в 2023 г., имеющих ПБ, наибольший удельный вес занимают физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем – составляющие 53,4 %, на втором ранговом месте – воздействие физических факторов – 40,0 %, на третьем месте прочие факторы – 6,7 %. В структуре физических факторов наибольший удельный вес занимают ионизирующие излучение, радиоактивные вещества и другие источники ионизирующих излучений, составляющие 50,0 %, производственный шум – 25,0 % (табл. 4).

Структура вредных и (или) опасных факторов у лиц с профессиональной патологией по РФ несколько иная: первое ранговое место занимают физические факторы, удельный вес которых составил 48,12 %, второе – физические перегрузки и функциональные перенапряжения отдельных органов и систем – 26,47 %, третье – химические факторы – 17,28 %, четвертое – биологические факторы – 8,12 % [12].

Закключение

По результатам оценки заболеваемости ПБ работников предприятий и организаций атомной промышленности России установлено, что первое ранговое место в структуре лиц с зарегистрированными ПБ за период 2011–2023 гг. (средний возраст $54,4 \pm 0,3$) составляют работники в возрастной группе 50–59 лет – 38,8 %. Удельный вес лиц с двумя и более зарегистрированными ПБ в группе работников предприятий и органи-

Таблица 4

Распределение вредных и (или) опасных производственных факторов у больных профессиональными заболеваниями работников предприятий и организаций атомной промышленности в 2023 г.

Distribution of harmful and (or) dangerous production factors among workers with occupational diseases of enterprises and organizations of the nuclear industry in 2023

Код фактора	Наименование фактора	Количество факторов	Удельный вес %%
4.1.	Физические перегрузки (физическая динамическая нагрузка, масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную, стереотипные рабочие движения, статическая нагрузка, рабочая поза, наклоны корпуса, перемещение в пространстве)	16	53,4
3.4.2.	Ионизирующие излучения. Радиоактивные вещества и другие источники ионизирующих излучений	6	20,0
3.5.	Производственный шум	3	10,0
3.1.	Локальная вибрация	2	6,7
3.4.1.	Общая вибрация	1	3,3
1.2.24.	Никель и его соединения	1	3,3
1.1.4.8.2.	Сварочные аэрозоли, содержащие менее 20% марганца, оксидов железа, алюминий, магний, титан, медь, цинк, молибден, ванадий, вольфрам и прочие, в т.ч. в сочетании с газовыми компонентами (озон, оксид азота и углерода)	1	3,3
Всего:		30	100,00

заций атомной промышленности составляет 54,0 % (по РФ в 2023 г. – 17,6 %). В структуре заболеваемости ПБ первое ранговое место занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (МКБ 10: M00–M99.9) – 48,6 %, второе – травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (МКБ 10: S00–T98,9) – 19,2 %, третье – злокачественные новообразования (МКБ 10: C00–D09,9) – 12,2 %. Для всех анализируемых групп ПБ характерен рост заболеваемости в период с 2011 по 2016–2017 гг., снижение заболеваемости в 2018 г., с последующим относительно стабильным уровнем в период 2018–2021 гг. Динамика данного эпидемиологического процесса может быть объяснена реализацией рентной установки работников, имеющих диагноз ПБ. В структуре вредных производственных факторов в 2023 г. наибольший удельный вес занимают физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем – составляющие 53,4 %, на втором ранговом месте – воздействие физических факторов – 40,0 %, на третьем ранговом месте прочие факторы – 6,7 %. В структуре физических факторов наибольший удельный вес занимают ионизирующие излучение, радиоактивные вещества и другие источники ионизирующих излучений, составляющие 50,0 %.

В целях повышения выявляемости профессиональных заболеваний и реализации персонализированных программ их профилактики целесообразно внедрить в систему медицинского обеспечения организаций атомной и других отдельных отраслей промышленности с особо вредными и опасными условиями труда процедуру оценки индивидуального риска развития профессионального заболевания при каждом случае обращения работника за медицинской помощью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Гончаренко Ю.Ф., Чернобровкина О.В. История развития клинической дисциплины «Профессиональные заболевания» // Медицинская сестра. 2013. №6. С. 50-54.
- Измеров Н.Ф. Актуализация вопросов профессиональной заболеваемости // Здравоохранение Российской Федерации. 2013. №2. С. 14-17.
- Международная организация труда. Индикаторы и инструменты обработки данных. Электронный ресурс: <https://ilostat.ilo.org/data/#> (дата обращения: 06.08.2024).
- ВОЗ. Совместный пресс-релиз. 17.09.2021 г. Электронный ресурс: <https://www.who.int/ru/news/item/16-09-2021-who-ilo-almost-2-million-people-die-from-work-related-causes-each-year>.
- Уйба В.В., Лавер Б.И., Кулыга В.Н. Промышленная медицина: её роль и перспективы развития в системе ФМБА России // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. Т.21. №2. С. 261-267.
- ООН. Мир, достоинство и равенство на здоровой планете. Народонаселение. Электронный ресурс: <https://www.un.org/ru/global-issues/population> (дата обращения: 20.08.2024).
- Росстат. Федеральная служба государственной статистики. Демография. Электронный ресурс: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 03.09.2024).
- Булатова Г.А., Семина Л.А. Состояние и проблемы профессионального развития работников организаций // Социально-экономический и гуманитарный журнал Красноярского ГАУ. 2018. Т.2. №8. С. 40-53.
- Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний: Федеральный закон РФ от 24.07.1998 г. № 125-ФЗ.
- Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. Профессиональные болезни: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 336 с.
- ILO. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. Заболевания, связанные с работой, и профессиональные заболевания: Международный список МОТ. Электронный ресурс: <https://www.iloencyclopaedia.org/ru/part-iii-48230/topics-in-workers-compensation-systems/item/355-work-related-diseases-and-occupational-diseases-the-ilo-international-list> (дата обращения: 03.09.2024).
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.
- Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И. Проблемы здоровья работающего населения в России // Проблемы прогнозирования. 2011. Т.3. №126. С. 56-70.
- Атаманчук А.А., Кабанова Т.Г. Системные проблемы выявления профессиональных заболеваний в Российской Федерации // Медицина труда и промышленная экология. 2015. №9. С. 25.
- Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации // Медицина труда и экология человека. 2015. №3. С. 7-13.
- Бескаравайная Т. Профпатологи играют в прятки // Медвестник. 07.12.2016. Электронный ресурс: <https://medvestnik.ru/content/articles/Profpatologii-igraut-v-ryatki.html>.
- Вадулина Н.В., Галлямов М.А., Девятова С.М. Профессиональная заболеваемость в России: проблемы и решения // Безопасность техногенных и природных систем. 2020. №3. С. 7-15.
- Башкетова Н.С., Волчкова О.В., Бобинова М.О. Профессиональная заболеваемость в Санкт-Петербурге: уровни, динамика, актуальные проблемы. Актуальные вопросы медицины труда в Северо-Западном федеральном округе // Сборник научных трудов Региональной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 29 мая 2018 года. СПб., 2018. С. 9-14.
- Ретнев В.М. Профессиональные заболевания: современное состояние, проблемы и совершенствование диагностики // Безопасность в техносфере. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 2014. Т.3. №4. 40-44. DOI: 10.12737/5314.
- Профессиональные заболевания в РФ. Электронный ресурс: <https://getsiz.ru/professionalnye-zabolevaniya-v-rf.html>.
- Безрукова Г.А., Микеров А.Н. Современные аспекты методологии регистров пациентов: регистры профессиональных заболеваний (Обзор литературы) // Медицина труда и экология человека. 2022. №1. С. 99-118.
- Бушманов А.Ю., Туков А.Р., Носков Д.С. Автоматизированные системы управления: отраслевой регистр лиц, имеющих профессиональные заболевания // Социальные аспекты здоровья населения: Электронный научный журнал. 2012. Т.5. №27. Электронный ресурс: <https://cyberleninka.ru/article/n/avtomatizirovannye-sistemy-upravleniya-otraslevoy-registr-lits-imeyuschih-professionalnye-zabolevaniya> (дата обращения: 02.09.2024).
- Сувидова Т.А., Михайлуц А.П., Чухров Ю.С. Гигиеническая оценка профессиональной заболеваемости в угольной промышленности Кузбасса // Здоровье населения и среда обитания. 2017. Т.7. №292. Электронный ресурс: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-professionalnoy-zabolevaemosti-v-ugolnoy-promyshlennosti-kuzbassa> (дата обращения: 09.08.2024).
- Кизеев А.Н., Сюрин С.А. Общая и профессиональная патология при производстве черного никеля и меди // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т.30. №5. С. 76-85.
- Чеботарёв А.Г., Прохоров В.А. Условия труда и профессиональная заболеваемость рабочих предприятий по производству алюминия // Мед. труда и пром. экол. 2009. №2. С.5-9.
- Ледовская Т.И., Панфилова Н.И., Литвинова И.А., Ермоленко А.В. Профессиональная заболеваемость работников Волгоградского алюминиевого завода по данным Центра профпатологии Волгоградского медицинского клинического центра ФМБА РОССИИ // Тезисы докладов юбилейной международной научно-практической конференции «ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей». М.: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2021. С.157-159.
- Степанов С.А., Глушкова Н.Ю., Воротилова Т.Б. О профессиональных заболеваниях работников лесного хозяйства // Здоровье населения и среда обитания. 2010. №10. Электронный ресурс: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-professionalnyh-zabolevaniyah-rabotnikov-lesnogo-hozyaystva> (дата обращения: 03.09.2024).

REFERENCES

- Goncharenko Yu.F., Chernobrovkina O.V. History of the Development of the Clinical Discipline «Occupational Diseases». *Meditsinskaya Sestra* = Medical Nurse. 2013;6:50-54 (In Russ.).
- Izmerov N.F. Updating the Issues of Occupational Morbidity. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii* = Healthcare of the Russian Federation. 2013;2:14-17 (In Russ.).
- International Labour Organization. Indicators and Data Processing Tools. URL: <https://ilostat.ilo.org/data/#> (In Russ.).
- WHO. Joint Press Release. 17.09.2021. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/16-09-2021-who-ilo-almost-2-million-people-die-from-work-related-causes-each-year> (In Russ.).
- Uyba V.V., Laver B.I., Kulyga V.N. Industrial Medicine: its Role and Development Prospects in the System of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Medicine of Extreme Situations. 2019;21:2:261-267 (In Russ.).
- UN. Peace, Dignity and Equality for a Healthy Planet. Population. URL: <https://www.un.org/ru/global-issues/population> (In Russ.).
- Rosstat. Federal State Statistics Service. Demography. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>
- Bulatova G.A., Semina L.A. State and Problems of Professional Development of Employees of Organizations. *Sotsial'no-*

- Ekonomicheskij i Gumanitarnyy Zhurnal Krasnoyarskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta* = Socio-Economic and Humanitarian Journal of the Krasnoyarsk State Agrarian University. 2018;2;8:40-53 (In Russ.).
9. On Compulsory Social Insurance Against Industrial Accidents and Occupational Diseases. Federal Law of the Russian Federation of 24.07.1998. No.125-FZ.
 10. Mukhin N.A., Kosarev V.V., Babanov S.A., Fomin V.V. *Professional'nyye Bolezni* = Occupational Diseases: Textbook. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016. 336 p. (In Russ.).
 11. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. Work-Related Diseases and Occupational Diseases. The ILO International List. URL: <https://www.iloencyclopaedia.org/ru/part-iii-48230/topics-in-workers-compensation-systems/item/355-work-related-diseases-and-occupational-diseases-the-ilo-international-list> (In Russ.).
 12. *O Sostoyanii Sanitarno-Epidemiologicheskogo Blagopoluchiya Naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2023 Godu* = On the state of Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation in 2023. State Report. Moscow, Federal'naya Sluzhba po Nadzoru v Sfere Zashchity Prav Potrebiteley i Blagopoluchiya Cheloveka Publ., 2024. 364 p. (In Russ.).
 13. Izmerov N.F., Tikhonova G.I. Problems of Health of the Working Population in Russia. *Problemy Prognozirovaniya* = Problems of Forecasting. 2011;3;126:56-70 (In Russ.).
 14. Atamanchuk A.A., Kabanova T.G. Systemic Problems of Detection of Occupational Diseases in the Russian Federation. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2015;9:25 (In Russ.).
 15. Popova A.Yu. State of Working Conditions and Occupational Morbidity in the Russian Federation. *Meditsina Truda i Ekologiya Cheloveka* = Occupational Medicine and Human Ecology. 2015;3:7-13 (In Russ.).
 16. Beskaravaynaya T. Occupational Pathologies Play Hide-and-Seek. *Medvestnik* = Medvestnik. 12.07.2016. URL: <https://medvestnik.ru/content/articles/Profpatologii-igraut-v-pryatki.html> (In Russ.).
 17. Vadulina N.V., Gallyamov M.A., Devyatova S.M. Occupational Morbidity in Russia: Problems and Solutions. *Bezopasnost' Tekhnogennykh i Prirodnykh Sistem* = Safety of Technogenic and Natural Systems. 2020;3:7-15 (In Russ.).
 18. Bashketova N.S., Volchkova O.V., Bobinova M.O. Occupational Morbidity in St. Petersburg: Levels, Dynamics, Current Problems. Current Issues of Occupational Medicine in the Northwestern Federal District. *Sbornik Nauchnykh Trudov Regional'noy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii* = Collection of Scientific Papers of the Regional Scientific and Practical Conference. St. Petersburg, May 29, 2018. St. Petersburg Publ., P. 9-14 (In Russ.).
 19. Retnev V.M. Occupational Diseases: Current Status, Problems and Improvement of Diagnostics. *Bezopasnost' v Tekhnosfere. Severo-Zapadnyy Gosudarstvennyy Meditsinskiy Universitet* Im. I.I. Mechnikova = Safety in the Technosphere. North-West State Medical University Named after I.I. Mechnikov. 2014;3;4:40-44 (In Russ.). doi: 10.12737/5314.
 20. Occupational Diseases in the Russian Federation. URL: <https://getsiz.ru/professionalnye-zabolevaniya-v-rf.html> (In Russ.).
 21. Bezrukova G.A., Mikerov A.N. Modern Aspects of the Methodology of Patient Registers: Registers of Occupational Diseases (Literature Review). *Meditsina Truda i Ekologiya Cheloveka* = Occupational Medicine and Human Ecology. 2022;1:99-118 (In Russ.).
 22. Bushmanov A.Yu., Tukov A.R., Noskov D.S. Automated Control Systems: Industry Register of Persons with Occupational Diseases. *Elektronnyy Nauchnyy Zhurnal Sotsial'nyye Aspekty Zdorov'ya Naseleniya* = Electronic Scientific Journal Social Aspects of Population Health. 2012;5;27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/avtomatizirovannyye-sistemy-upravleniya-otraslevoy-registr-lits-imeyuschih-professionalnye-zabolevaniya> (In Russ.).
 23. Suvidova T.A., Mikhayluts A.P., Chukhrov Yu.S. Hygienic Assessment of Occupational Morbidity in the Coal Industry of Kuzbass. *Zdorov'ye Naseleniya i Sreda Obitaliya* = Population Health and Habitat. 2017;7;292. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-professionalnoy-zabolevayemosti-v-ugolnoy-promyshlennosti-kuzbassa> (In Russ.).
 24. Kizyev A.N., Syurin S.A. General and Professional Pathology in the Production of Crude Nickel and Copper. *Zdorov'ye Naseleniya i Sreda Obitaliya* = Population Health and Habitat. 2022;30;5:76-85 (In Russ.).
 25. Chebotarev A.G., Prokhorov V.A. Working Conditions and Occupational Morbidity of Workers at Aluminum Production Enterprises. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2009;2:5-9 (In Russ.).
 26. Ledovskaya T.I., Panfilova N.I., Litvinova I.A., Yermolenko A.V. Occupational Morbidity of Workers of the Volgograd Aluminum Plant according to the data of the Center for Occupational Pathology of the Volgograd Medical Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. *Gosudarstvennyy Nauchnyy Tsentr Federal'nyy Meditsinskiy Biofizicheskij Tsentr im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii: 75 Let na Strazhe Zdorov'ya Lyudey* = To the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia: 75 Years Guarding People's Health. Abstracts of the Reports of the Anniversary International Scientific and Practical Conference. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana Publ., 2021. Pp. 157-159 (In Russ.).
 27. Stepanov S.A., Glushkova N.Yu., Vorotilova T.B. On Occupational Diseases of Forestry Workers. *Zdorov'ye Naseleniya i Sreda Obitaliya* = Population Health and Habitat. 2010;10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-professionalnyh-zabolevaniyah-rabotnikov-lesnogo-hozyaystva> (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: 20.12.2024. Принята к публикации: 25.01.2025.

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: 20.12.2024. Accepted for publication: 25.01.2025.

Д.Е. Калинин^{1,2}, И.В. Мильто^{1,2}, Л.В. Смаглий^{1,2}, Г.В. Горина¹,
О.В. Литвинова¹, Ю.А. Самойлова³, В.А. Авхименко³, Р.М. Тахауов^{1,2}

ХАРАКТЕРИСТИКА УРАНОВОЙ КОГОРТЫ ПЕРСОНАЛА РАДИОХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА СИБИРСКОГО ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА

¹ Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

³ Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Северск

Контактное лицо: Дмитрий Евгеньевич Калинин, e-mail: mail@sbrs.seversk.ru, kalinkin750@gmail.com

РЕФЕРАТ

Введение: Уран, являющийся основным сырьевым элементом в ядерной энергетике, создаёт риск неблагоприятных воздействий на персонал, с ним контактирующий.

В целях изучения медико-биологических последствий воздействия соединений урана на организм персонала объектов использования атомной энергии требуется создание когорт лиц, занятых в работах с данным радионуклидом.

Цель исследования: Сформировать и описать когорту персонала радиохимического производства Сибирского химического комбината, задействованного в работе с ураном с 1953 по 2000 гг.

Материал и методы: Когорта сформирована на основании сведений медико-дозиметрического регистра, содержащего информацию относительно всех работников (действующих и бывших) Сибирского химического комбината (около 65 тыс. чел.).

Результаты: Создана и охарактеризована когорта персонала радиохимического производства Сибирского химического комбината, задействованного в обращении с соединениями урана с 1953 по 2000 гг. В когорту включены 205 чел. (151 мужчина и 54 женщины). Медицинская и дозиметрическая информация о лицах, включённых в когорту, внесена в созданную базу данных персонала Сибирского химического комбината, задействованного в работе с соединениями урана с 1953 по 2000 гг.

Заключение: Сформированная когорта работников радиохимического производства Сибирского химического комбината позволит изучать стохастические эффекты воздействия урана на организм работников, контактирующих в рамках своей профессиональной деятельности с соединениями урана (в частности, онкологическую заболеваемость и смертность), и делать научно обоснованные выводы относительно роли этого радионуклида в возникновении социально значимых неинфекционных заболеваний, прежде всего злокачественных новообразований.

Ключевые слова: соединения урана, персонал радиохимического производства, профессиональные заболевания

Для цитирования: Калинин Д.Е., Мильто И.В., Смаглий Л.В., Горина Г.В., Литвинова О.В., Самойлова Ю.А., Авхименко В.А., Тахауов Р.М. Характеристика урановой когорты персонала радиохимического производства Сибирского химического комбината // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 71–74. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-71-74

D.E. Kalinkin^{1,2}, I.V. Milto^{1,2}, L.V. Smaglyi^{1,2}, G.V. Gorina¹,
O.V. Litvinova¹, Yu.A. Samoilova³, V.A. Avkhimenko³, R.M. Takhauov^{1,2}

Characteristics of the Uranium Cohort of Personnel of the Radiochemical Production of the Siberian Chemical Plant

¹ Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³ Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia

Contact person: D.E. Kalinkin, e-mail: mail@sbrs.seversk.ru, kalinkin750@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Professional contact with uranium, which is the main raw material element in nuclear power, creates a risk of adverse effects for personnel in contact with it.

In order to study the effects of uranium compounds on the body of personnel at nuclear facilities, it is necessary to create cohorts of people engaged in work with this radionuclide.

Objective of the study: To form and describe a cohort of radiochemical production personnel of the Siberian Chemical Plant involved in work with uranium in the period 1953–2000.

Material and methods: The cohort was formed on the basis of information from the regional medical and dosimetric register, which contains information on all current and former employees of the Siberian Chemical Plant (about 65,000 people).

Results: A cohort of workers in the radiochemical production of the Siberian Chemical Plant who worked with uranium compounds in the period 1953–2000 was created and characterized. The cohort included 205 people (151 men and 54 women). Medical and dosimetric information about the individuals included in the cohort was entered into the created database of the personnel of the Siberian Chemical Plant involved in working with uranium compounds in the period 1953–2000.

Conclusion: The formed cohort of workers in the radiochemical production of the Siberian Chemical Plant will allow studying the stochastic effects of uranium exposure on the body of workers who come into contact with uranium compounds as part of their professional activities

(in particular, cancer incidence and mortality) and making scientifically substantiated conclusions regarding the role of this radionuclide in the occurrence of socially significant non-communicable diseases, primarily malignant neoplasms.

Keywords: *uranium compounds, personnel of radiochemical production, occupation diseases*

For citation: Kalinkin DE, Milto IV, Smaglin LV, Gorina GV, Litvinova OV, Samoilova YuA, Avkhimenko VA, Takhaouov RM. Characteristics of the Uranium Cohort of Personnel of the Radiochemical Production of the Siberian Chemical Plant. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):71–74. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-71-74

Введение

Ископаемый уран – главный химический элемент, который служит основным сырьём для предприятий ядерного энергетического комплекса.

Вследствие того, что уран является источником ионизирующего излучения (ИИ), стохастическим эффектом которого при действии на организм человека может быть возникновение злокачественных новообразований (ЗНО) у лиц, контактирующих с ним в процессе производственной деятельности, этот радионуклид и соединения на его основе являются предметом научного интереса.

Авторы данной работы обнаружили в библиографической базе данных PubMed 2 601 публикацию, посвящённую означенной проблеме. В 30 из них описана взаимосвязь контакта человека с соединениями урана и неблагоприятными последствиями для его здоровья [1].

Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) в Публикации № 150 (2020 г.) представила итоги изучения риска возникновения ЗНО у работников объектов использования атомной энергии (ОИАЭ) вследствие воздействия на организм соединений урана. Объектом изучения являлись когорты работников европейских и североамериканских ОИАЭ. В результате исследования не удалось выявить однозначные зависимости доза–риск для урана, в связи с чем МКРЗ рекомендовала продолжать научные изыскания в направлении оценки роли долговременного профессионального облучения соединениями урана в возникновении ЗНО [2].

Риск возникновения ЗНО у работников перерабатывающих уран предприятий при регламентном уровне воздействия профессионального ИИ до 10 раз превышает онкологические риски у персонала ОИАЭ, не подвергающегося воздействию ИИ при исполнении своих профессиональных обязанностей [3].

Помимо этого, критическую роль в инициации ЗНО лёгкого в промышленно развитых странах играет газ радона, являющийся продуктом естественного распада урана [4, 5].

Контакт с урановой рудой определяет наличие повышенного риска повреждения ДНК (группа сравнения – лица, с ураном не контактировавшие) [6].

В группе из 12 400 лиц, работавших с соединениями урана, зарегистрировано 560 случаев смерти от ЗНО лёгкого. Суммарные дозы внешнего облучения (СДВО) составили 45 мЗв, внутреннего (для лёгких, в результате накопления продуктов распада радона) – 172 мЗв. Однако риски были статистически незначимы [7].

Выявлена статистически значимая положительная корреляция доза–эффект между воздействием на организм работников ОИАЭ соединений урана и ЗНО лёгкого у шахтёров уранодобывающих предприятий [8–10].

Подводя итог анализу научной литературы, посвящённой данной проблеме, можно констатировать недостаточность и противоречивость сведений о медико-биологических последствиях воздействия соединений урана на работников ОИАЭ, что обуславливает важность изучения роли урана в инициации ЗНО у работников ОИАЭ.

В свою очередь, для продолжения научных изысканий необходимо формирование когорты работников крупного промышленного предприятия, занимающегося переработкой урана. В качестве такого промышленного объекта нами был выбран Сибирский химический комбинат (СХК) – крупнейший отечественный ОИАЭ, который безаварийно функционирует более 75 лет. В состав СХК входят завод разделения изотопов (ЗРИ), радиохимическое производство (РХП), сублиматный завод (СЗ), химико-металлургический завод (ХМЗ), а также реакторное производство (РП), представленное двумя предприятиями.

На РП и РХП более 70 % работников подлежат индивидуальному дозиметрическому контролю, на ХМЗ и ЗРИ – 41 %. Большая часть работников имеют СДВО менее 200 мЗв.

Цель исследования: сформировать когорту работников РХП СХК, задействованных в работе с соединениями урана с 1953 по 2000 гг. (урановую когорту), и дать её дозиметрическую характеристику.

Материал и методы

Когорта работников РХП СХК, задействованных в работе с соединениями урана с 1953 по 2000 г., создана на основе базы данных уникального информационно-исследовательского ресурса Северского биофизического научного центра – медико-дозиметрического регистра населения ЗАТО Северск и персонала СХК (регистр).

Регистр является электронной базой данных, которая содержит персональные данные, индивидуальные дозиметрические сведения, медико-биологическую и др. конфиденциальную информацию о работниках СХК, подвергавшихся в ходе исполнения своих профессиональных обязанностей регламентному профессиональному техногенному облучению ИИ.

Регистр располагает информацией обо всех работниках СХК (около 65 тыс. чел.) с даты запуска основных производств СХК по настоящее время: должность, профессиональный маршрут работника, вид облучения, методы дозиметрии, индивидуальные дозы внешнего облучения и содержание радионуклидов в организме работника, важнейшие социально значимые неинфекционные заболевания, причины смерти, вредные привычки и др.

Источником информации о персонале СХК для регистра служили индивидуальные карточки отдела кадров СХК (ф. Т-2), содержащие сведения о дате рождения работника и дате трудоустройства, месте работы, профессии, переводе с одного предприятия на другое.

Результаты индивидуального дозиметрического контроля внешнего облучения (γ -излучения) и сведения о активности урана в моче были получены в отделе охраны труда, ядерной и радиационной безопасности СХК.

Результаты

Всего с 1953 по 2000 гг. на РХП СХК было задействовано 5 642 работника (4 661 мужчина и 981 женщина), из которых 1 410 чел. контролировались по внешнему

облучению (1 167 мужчин и 243 женщины) и 205 чел. (151 мужчина и 54 женщины) контролировались по активности урана в моче. В когорту работников РХП СХК с 1953 по 2000 гг. включали только тех работников, которые контролировались по внешнему облучению и активности урана в моче. Следует отметить, что активность других радионуклидов (например, плутония-239) в организме этих работников была меньше предела обнаружения (нижнего предела диапазона измерений). Количество таких работников РХП СХК с 1953 по 2000 гг. представлено в табл. 1.

Таблица 1

Количество работников РХП, контролировавшихся по внешнему облучению с 1953 по 2000 гг.

Number of RCP employees monitored for external irradiation from 1953 to 2000

	Количество работников
Мужчины	1 167
Женщины	243
Всего	1 410

Средняя СДВО работников РХП СХК с 1953 по 2000 г., составила 12,93 мЗв (у работников – 13,67 мЗв, у работниц – 9,38 мЗв). Данные о количественном распределении работников РХП СХК в зависимости от СДВО представлены в табл. 2, из которой следует, что основная доля работников РХП СХК имеет СДВО в диапазоне 0–100 мЗв (93,46 % работников с зарегистрированными дозовыми нагрузками).

Таблица 2

Распределение работников РХП в зависимости от СДВО (с 1953 по 2000 гг.)

Distribution of RCP employees depending on the total external dose (from 1953 to 2000)

	СДВО, мЗв				
	0	(0–100]	(100–200]	(200–500]	(500–1 000]
Мужчины	61	1 086	15	5	–
Женщины	11	232	–	–	–
Всего	72	1 318	15	5	–

Количество работников РХП СХК, задействованных в работе с соединениями урана с 1953 по 2000 гг., у которых выявлено содержание урана в моче и отсутствует активность других радионуклидов (например, плутония-239) представлено в табл. 3. Эта совокупность работников РХП СХК является объектом исследования в настоящей статье и получила название «урановая когорта». Установлено, что в работе с соединениями урана на РХП СХК в изучаемый период было задействовано 205 чел. (151 мужчина, 54 женщины). На всех членах урановой когорты имеются дозиметрические данные.

Таблица 3

Количество работников РХП, задействованных в работе с соединениями урана с 1953 по 2000 гг.

The number of RCP employees involved in working with uranium compounds from 1953 to 2000

	Количество работников
Мужчины	151
Женщины	54
Всего	205

Ниже приведены результаты контроля внешнего облучения и определения активности урана в моче работников, включённых в урановую когорту.

Контроль внешнего облучения выполнен у 196 работников урановой когорты (148 мужчин и 48 женщин).

В урановой когорте 51,7 % работников имеют СДВО более 100 мЗв (табл. 4).

Таблица 4

Распределение работников РХП, задействованных в работе с соединениями урана с 1953 по 2000 гг., в зависимости от СДВО

Distribution of RCP employees involved in work with uranium compounds from 1953 to 2000, depending on the total external dose

	СДВО, мЗв					
	0	(0–10]	(10–20]	(20–50]	(50–100]	> 100
Мужчины	1	7	4	22	34	80
Женщины	–	1	5	5	11	26
Всего	1	8	9	27	45	106

Объемная активность урана в моче (за счёт накопления соединений урана в организме) определена у 197 работников урановой когорты (144 мужчины и 53 женщины). 94,9 % работников урановой когорты имели активность урана в моче не более 0,74 Бк/мл (табл. 5).

Таблица 5

Распределение работников РХП, задействованных в работе с соединениями урана с 1953 по 2000 гг., в зависимости от активности урана в моче

Distribution of RCP employees involved in work with uranium compounds from 1953 to 2000, depending on the activity of uranium in urine

	Объемная активность урана в моче, Бк/мл				
	≤ 0,046	(0,046–0,74]	(0,74–1,48]	(1,48–3,70]	> 3,70
Мужчины	42	93	5	3	1
Женщины	17	35	1	–	–
Всего	59	128	6	3	1

Обсуждение

Статистическая значимость и, соответственно, доказательность результатов эпидемиологического исследования напрямую зависит от двух условий: размера выборки и её однородности.

При проведении эпидемиологических исследований по установлению медико-биологических эффектов ИИ, как правило, сложно соблюсти оба вышеозначенных условия (обширные выборки персонала ОИАЭ редко бывают в достаточной степени однородными). Следовательно, для повышения статистической значимости результатов исследования необходимо максимизировать однородность исследуемой выборки.

В полной мере всё вышесказанное относится и к эпидемиологическим исследованиям медико-биологических эффектов воздействия соединений урана на организм человека.

Несмотря на достаточно большое количество научных публикаций, посвящённых обозначенной проблеме, однозначного ответа на вопрос об участии соединений урана в патогенезе различных заболеваний, в том числе, ЗНО, пока не получено.

В рамках проведённого когортного ретроспективного эпидемиологического исследования по изучению медико-биологических эффектов воздействия соединений урана нами была сформирована когорта работников одного из производств СХК (РХП), контактировавших в процессе своей профессиональной деятельности с соединениями урана с 1953 по 2000 гг., для которых установлены дозы внешнего облучения и объемная активность урана в моче.

В состав урановой когорты на основании верификации данных были включены 205 чел. (151 мужчина и 54 женщины).

Формирование урановой когорты является этапом создания электронной базы данных персонала ОИАЭ,

задействованных в работе с соединениями урана, для проведения комплексных ретроспективных эпидемиологических исследований по изучению медико-биологических последствий воздействия соединений урана на здоровье работников ОИАЭ, которые взаимодействуют с ним в процессе своей трудовой деятельности.

Сформированная когорта работников РХП СХК является небольшой (205 работников) в сравнении с другими когортами, сформированными другими исследователями, занимающимися изучением влияния различных радионуклидов на здоровье человека. В частности, Golden A.P. et al изучали когорту, включающую 12 400 человек [7], а Rage E. et al – 124 507 чел. [10].

Неоспоримыми преимуществами урановой когорты являются её однородность, а также полнота и достоверность дозиметрических и медико-биологических сведений, позволяющие объединить данную когорту с аналогичными когортами других ОИАЭ для проведения многоцентровых эпидемиологических исследований по изучению медико-биологических эффектов воздействия урана и его соединений на организм персонала ОИАЭ.

Представленная урановая когорта является тщательно сформированной выборкой, отличающейся высокой степенью однородности: для каждого работника есть сведения о дате рождения и трудоустройства, месте работы, профессии, профессиональном маршруте, индивидуальных дозах внешнего облучения (гамма-излучения) и объемной активности урана в моче.

Таким образом, сформированная урановая когорта служит источником однородных верифицированных сведений, необходимых для научно доказательной оценки влияния урана и продуктов его распада на здоровье персонала ОИАЭ, задействованного в работах с данным радионуклидом.

Наиболее важными сведениями, необходимыми для выполнения научных исследований в означенном направлении, являются сведения относительно внешнего и внутреннего облучения работников, включённых в когорту.

Исследование медико-биологических эффектов воздействия ИИ на организм человека требует формирования однородных когорт работников ОИАЭ, контактирующих в процессе своей профессиональной деятельности с вышеуказанным вредным производственным фактором. Это связано с тем, что необходимо исключить или минимизировать вклад в патогенез заболеваний иных вредных производственных факторов.

Помимо размера когорты (количества работников), подобные выборки должны обладать рядом параметров, позволяющих выполнять эпидемиологические исследования – однородный половозрастной состав, документированные дозы внешнего и внутреннего облучения, сведения о жизненном статусе, необходимые для вычисления количества человеко-лет наблюдения.

На примере одного ОИАЭ практически невозможно сформировать необходимую по численности когорту, отвечающую вышеуказанным требованиям.

Решить данную проблему можно, объединив когорты, сформированные на разных ОИАЭ.

Заключение

Урановая когорта (работники РХП СХК, задействованные в работе с соединениями урана с 1953 по 2000 гг.), является информационно-исследовательским ресурсом для изучения медико-биологических эффектов влияния урана и продуктов его распада на организм работников ОИАЭ, взаимодействующих с соединениями урана в ходе профессиональной деятельности. Представленная урановая когорта может быть объединена с аналогичными когортами, сформированными на других ОИАЭ, для получения максимально доказательных эпидемиологических данных. Данный информационно-исследовательский ресурс незаменим при проведении масштабных эпидемиологических исследований с целью получения новых научных сведений, обладающих должной степенью доказательности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Surdyk S., Itani M., Al-Lobaidy M., Kahale L.A., Farha A., Dewachi O., Akl E.A., Habib R.R. Weaponised Uranium and Adverse Health Outcomes in Iraq: a Systematic Review. *BMJ Glob Health*. 2021;6;2:e004166. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004166.
2. Tirmarche M., Apostolae I., Blanchardon E., Ellis E.D., Gilbert E., Harrison J.D., Laurier D., Marsh J.W., Sokolnikov M., Wakeford R., Zhivin S. ICRP Publication 150: Cancer Risks from Plutonium and Uranium Exposure. *Ann ICRP*. 2021;50;4:1–143. doi: 10.1177/01466453211028020.
3. Tomasek L. Lung Cancer Lifetime Risks in Cohort Studies of Uranium Miners. *Radiat Prot Dosimetry*. 2020;191;2:171–175. doi: 10.1093/rpd/ncaa143.
4. Thandra K.C., Barsouk A., Saginalla K., Aluru J.S., Barsouk A. Epidemiology of Lung Cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25;1:45–52. DOI: 10.5114/wo.2021.103829.
5. Kelly-Reif K., Sandler D.P., Shore D., Schubauer-Berigan M.K., Troester M.A., Nylander-French L., Richardson D.B. Radon and Cancer Mortality Among Underground Uranium Miners in the Příbram Region of the Czech Republic. *Am J Ind Med*. 2020;63;10:859–867. doi: 10.1002/ajim.23167.
6. da Silva F.M.R. Júnior, Tavella R.A., Fernandes C.L.F., Dos Santos M. Genetic Damage in Coal And Uranium Miners. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2021;866:503348. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503348.
7. Golden A.P., Milder C.M., Ellis E.D., Anderson J.L., Boice Jr J.D., Bertke S.J., Zablotska L.B. Cohort Profile: Four Early Uranium Processing Facilities in the US and Canada. *Int J Radiat Biol*. 2021;97;6:833–847. doi: 10.1080/09553002.2021.1917786.
8. Semenova Y., Pivina L., Zhunusov Y., Zhanaspayev M., Chirumbolo S., Muzdubayeva Z., Björklund G. Radiation-Related Health Hazards to Uranium Miners. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27;28:34808–34822. doi: 10.1007/s11356-020-09590-7.
9. Richardson D.B., Rage E., Demers P.A., Do M.T., Fenske N., Definer V., Kreuzer M., Samet J., Bertke S.J., Kelly-Reif K., Schubauer-Berigan M.K., Tomasek L., Zablotska L.B., Wiggins C., Laurier D. Lung Cancer and Radon: Pooled Analysis of Uranium Miners Hired in 1960 or Later. *Environ Health Perspect*. 2022;130;5:57010. doi: 10.1289/EHP10669.
10. Rage E., Richardson D.B., Demers P.A., Do M.T., Fenske N., Kreuzer M., Samet J., Wiggins C., Schubauer-Berigan M.K., Kelly-Reif K., Tomasek L., Zablotska L.B., Laurier D. PUMA – Pooled Uranium Miners Analysis: Cohort Profile. *Occup Environ Med*. 2020;77;3:194–200. doi: 10.1136/oemed-2019-105981.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания, тема НИР «Оценка радиационной обстановки и состояния здоровья персонала Сибирского химического комбината, задействованного в работе с соединениями урана».

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования: Калинин Д.Е., Авхименко В.А., Тахауов Р.М.; сбор данных: Самойлова Ю.А., Горина Г.В., Литвинова О.В.; анализ и интерпретация результатов: Калинин Д.Е., Смаглий Л.В.; обзор литературы: Калинин Д.Е.; подготовка проекта рукописи: Калинин Д.Е., Мильто И.В. Все авторы рассмотрели результаты и одобрили окончательный вариант рукописи.

Поступила: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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

Financing. The research was carried out within the framework of the state assignment, the research topic is "Assessment of the radiation situation and the state of health of the personnel of the Siberian Chemical Plant involved in working with uranium compounds".

Contribution. Research concept and design: Kalinkin D.E., Avkhimenko V.A., Takhaouov R.M.; data collection: Samoilova Yu.A., Gorina G.V., Litvinova O.V.; analysis and interpretation of results: Kalinkin D.E., Smaglyi L.V.; literature review: Kalinkin D.E.; preparation of draft manuscript: Kalinkin D.E., Mito I.V. All the authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Article received: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

С.С. Силкин

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЛЕГКОГО В УРАЛЬСКОЙ КОГОРТЕ АВАРИЙНО-ОБЛУЧЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ

Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск

Контактное лицо: Станислав Сергеевич Силкин, e-mail: ssilkin@urcrm.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Злокачественные новообразования бронхов и легкого являются одной из самых распространенных локализаций в структуре заболеваемости как у населения России, так и в целом в мире. Основными причинами являются ухудшение экологической ситуации из-за активного роста количества «грязных» производств, а также курение табака и никотиносодержащих веществ (является причиной 80 % случаев заболевания злокачественными новообразованиями легкого).

В данной статье представлены результаты оценки уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями легкого у населения, подвергшегося хроническому радиационному воздействию в результате деятельности Производственного объединения «Маяк» (сброс жидких радиоактивных отходов в реку Течу в начале 1950-х и взрыв в хранилище в сентябре 1957 г., в результате которого образовался Восточно-Уральский радиоактивный след).

Цель: Анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями бронхов и легкого у населения, включенного в Уральскую когорту аварийно-облученного населения за 65-летний период наблюдения (с 1956 по 2020 гг.).

Материал и методы: Исследование проведено когортным методом. Исследуемая когорта – Уральская когорта аварийно-облученного населения. Когорта включает в себя лиц, облученных в результате двух радиационных аварий на Южном Урале в середине 20-го века. Численность аналитической когорты составляла 47234 чел. За 65-летний период наблюдения в когорте на территории наблюдения было зарегистрировано 852 случая заболеваний злокачественными новообразованиями легкого, человеко-лет под риском – 1,3 млн.

Результаты: У членов Уральской когорты аварийно-облученного населения было выявлено повышение показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями легкого в динамике, а также с увеличением достигнутого возраста и возраста начала облучения. Заболеваемость у мужчин в когорте достоверно была выше, чем у женщин. Отмечен значимо более высокий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями легкого у русской этнической группы относительно татарской и башкирской. Было доказано, что курение значительно увеличивает риск заболевания злокачественными новообразованиями легкого в когорте.

Заключение: Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями легкого проведен в данной когорте впервые. Полученные данные будут использованы в будущих исследованиях анализа радиогенного риска.

Ключевые слова: рак легкого, Уральская когорта аварийно-облученного населения, показатели заболеваемости

Для цитирования: Силкин С.С. Заболеваемость злокачественными новообразованиями легкого в Уральской когорте аварийно-облученного населения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 75–80. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-75-80

S.S. Silkin

Lung Cancer Incidence in the Southern Urals Population Exposed to Radiation Cohort

Ural Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Stanislav S. Silkin, e-mail: ssilkin@urcrm.ru

ABSTRACT

Relevance: Malignant neoplasms of the bronchi and lungs are among the most common localizations both among the population of Russia and in the world as a whole. The main reasons are the deterioration of the environmental situation due to the active growth of “dirty” industries, as well as smoking of tobacco and nicotine-containing substances (the cause of 80 % of lung cancer cases).

The article presents the results of evaluation of lung cancer incidence rate in the population exposed to chronic radiation exposure as a result of the activities of the Production Association «Mayak» (the discharge of liquid radioactive waste into the Techa River in the early 1950s and the explosion in the storage facility in September 1957, which resulted in the formation of the East Urals Radioactive Trace).

Purpose: Analysis the incidence rates of lung cancer in the population included in the Southern Urals Population Exposed to Radiation cohort over a 65-year follow-up period (between 1956 and 2020).

Material and methods: The study was conducted by cohort method. The cohort under study is the Southern Urals Population Exposed to Radiation. The cohort includes individuals exposed as a result of two radiation accidents in the Southern Urals in the mid-20th century. The size of the analytical cohort was 47,234 people. During the 65-year follow-up period, 852 cases of lung cancer were recorded in the cohort in the catchment area, with 1.3 million person-years at risk.

Results: Among members of the Southern Urals Population Exposed to Radiation cohort, an increase in lung cancer incidence rates was detected over time, as well as with increasing attained age and age at the onset of exposure. The incidence rate in men in the cohort was significantly higher than in women. A significantly higher incidence of lung cancer was noted in the Russian ethnic group relative to the Tatar and Bashkir ones. Smoking was shown to significantly increase the risk of lung cancer in the cohort.

Conclusion: Analysis of lung cancer incidence rates was carried out for the first time in this cohort. The findings will be used in future radiogenic risk analysis studies.

Keywords: Lung cancer, Southern Urals Population Exposed to Radiation Cohort, SUPER, incidence rates, exposed population, chronic exposure, the Tеча River, East Urals Radioactive Trace, EURT

For citation: Silkin SS. Lung Cancer Incidence in the Southern Urals Population Exposed to Radiation Cohort. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):75–80. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-75-80

Введение

Актуальность изучения влияния ионизирующего излучения на канцерогенез злокачественных новообразований (ЗНО) легкого определяется высокой распространенностью данной локализации [1, 2]. Заболеваемость ЗНО легкого по данным Международного агентства исследований рака (МАИР) занимает лидирующую позицию в мире (13 % от всех случаев заболеваний ЗНО). Кроме того, ЗНО легкого в лидерах в структуре смерти от ЗНО – 19,4 % случаев всех смертей от ЗНО [1–3, 6]. Каждый год в России регистрируется порядка 60 тыс. первичных случаев ЗНО легкого (80 % из них у мужчин, 20 % – у женщин). В нашей стране ЗНО легкого (9,9 %) занимают третье ранговое место по заболеваемости ЗНО после молочной железы (14,4 %) и ЗНО кожи (12,6 %) среди всего населения (оба пола) и первое место у мужчин (16,9 %). Женщины заболевают ЗНО легкого значительно реже (10 место в структуре заболеваемости, 4 %) [4–6].

Среди основных факторов риска развития ЗНО легкого принято выделять курение табака (является причиной 80 % случаев заболевания ЗНО легкого у мужчин), загрязнение окружающей среды полициклическими ароматическими углеводородами, афлотоксинами, нитрозаминами, соединениями мышьяка, кадмия, хрома, кобальта, никеля, оксидами железа, асбестом, ураном и радоном [7, 8].

Кроме того, как показано в многочисленных эпидемиологических исследованиях, ионизирующее излучение является канцерогеном наряду с вышеперечисленными факторами. Отмечается повышение уровней заболеваемости и смертности от ЗНО легкого у работников, задействованных на предприятиях атомной промышленности. Установлена достоверная зависимость частоты развития ЗНО легкого от полученной кумулятивной дозы α - и β -излучения [9]. Повышение заболеваемости и смертности от ЗНО легкого отмечается преимущественно на предприятиях, где существует контакт персонала с плутонием [10–12]. Значительное увеличение уровня заболеваемости ЗНО легкого также было зарегистрировано у населения Алтайского края, после начала испытаний на Семипалатинском полигоне [13]. В исследованиях риска заболеваемости ЗНО легкого у населения Японии, пережившего атомные бомбардировки 1945-го года, также была выявлена значимая связь с облучением [14, 15]. Некоторые авторы утверждают, что риск развития ЗНО легкого при воздействии малых доз ионизирующего излучения не меньше, чем при облучении высокими дозами [16].

Данная работа является продолжением цикла исследований, проводимых нами в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ), посвященных изучению медицинских последствий длительного хронического облучения населения, проживавшего на загрязненных радионуклидами территориях Южного Урала. В предыдущих исследованиях была выявлена достоверная зависимость повышенного риска заболеваний [17] и смерти от солидных ЗНО [18] в Уральской когорте аварийно-облученного населения (УКАОН). В исследовании риска заболеваний солидными ЗНО в когорте реки Течи проводился анализ заболеваемости органоспецифическими раками, в том числе, ЗНО легкого, где оценивалось также влияние курения [19].

Целью данного исследования был анализ закономерности изменения показателей заболеваемости ЗНО легкого в УКАОН за период с 1956 по 2020 гг. в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности, календарного периода и курения.

Материал и методы

УКАОН была создана в УНПЦ РМ в 2018 г. и включает в себя лиц, облученных на Южном Урале на территории Челябинской и Курганской областей в период с начала 1950 по конец 1960 гг. в результате двух радиационных аварий (сбросы жидких радиоактивных отходов с «Маяка» в реку Теча в начале 1950-х и тепловой взрыв в хранилище радиоактивных отходов 29 сентября 1957 г., в результате которого образовался Восточно-Уральский радиоактивный след (ВУРС) [20].

Общая численность УКАОН составляет 62592 чел. Данные о заболеваемости ЗНО на постоянной основе собирались с начала 1956 г. на ограниченной территории (5 районов Челябинской области: Красноармейский, Кунашакский, Сосновский, Аргаяшский, Каслинский, г. Челябинск и г. Озерск), которая в итоге была определена как территория наблюдения за заболеваемостью (ТНЗ). Кроме того, из когорты УКАОН для анализа заболеваемости ЗНО бронхов и легкого были исключены лица, не проживавшие на территории наблюдения за заболеваемостью в период с 1956 по 2020 гг. Таким образом, численность аналитической УКАОН составила 47234 чел., далее в тексте речь будет вестись именно об этой численности когорты. Основные демографические характеристики когорты и распределение случаев ЗНО легкого в УКАОН представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение членов когорты и случаев ЗНО легкого по полу, возрасту, этническим группам
Distribution of cohort members and lung cancer cases by gender, age, ethnic groups

Параметры	Человек	%	ЗНО легкого на территории наблюдения за заболеваемостью (С34)	
			Количество больных ЗНО	%
Пол				
Мужчины	21168	45	719	84
Женщины	26066	55	133	16
Этнические группы				
Русские	30252	64	552	65
Татары и башкиры	16982	36	300	35
Возраст на 31.12.1960 г.				
до 20 лет	23219	49	0	0
20–39 лет	13559	29	12	1
40–59 лет	7103	15	296	35
60 лет и старше	3353	7	544	64
Всего	47234	100	852	100

В анализируемой когорте преобладают женщины – 55 %, лица русской этнической группы – 64 %. Татары и башкиры составляют 36 %. На 31.12.1960 г. в когорте преобладают лица молодого возраста (до 40 лет) – 78 %.

За весь период (с 1956 по 2020 гг.) на территории наблюдения за заболеваемостью было зарегистрировано 852 случая заболеваний ЗНО легкого. Случаев ожидаемо

значительно больше у мужчин (719 случаев, 84 %), чем у женщин (133 случая, 16 %), у лиц, принадлежащих к русской этнической группе (552 случая, 65 %), у татар и башкир – 300 случаев (35 %). По достигнутому возрасту случаев заболеваний ЗНО легкого существенно больше у возрастных членов когорты (60 лет и старше – 544 случая, 64 %).

Относительно жизненного статуса известно, что к концу периода наблюдения (31.12.2020 г.) из 47234 членов УКАОН 16 % живы и проживают на территории наблюдения за заболеваемостью, 50 % умерли. На 92 % умерших имеются акты о смерти с указанием причины. Потерянными на территории наблюдения являются 9 %. Лица, которые проживали или проживают за пределами территории наблюдения за заболеваемостью, по данным на конец периода наблюдения составляют 25 % (рис. 1).



Рис. 1 Жизненный статус членов УКАОН на конец 2020 г.
Fig.1 Vital status of cohort members at the end of 2020

Основным источником информации о случаях заболеваний ЗНО легкого служили извещения о впервые выявленных случаях ЗНО из Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦОиЯМ), которые собирались в УНПЦ РМ, начиная с 1956 г., сначала в бумажном, а затем и в электронном виде. Дополнительно в регистр раковых заболеваний облученного населения собиралась информация из медицинской документации клинического отделения УНПЦ РМ, а также выписных эпикризов из других медицинских учреждений, амбулаторных карт, историй болезни, радиологических, цитологических журналов ЧОКЦОиЯМ. Кроме того, использовалась информация заключений ВТЭК, Межведомственного экспертного совета УНПЦ РМ. Данные о посмертных случаях ЗНО легкого также собирались из архивных записей ЗАГС (акты о смерти, свидетельства о смерти). Все диагнозы



Рис. 2 Верификация случаев заболеваний ЗНО легкого в УКАОН
Fig. 2 Verification of lung cancer cases in the cohort

у заболевших ЗНО легкого, включенные в базу данных, были закодированы в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра.

На рис. 2 представлена доля подтверждения диагнозов ЗНО легкого различными методами за весь период наблюдения. Морфологическое подтверждение имеют 44 % (378 случаев заболевания), инструментальное – 27 % (227 случаев), клинически подтверждены 11 % (97 случаев), посмертные диагнозы – 18 % (150 случаев). Суммарная доля морфологически и инструментально подтвержденных диагнозов ЗНО легкого составляет 71 %, что является удовлетворительным показателем качества анализируемых данных за длительный период наблюдения.

Анализ показателей заболеваемости проводился с использованием статистического пакета Erisure [21]. В программе Datab были рассчитаны человеко-годы и проведено распределение случаев ЗНО легкого по полу, этнической принадлежности, возрасту на начало облучения, достигнутому возрасту, курению. Для расчета стандартизованных коэффициентов использовался метод прямой стандартизации по возрасту. За стандарт принято возрастное распределение человеко-лет в аналитической когорте за весь период. Расчет коэффициентов заболеваемости осуществлен на 100 тыс. чел. по формуле:

$$KZ = \frac{\text{случаи ЗНО легкого} \times 100\,000}{\text{Человеко-годы за период наблюдения}} \quad (1)$$

Доверительные интервалы (ДИ) для коэффициентов заболеваемости рассчитывались с 95 % достоверностью по Пуассоновскому распределению.

Результаты и обсуждение

За весь период наблюдения у мужчин было зарегистрировано 719 случаев заболеваний ЗНО легкого, у женщин – 133. Заболеваемость ЗНО легкого на 100 тыс. человеко-лет в когорте УКАОН в зависимости от пола и этнической принадлежности представлена в табл. 2. Стандартизованные коэффициенты заболеваемости ЗНО легкого у мужчин (154,4; 95 % ДИ: 143,1–166,3) достоверно в 9,6 раза выше, чем у женщин (15,6; 95 % ДИ: 13,0–18,5), что является характерным для показателей заболеваемости ЗНО легкого как по России [2], так и в целом по миру [1].

Таблица 2

Показатели заболеваемости ЗНО легкого у членов УКАОН по полу и этнической принадлежности
Lung cancer incidence rates among cohort members by gender and ethnicity

Показатели	Мужчины	Женщины	Русские	Татары и башкиры	Всего
Случаи ЗНО легкого	719	133	552	300	852
Человеко-годы	555598	751418	732983	574033	1307016
Стандартизованные коэффициенты заболеваемости ЗНО легкого	154,4	15,6	72,3	55,2	244,4
95 % ДИ	143,1–166,3	13,0–18,5	66,0–78,6	49,1–61,8	228,8–261,0

Показатели заболеваемости у русского населения 72,3 (95 % ДИ: 66,0–78,6) достоверно превышают таковые у татар и башкир – 55,2 (95 % ДИ: 49,1–61,8), что подтверждается и различиями в величинах показателей заболеваемости ЗНО легкого в зависимости от курения в разных этнических группах (различия не достоверны) (табл. 3).

Таблица 3

Показатели заболеваемости ЗНО легкого у КАОН в зависимости от курения

Lung cancer incidence rates in SUPER depending on smoking

Показатели	Курит	Бросил курить	Не курит	Нет информации о курении
Русские				
Стандартизованные коэффициенты заболеваемости ЗНО легкого	249,9	84,5	15,9	81,9
95 % ДИ	210,2–294,9	53,6–126,8	11,1–22,1	73,5–91,0
Татары, башкиры				
Стандартизованные коэффициенты заболеваемости ЗНО легкого	227,8	65,0	18,8	50,4
95 % ДИ	184,3–278,4	39,1–101,4	13,4–25,7	42,6–59,2

Отмечается значимое превышение коэффициентов заболеваемости ЗНО легкого в КАОН у курящих. У русских курящих членов когорты показатели заболеваемости ЗНО легкого в 15,7 раза выше, чем у некурящих и в 3 раза выше, чем у лиц, бросивших курить. У курящих лиц татарской и башкирской этнической группы коэффициенты заболеваемости ЗНО легкого достоверно в 12,1 раза выше, чем у некурящих и в 3,5 раза выше, чем у лиц, бросивших курить. Информация о курении в когорте известна на 37 % членов когорты. Бросившими курить считались члены когорты, о которых известно, что они не курили в течение 5 и более лет до конца наблюдения или до диагноза ЗНО.

В табл. 4 представлены коэффициенты заболеваемости ЗНО легкого в когорте КАОН в зависимости от возраста начала облучения и достигнутого возраста.

С увеличением достигнутого возраста, как и с увеличением возраста начала облучения во всей когорте наблюдается достоверное повышение показателей заболеваемости ЗНО легкого. Однако, если рассматривать группу достигших 60 и более лет, то наблюдается тенденция снижения показателя заболеваемости ЗНО легкого с увеличением возраста начала облучения.

На рис. 3 представлена динамика стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО легкого у мужчин и женщин в когорте КАОН.

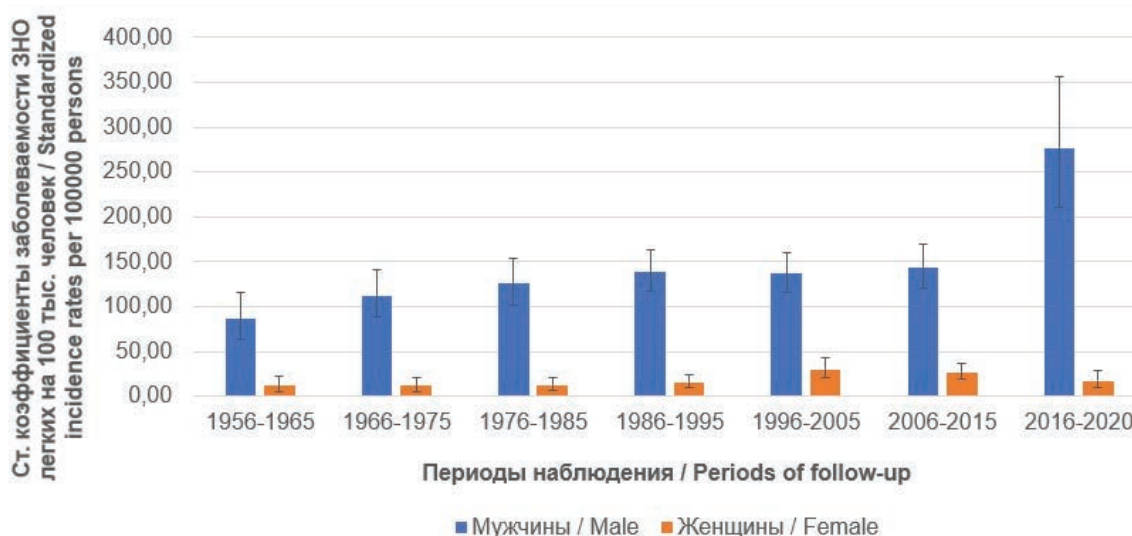


Рис. 3 Динамика стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО легкого в КАОН в зависимости от пола

Fig. 3 Dynamics of standardized incidence rates of lung cancer in the cohort depending on gender

Таблица 4

Показатели заболеваемости ЗНО легкого у членов КАОН в зависимости от возраста начала облучения и достигнутого возраста

Lung cancer incidence rates among SUPER members depending on the age at exposure and attained age

Возраст начала облучения, лет	Достигнутый возраст, лет				95 % ДИ
	20–39	40–59	60+	Всего	
0–19	2,9	72,2	205,1	15,4	13,9–17,0
20–39	4,9	58,7	175,4	84,6	75,3–94,7
40–59		76,5	143,0	119,3	99,6–141,7
60+			102,8	102,8	65,9–153,2
Коэффициент заболеваемости	3,4	68,0	172,9	65,2	61,2–68,6
95 % ДИ	1,8–6,0	60,5–76,1	158,7–187,9	61,0–69,6	

Показатели заболеваемости ЗНО легкого у мужчин в КАОН во все календарные периоды значительно превышают таковые у женщин, что не противоречит мировой [1] и российской статистике [2]. Как у мужчин, так и у женщин в КАОН отмечается тенденция к увеличению со временем показателей заболеваемости ЗНО легкого. В последнем календарном периоде (2016–2020 гг.), через 60 лет после начала наблюдения у мужчин отмечено значимое увеличение показателей по сравнению с предыдущими годами. У женщин наибольший подъем заболеваемости отмечался через 40 лет (в 1996–2005 гг.) и оставался высоким через 50 лет (в 2006–2015 гг.). Столь высокие показатели последних лет могут быть связаны с ухудшением экологической обстановки и загрязнением атмосферы в последнее время, а также с увеличением числа курильщиков и увеличением продолжительности жизни населения.

В дальнейших исследованиях планируется более детальное изучение влияния фактора курения на показатели заболеваемости ЗНО легкого в когорте КАОН, а также многофакторная оценка радиационного риска заболевания ЗНО легкого.

Заключение

В данном исследовании проведен анализ показателей заболеваемости ЗНО легкого у членов КАОН, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в результате двух радиационных аварий в середине 1950-х гг. на Производственном объединении «Маяк». Период наблюдения составил 65 лет (с 1956 по 2020

гг.). Численность исследуемой когорты составила 47234 чел., число случаев заболеваний ЗНО легкого – 852, количество человеко-лет под риском – 1,3 млн.

В результате проведенного анализа был показан рост заболеваемости ЗНО легкого в динамике, особенно у мужчин в последнем календарном периоде. С увеличением достигнутого возраста и возраста начала облучения отмечено достоверное повышение заболеваемости ЗНО легкого. Заболеваемость ЗНО легкого у мужчин в УКАОН достоверно в 9,6 раз выше, чем у женщин, что соответствует как мировым [1], так и российским тенденциям [2]. У русской этнической группы отмечены достоверно более высокие показатели заболеваемости ЗНО легкого, чем у тюркской, что подтверждено различиями в стандартизованных коэффициентах в зависимости от курения в различных этнических группах. Также было отмечено значимое превышение заболеваемости у курящих членов когорты (в 15,7 раза у курящих отно-

сительно некурящих, в 3 раза относительно бросивших курить у русской этнической группы и в 12,1 и 3,5 раза соответственно у тюркской этнической группы).

Оценка показателей заболеваемости ЗНО легкого в УКАОН выявила тенденции, характерные для населения России и в целом по миру. Выявленный рост заболеваемости ЗНО легкого в когорте связан с неуклонным ростом числа курильщиков табака и ухудшением экологической обстановки.

В будущем планируется оценка радиационного риска заболеваний ЗНО легкого в когорте УКАОН путем проведения многофакторного анализа.

Благодарность

Выражаем благодарность сотрудникам отдела Базы данных «Человек» под руководством Тряпицкой С.В., а также сотрудникам эпидемиологической лаборатории УНПЦ РМ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cancer Incidence in Five Continents / Ed. by D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Pineros, E. Steliarova-Foucher, R. Swaminathan, J. Ferlay. IARC Scientific Publications. No.164. Vol. X. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. 1436 p.
2. Cancer Incidence in Five Continents / Ed. Bray F., Colombet M., Mery L., Pieros M., Znaor A., Zanetti R., J. Ferlay. IARC Scientific Publications. No.164. Vol. XI. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017. 1028 p.
3. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global Cancer Statistics 2022: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin. 2024. V.74. No.3. P. 229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. 239 с.
5. Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербаков А.М., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т.17. №6. С. 15–26. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26.
6. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Ляхова Н.П., Пикалова Л.В. Заболеваемость раком легкого в различных городах мира (обзор) // Вопросы онкологии. 2020. Т.66. №3. С. 239-246. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-239-246.
7. Malhotra J., Malvezzi M., Negri E., La Vecchia C., Boffetta P. Risk Factors for Lung Cancer Worldwide // Eur Respir J. 2016. V.48. No.3. P.889–902. doi:10.1183/13993003.00359-2016.
8. Dela Cruz Ch.S., Tano L.T., Mattei R.A. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention // Clin Chest Med. 2011. V.32. No.4. P. 10-1016. doi: 10.1016/j.ccm.2011.09.001.
9. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., Haylock R., Leuraud K., Laurier D., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A. Site-Specific Solid Cancer Mortality after Exposure to Ionizing Radiation: a Cohort Study of Workers (INWORKS) // Epidemiology. 2018. V.29. No.1. P. 31-40. doi: 10.1097/EDE.0000000000000761.
10. Gilbert E.S., Sokolnikov M.E., Preston D.L., Schonfeld S.J., Schadilov A.E., Vasilenko E.K., Koshurnikova N.A. Lung Cancer Risks from Plutonium: an Updated Analysis of Data from the Mayak Worker Cohort // Radiat. Res. 2013. V.179. No.3. P. 332-42. doi: 10.1667/RR3054.1.
11. Stram D.O., Sokolnikov M., Napier B.A., Vostrotin V.V., Efimov A., Preston D.L. Lung Cancer in the Mayak Workers Cohort: Risk Estimation and Uncertainty Analysis // Radiat. Res. 2021. V.195. No.4. P. 334-346. doi: 10.1667/RADE-20-00094.1.
12. Labutina E.V., Kuznetsova I.S., Hunter N., Harrison J., Koshurnikova N.A. Radiation Risk of Malignant Neoplasms in Organs of Main Deposition for Plutonium in the Cohort of Mayak Workers with Regard to Histological Types // Health Phys. 2013. V.105. No.2. P. 165-176. doi: 10.1097/HP.0b013e31828f57df.
13. Шойхет Я.Н., Колядо И.Б., Колядо В.Б., Богданов С.В., Трунова Л.Н. Заболеваемость населения территорий, прилегающих к районам падения отделяющихся частей ракет-носителей // Проблемы клинической медицины. 2005. №4. С. 102–8.
14. Cahoon E.K., Preston D.L., Pierce D.A., Grant E., Brenner A.V., Mabuchi K., Utada M., Ozasa K. Lung, Laryngeal and Other Respiratory Cancer Incidence among Japanese Atomic Bomb Survivors: an Updated Analysis from 1958 through 2009 // Radiat. Res. 2017. V.187. No.5. P. 538-548. doi: 10.1667/RR14583.1.
15. Egawa H., Furukawa K., Preston D., Funamoto S., Yonehara S., Matsuo T., Tokuoka S., Suyama A., Ozasa K., Kodama K., Mabuchi K. Radiation and Smoking Effects on Lung Cancer Incidence by Histological Types among Atomic Bomb Survivors // Radiat. Res. 2012. V.178. No.3. P. 191-201. doi: 10.1667/rr2819.1.
16. Hazelton W.D., Moolgavkar S.H., Curtis S.B., Zielinski J.M., Ashmore J.P., Krewski D. Biologically Based Analysis of Lung Cancer Incidence in a Large Canadian Occupational Cohort with Low-Dose Ionizing Radiation Exposure, and Comparison with Japanese Atomic Bomb Survivors // Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 2006. V.69. No.11. P.1013-1038. doi: 10.1080/00397910500360202.
17. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Епифанова С.Б., Аклеев А.В. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1956–2017 // Радиационная гигиена. 2020. Т.13. №3. С. 6-17. doi: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17.
18. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С. Риск смерти от солидных злокачественных новообразований в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1950-2019 // Радиационная гигиена. 2023. Т.16. №1. С. 19-31. doi: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-19-31.
19. Davis F.G., Krestinina L.Yu., Preston D., Epifanova S.B., Degteva M.O., Akleyev A.V. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956–2007 // Radiat. Res. 2015. V.184. P.56-65. doi: 10.1667/RR14023.1.
20. Силкин С.С., Крестинина Л.Ю., Старцев В.Н., Аклеев А.В. Уральская когорта аварийно-облученного населения // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. Т.21. №3. С. 393-402.
21. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. Epicure Users Guide. Seattle, Washington: URL: <https://hirossoft.com/wp-content/uploads/nethelp/NetHelp/> (date of access: 05.06.2024).

REFERENCES

1. Cancer Incidence in Five Continents. Ed. by D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Pineros, E. Steliarova-Foucher, R. Swaminathan and J. Ferlay. IARC Scientific Publications. No.164. Vol. X. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2014. 1436 p.
2. Cancer Incidence in Five Continents. Ed. Bray F., Colombet M., Mery L., Pieros M., Znaor A., Zanetti R., J. Ferlay. IARC Scientific Publications. No.164. Vol. XI. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2017. 1028 p.
3. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global Cancer Statistics 2022: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74;3:229-263. doi: 10.3322/caac.21834
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2022 Godu* = The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2022. Moscow, Moskovskiy Nauchno-Issledovatel'skiy Onkologicheskii Institut im. P.A.Gertsena Publ., 2022. 239 p. (In Russ.).
5. Merabishvili V.M., Arsen'yev A.I., Tarkov S.A., Barchuk A.A., Shcherbakov A.M., Demin Ye.V., Merabishvili E.N. Incidence and Mortality of the Population from Lung Cancer, Reliability of Accounting. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2018;17;6:15-26 (In Russ.). doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26.
6. Zhuykova L.D., Choyzonov Ye.L., Ananina O.A., Lyakhova N.P., Pikalova L.V. Lung Cancer Incidence in Different Cities of the World (Review). *Voprosy Onkologii* = Issues of Oncology. 2020;66;3:239-246 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-239-246.
7. Malhotra J., Malvezzi M., Negri E., La Vecchia C., Boffetta P. Risk Factors for Lung Cancer Worldwide. *Eur Respir J.* 2016;48;3:889-902. doi:10.1183/13993003.00359-2016.
8. Dela Cruz Ch.S., Tano L.T., Mattei R.A. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32;4:10-1016. doi: 10.1016/j.ccm.2011.09.001.
9. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., Haylock R., Leuraud K., Laurier D., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A. Site-Specific Solid Cancer Mortality after Exposure to Ionizing Radiation: a Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology.* 2018;29;1:31-40. doi: 10.1097/EDE.0000000000000761.
10. Gilbert E.S., Sokolnikov M.E., Preston D.L., Schonfeld S.J., Schadilov A.E., Vasilenko E.K., Koshurnikova N.A. Lung Cancer Risks from Plutonium: an Updated Analysis of Data from the Mayak Worker Cohort. *Radiat. Res.* 2013;179;3:332-42. doi: 10.1667/RR3054.1.
11. Stram D.O., Sokolnikov M., Napier B.A., Vostrotin V.V., Efimov A., Preston D.L. Lung Cancer in the Mayak Workers Cohort: Risk Estimation and Uncertainty Analysis. *Radiat. Res.* 2021;195;4:334-346. doi: 10.1667/RADE-20-00094.1.
12. Labutina E.V., Kuznetsova I.S., Hunter N., Harrison J., Koshurnikova N.A. Radiation Risk of Malignant Neoplasms in Organs of Main Deposition for Plutonium in the Cohort of Mayak Workers with Regard to Histological Types. *Health Phys.* 2013;105;2:165-176. doi: 10.1097/HP.0b013e31828f57df.
13. Shoykhet Ya.N., Kolyado I.B., Kolyado V.B., Bogdanov S.V., Trunova L.N. Morbidity of the Population of Territories Adjacent to the Areas of Fall of Separating Parts of Launch Vehicles. *Problemy Klinicheskoy Meditsiny* = Problems of Clinical Medicine. 2005;4:102-8 (In Russ.).
14. Cahoon E.K., Preston D.L., Pierce D.A., Grant E., Brenner A.V., Mabuchi K., Utada M., Ozasa K. Lung, Laryngeal and Other Respiratory Cancer Incidence among Japanese Atomic Bomb Survivors: an Updated Analysis from 1958 through 2009. *Radiat. Res.* 2017;187;5:538-548. doi: 10.1667/RR14583.1.
15. Egawa H., Furukawa K., Preston D., Funamoto S., Yonehara S., Matsuo T., Tokuoka S., Suyama A., Ozasa K., Kodama K., Mabuchi K. Radiation and Smoking Effects on Lung Cancer Incidence by Histological Types among Atomic Bomb Survivors. *Radiat. Res.* 2012;178;3:191-201. doi: 10.1667/rr2819.1.
16. Hazelton W.D., Moolgavkar S.H., Curtis S.B., Zielinski J.M., Ashmore J.P., Krewski D. Biologically Based Analysis of Lung Cancer Incidence in a Large Canadian Occupational Cohort with Low-Dose Ionizing Radiation Exposure, and Comparison with Japanese Atomic Bomb Survivors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 2006;69;11:1013-1038. doi: 10.1080/00397910500360202.
17. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Yepifanova S.B., Akleyev A.V. Risk of Solid Malignant Neoplasms in the Ural Cohort of the Accident-Exposed Population: 1956-2017. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2020;13;3:6-17 (In Russ.). doi: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17.
18. Krestinina L.Yu., Silkin S.S. Risk of Death from Solid Malignant Neoplasms in the Ural Cohort of the Accident-Irradiated Population: 1950-2019. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2023;16;1:19-31 (In Russ.). doi: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-19-31.
19. Davis F.G., Krestinina L.Yu., Preston D., Epifanova S.B., Degteva M.O., Akleyev A.V. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956-2007. *Radiat. Res.* 2015;184:56-65. doi: 10.1667/RR14023.1.
20. Silkin S.S., Krestinina L.Yu., Startsev V.N., Akleyev A.V. Ural Cohort of Emergency-Exposed Population. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Medicine of Extreme Situations. 2019;21;3:393-402.
21. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington. URL: <https://hirosoft.com/wp-content/uploads/nethelp/NetHelp/> (date of access: 05.06.2024).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России в рамках реализации государственного заказа по теме «Риски развития органоспецифических новообразований при хроническом облучении в Уральской когорте аварийно-облученного населения».

Участие авторов. С.С. Силкин – обзор литературных источников, анализ показателей заболеваемости, написание текста рукописи.

Поступила: 20.12.2024. Принята к публикации: 25.01.2025.

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

Financing. The work was carried out with the financial support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia as part of the implementation of a state order on the topic "Risks of developing organ-specific neoplasms during chronic exposure in the Ural cohort of the emergency-exposed population".

Contribution. S.S. Silkin – review of literary sources, analysis of morbidity rates, writing the text of the manuscript.

Article received: 20.12.2024. Accepted for publication: 25.01.2025.

П.В. Сычев¹, Ю.Д. Удалов^{1,2}, Е.В. Маякова¹, Ю.А. Кайдаш¹, М.И. Щербаков¹,
И.А. Барышников¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СИСТЕМЕ ФМБА РОССИИ

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

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

Контактное лицо: Петр Владимирович Сычев, e-mail: sychevpetr@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: По статистическим данным за 2022 г. рак щитовидной железы (РЩЖ) находится на 3-м месте по частоте выявляемости (9,4 %) у лиц до 30 лет. При этом частота злокачественных новообразований (ЗНО) щитовидной железы у молодых женщин от 0 до 29 лет составляет 13,6 %, что больше, чем частота рака шейки матки (8,4 %) [1]. По данным регистра онкологических больных Приволжского федерального округа в 2022 г. их количество с ЗНО щитовидной железы, состоящих на учете в онкологических учреждениях с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО, составляет 2 231 чел. На учете в течение 5 лет и более к исходу этого года находятся 20 908 пациентов; летальность в среднем составила 0,5 %.

Перечисленные обстоятельства диктуют необходимость поиска путей улучшения результатов радиойодтерапии при раке щитовидной железы на основе своевременной его диагностики, профилактики вторичной резистентности и оптимизации лечебной тактики. Это и стало предпосылками для разработки современного инструмента эпидемиологического анализа результатов применения радионуклидной терапии ¹³¹I при лечении рака щитовидной железы в системе ФМБА России.

Материал и методы: За полтора года исследований изучены данные о проведении радиойодтерапии рака щитовидной железы в Центрах ядерной медицины ФМБА России более чем по 900 пациентам из различных субъектов Российской Федерации. Изучена необходимая медицинская документация указанных пациентов, сформированы данные, подвергнутые эпидемиологическому анализу и занесению в электронную базу данных.

Результаты: Проанализированы критерии, оптимально отражающие состояние пациента при поступлении, параметры лечения и показатели его эффективности. Результат данной работы заключается в оптимизации параметров лечения, что позволяет применять персонализированный подход к проведению радионуклидной терапии ¹³¹I при лечении рака щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, эпидемиология, радиойодтерапия, ¹³¹I

Для цитирования: Сычев П.В., Удалов Ю.Д., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А., Щербаков М.И., Барышников И.А. Эпидемиологический анализ рака щитовидной железы в системе ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 81–87. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-81-87

P.V. Sychev¹, Yu.D. Udalov^{1,2}, E.V. Mayakova¹, Yu.A. Kaidash¹, M.I. Shcherbakov¹, I.A. Baryshnikov¹

Epidemiological Analysis of Thyroid Cancer in the System of FMBA of Russia

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

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

Contact person: Petr Vladimirovich Sychev, e-mail: sychevpetr@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: According to statistical data for 2022, thyroid cancer (TC) is in 3rd place in terms of detection frequency (9.4 %) in people under 30 years of age. At the same time, the frequency of malignant neoplasms (MNT) of the thyroid gland in young women from 0 to 29 years old is 13.6 %, which is more than the frequency of cervical cancer (8.4 %) [1]. According to the register of cancer patients of the Volga Federal District in 2022, the number of patients with cancer of the thyroid gland registered in oncology institutions with a diagnosis of cancer for the first time in their life is 2,231 people. By the end of this year, 20,908 patients had been registered for 5 years or more; mortality averaged 0.5 %.

The above circumstances dictate the need to find ways to improve the results of radioiodine therapy for thyroid cancer based on its timely diagnosis, prevention of secondary resistance and optimization of treatment tactics. This became the prerequisites for the development of a modern tool for epidemiological analysis of the results of the use of radionuclide therapy ¹³¹I in the treatment of thyroid cancer in the FMBA system of Russia and the implementation of applied research work according to the State assignment.

Material and methods: Over the course of a year and a half of research, data on radioiodine therapy for thyroid cancer at the Nuclear Medicine Centers of the Federal Medical and Biological Agency of Russia were studied for more than 900 patients from various regions of the Russian Federation. The necessary medical documentation of these patients was studied, data was generated, subjected to epidemiological analysis and entered into an electronic database.

Results: The study analyzed the criteria that most optimally reflect the patient's condition upon admission, treatment parameters and indicators of its effectiveness. The result of this work is to optimize treatment parameters, which will allow us to determine a personalized approach to radionuclide therapy with ¹³¹I in the treatment of thyroid cancer.

Keywords: thyroid cancer, epidemiology, radioiodine therapy, ¹³¹I

For citation: Sychev PV, Udalov YuD, Mayakova EV, Kaidash YuA, Shcherbakov MI, Baryshnikov IA. Epidemiological Analysis of Thyroid Cancer in the System of FMBA of Russia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):81–87. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-81-87

Введение

Рак щитовидной железы – злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из фолликулярных или парафолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ) [2]. Он представлен пятью гистологическими типами: папиллярным (80–85 % случаев), фолликулярным (10–15 %), медулярным (5 %), низкодифференцированным (1 %) и анапластическим (0,1–0,2 %) [3].

Большинство видов рака щитовидной железы – это папиллярные или фолликулярные карциномы, которые обычно не отличаются высокой злокачественностью и редко приводят к летальному исходу. Напротив, анапластическая карцинома является довольно агрессивной и имеет неблагоприятный прогноз, в то время как пациенты с метастатической медулярной карциномой могут жить в течение многих лет.

Папиллярный и фолликулярный раки имеют общее название – дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), поскольку по своему гистологическому строению они напоминают нормальную тиреоидную ткань и сохраняют дифференцированную функцию (например, секрецию тиреоглобулина – ТГ) [4].

Самым простым методом диагностики, не требующим специализированного оборудования, является пальпация ЩЖ и регионарных лимфатических узлов. При ее проведении следует обращать внимание на наличие узловых образований, изменение контуров шеи, увеличение размеров регионарных лимфатических узлов. При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ рекомендовано исследование уровня кальцитонина, тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для исключения или подтверждения рака щитовидной железы [5].

Первым этапом в выявлении РЩЖ является беседа с пациентом и сбор жалоб и анамнеза. По данным Бельцевича Д.Г. и др., большое количество случаев РЩЖ выявляются при обследовании пациентов, обратившихся по поводу узлового зоба. В меньшем количестве случаев он диагностируется в связи с отягощенным личным или семейным анамнезом, изменением голоса, обнаружением увеличенных шейных лимфатических узлов или отдаленных метастазов [6].

Повышение уровня базального кальцитонина более 100 пг/мл крайне подозрительно в отношении медулярного РЩЖ [7, 8].

Демидова Т.Ю. и др. утверждают, что оценка базальной концентрации кальцитонина в крови по точности значительно превосходит тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) в диагностике медулярного РЩЖ. Это исследование может повлиять на показания к ТАБ, поэтому должно проводиться на первичном этапе обследования [9].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и лимфатических узлов шеи рекомендовано пациентам с подозрением на опухоль ЩЖ для оценки распространенности процесса, состояния лимфатических узлов и оценки объема предстоящего хирургического лечения.

С его помощью осуществляется навигация при выполнении ТАБ, оценка местной распространенности процесса и состояния лимфатических узлов для определения оптимального объема оперативного вмешательства [10].

Проведение ТАБ под контролем УЗИ повышает диагностическую точность исследования [11].

Для ультразвуковой оценки вероятности злокачественности опухоли ЩЖ и определения показаний к ТАБ рекомендуется использовать систему EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) [12].

При получении доброкачественного цитологического заключения для узла с явными подозрительными ультразвуковыми признаками рекомендуется повторить ТАБ в ближайшее время [13].

Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ в рамках цитологического заключения III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017 рекомендовано молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF и иных мутаций (RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR-γ, TERT и т. д.) [14].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой включена в алгоритм обследования и наблюдения у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с уже установленной радиодрезистентностью или при подозрении на нее. Благодаря тому, что, проникнув в клетку, ФДГ фосфорилируется ферментом гексокиназой до ФДГ-6-фосфата, а ФДГ-6-фосфат не является подходящим субстратом для фермента глюкозо-6-фосфат-изомеразы и не подвергается дальнейшему этапу обмена, это приводит к его внутриклеточному накоплению (так называемая «метаболическая ловушка»), что и фиксирует ПЭТ. Скорость выведения фосфорилированной ФДГ очень низка, поэтому в опухолевых клетках с повышенной потребностью глюкозы она накапливается в большей степени, чем в здоровых. Это также позволяет дифференцировать метаболически активные метастазы или опухоли (их называют еще витальными опухолями) от здоровых тканей [15].

В ходе исследований было выявлено, что РЩЖ с низкой йодной avidностью склонен к более высокому метаболизму глюкозы, а РЩЖ, хорошо накапливающий радиоiod, имеет низкий метаболизм глюкозы. Несоответствие между накоплением ФДГ и радиоiodа было названо flip-flop-феноменом [16].

Таким образом, ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой эффективна в диагностике РЩЖ у пациентов с радиодрезистентностью и включена в алгоритм обследования и наблюдения у больных с уже установленной радиодрезистентностью или при подозрении на нее [17].

При оценке эффективности таргетной терапии используются критерии, основанные на значениях SUV_{max} (стандартизованный уровень накопления) в метастазах. Сцинтиграфия всего тела с ^{131}I является обязательным, высокоспецифичным методом исследования больных ДРЩЖ после курса радиоiodаблиации [18].

Целью использования ^{131}I -СВТ является обнаружение или исключение остатка тиреоидной ткани, персистирующего или рецидивного локорегионарного процесса, или отдаленных метастазов за счет выявления йодочувствительных очагов [19].

Цель исследования – оценить эпидемиологические особенности рака щитовидной железы в системе ФМБА России.

Материал и методы

Объектом исследования являются данные пациентов онкологического профиля, получавших радионуклидную терапию ^{131}I в системе ФМБА России (рис. 1).

Выполнены: сбор данных о пациентах, получавших радиоiodтерапию (РИТ) в системе ФМБА России; мо-

нитинг их состояния; формирование базы данных на основе лицензионного программного обеспечения. Назначением приведенной базы данных является сбор параметров функционирования различных органов и систем, в том числе с учетом анамнестических данных пациентов онкологического профиля, физических характеристик радионуклидной терапии и факторов лучевой терапии с дифференцировкой по непосредственным результатам и конечному исходу противоопухолевого лечения. С использованием приведенной базы данных будет предоставлена возможность решения задачи прогнозирования непосредственных и отдаленных результатов лечения методом радионуклидной терапии пациента до проведения РИТ на этапе первичного контакта с врачом-радиологом, онкологом. Использование параметров базы данных позволит определить конкретные факторы риска, ранжировать потенциальный вклад каждого из факторов в конечный исход лечения, а также определить пути дополнительной диагностики и коррекции отклоненных показателей на этапе подготовки пациента к проведению радионуклидной терапии ^{131}I .

Для создания базы данных отобраны следующие критерии:

1. Общая информация о пациенте: ID пациента (анонимизированные закодированные данные), дата рождения.
2. Место и дата проведения хирургического вмешательства, необходимы для назначения даты послеоперационной РИТ (3–6 нед. после операции) и даты отмены заместительной гормональной терапии.
3. Стадия заболевания, TNM, гистологическое заключение, иммуногистохимическое исследование (ИГХ) необходимые для определения прогностической группы пациента и распространенности опухолевого процесса для выбора активности при проведении РИТ, выработки дальнейшей тактики послеоперационного лечения.
4. Объем хирургического лечения и объем остаточной тиреоидной ткани необходимы для выбора активности при проведении РИТ. Если абляция остаточной ткани железы проводится после тотальной тиреоидэктомии по поводу РЩЖ, то предпочтение отдается низкой терапевтической активности. Более высокие активности могут потребоваться пациентам после резекции щитовидной железы, когда объем остаточной ткани достаточно велик.
5. Уровень ТГ перед РИТ – этот критерий необходим для оценки его послеоперационного уровня. По нему можно судить о вероятности ремиссии, сохранении остаточных явлений заболевания. Также можно заподозрить наличие в организме экстрафасциальных метастатических очагов гиперфиксации йода и прогнозировать эффективность абляции остаточной ткани железы.
6. Критерий уровня ТТГ перед РИТ. До введения радионуклида необходимо оценить степень подъема сывороточного ТТГ (целевой уровень ТТГ >30 мМЕ/л). Именно при таком уровне достигается его необходимая концентрация ^{131}I .
7. Критерий уровня А-ТГ перед РИТ необходим для оценки эффективности всего курса лечения, так как высокие уровни гормона могут предвещать вероятность рецидива заболевания.
8. Номер курса РИТ необходим для оценки их количества и возможности проведения повторных при рецидиве заболевания и наличии отдаленных метастазов.
9. Критерий вводимой активности необходим для оценки динамики эффективности полученных пациента-

№ пациента ID пациента	Дата рождения	Место проведения хирургического лечения	TNM	Ста- дия	Объем хирургиче- ского лечения (ТЭ, ТЭ с односторонней лимфодиссекцией, ТЭ с двусторонней лимфодиссекцией)	Этапы хирургиче- ского лечения (1, 2)	Дата хирур- гического вмешатель- ства	Гистологическое заключение	ИГХ	Объем остаточной тиреоидной ткани (0-15 мл, 15-20 мл)	Уровень ТГ перед РИТ	Уровень ТТГ перед РИТ	Уровень А-ТГ перед РИТ	Номер курса РИТ	Актив- ность, МБк	Локализация нако- пления по данным сцинтиграфии всего тела (накопление в ложе ЩЖ, нако- пление в ложе и/у отдаленные mts)	Про- гресси- рование после РИТ (есть, нет)	Отдален- ные ме- таста- зы (легкие, кости, мозг)
1 ИИИ-ДД	15.07.1954	Тольятти	$T_2N_0M_0$	2	Тиреоидэктомия, фулярно-фасци- альное иссечение клетчатки шеи	2	31.05.2012, 17.11.2022	2012 г. - рак ЩЖ; 02.12.2022 – лимфатический узел с мтс папиллярного рака ЩЖ	нет	0	1,8	35	1,5	1	3700	ложе	нет	нет
2 ПМИ-ДД	23.10.1977	Казань (РКОД РТ)	$T_3N_{1a}M_0$	2	Тиреоидэктомия, центральная ПАЭ (6 ур.)	1	08.09.2022	Папиллярный рак	нет	0	2,5	50	1,1	1	3700	ложе		нет

Рис. 1. База данных пациентов, получавших радионуклидную терапию ^{131}I в системе ФМБА России
Fig. 1. Database of patients who received radionuclide therapy ^{131}I in the FMBA system of Russia

ми активности РФЛП и их коррекции при повторных курсах РИТ.

10. Критерий локализации накоплений по данным сцинтиграфии всего тела необходим для оценки эффективности проведенного курса РИТ и решения вопроса о необходимости проведения ее повторного курса.
11. Критерий прогрессирования после РИТ необходим для оценки его сроков, с учетом количества проведенных курсов, и активности каждого из этих курсов. Это позволяет выработать дальнейшую лечебную тактику для пациента, в том числе решить вопрос о необходимости повторного курса РИТ и его эффективности в конкретном случае.
12. Критерий наличия отдаленных метастазов позволяет оценить распространенность метастатического поражения и выработать дальнейшую тактику лечения пациента в зависимости от их локализации (например, при неэффективности РИТ и наличии единичных костных метастазов возможно их хирургическое удаление или дистанционное облучение).

Результаты и их обсуждение

За полтора года исследований изучены данные о проведении радиойодтерапии рака щитовидной железы в Центрах ядерной медицины ФМБА России более чем по 900 пациентам из различных субъектов Российской Федерации. Изучена необходимая медицинская документация указанных пациентов, формировались данные, подвергнутые эпидемиологическому анализу и занесению в электронную базу данных.

Основную часть пациентов из выборки составили женщины – 679 чел. (75 %).

Стадирование процесса: в 334 случаях (36,4 %) определена I стадия, в 209 случаях (22,8 %) – II стадия, в 95 случаях (10,3 %) – III стадия, в 72 (7,8 %) – IV стадия, в 208 (22,7 %) случаях стадия не определена.

Предшествующее радиойодтерапии хирургическое лечение в большем количестве выполнялось в один этап (72,5 %). Объем хирургического вмешательства: тиреоидэктомия – в 48,8 % случаев (448 пациента), тиреоидэктомия с односторонней лимфодиссекцией – в 30 % (276 пациентов), тиреоидэктомия с двусторонней лимфодиссекцией – в 18,3 % (168 пациентов).

Согласно анализируемым данным до проведения радиойодтерапии объем остаточной тиреоидной ткани у пациентов составлял 0–15 мл, уровень ТГ составил 33,1 нг/мл, уровень ТТГ – 68,2 мМЕ/л, уровень АТТГ – 10,75 МЕ/л.

Из полученной выборки 1 курс радиойодтерапии прошли 612 чел., 2 курса – 220 чел., 3 курса и более – 86 чел.

Уровень стимулированного тиреоглобулина до проведения радиойодтерапии определялся в диапазоне от 0,0 до 10 825 нг/мл. Средний уровень стимулированного тиреоглобулина составил $224,59 \pm 1\,096,75$ нг/мл.

Средний уровень стимулированного ТТГ перед РИТ в представленной выборке $61,37 \pm 32,79$ мМЕ/л.

Средний уровень стимулированных антител к тиреоглобулину перед РИТ $82,18 \pm 399,82$ МЕ/л.

По введенным терапевтическим активностям РФЛП данные распределились следующим образом:

- 1-й курс:* от 1,4 до 3,2 ГБк – 40 % (245 случаев), от 3,3 до 5,5 ГБк – 54,4 % (333 случаев), от 6 до 7,5 ГБк – 5,6 % (34 случая);
- 2-й курс:* от 1,1 до 3,8 ГБк – 37,2 % (82 случая), от 4 до 5,5 ГБк – 56,8 % (125 случаев), от 6 до 7,4 ГБк – 5,9 % (13 случаев);

3-й и последующие курсы: от 2,4 до 4 ГБк – 53,5 % (46 случаев), от 4,1 до 8,0 ГБк – 46,5 % (40 случаев).

При выполнении посттерапевтического ОФЭКТ/КТ-сканирования после проведения 1-го курса радиойодтерапии выявлено (612 случаев):

- накопление РФЛП в проекции ложа ЩЖ – 55 % (479 случаев);
- накопление РФЛП в проекции ложа ЩЖ и лимфоузлах – 9,4 % (37 случаев);
- накопление РФЛП в лимфоузлах – 2,9 % (27 случаев);
- накопление РФЛП в ложе щитовидной железы и отдаленных множественных метастазах (легкие) – 1,9 % (25 случаев);
- физиологическое накопление РФЛП – 4,6 % (28 случаев);
- нет накоплений – 2,6 % (16 случаев).

При выполнении посттерапевтического ОФЭКТ/КТ-сканирования после проведения 2-го и последующих курсов радиойодтерапии (306 случаев) выявлено:

- накопление РФЛП в проекции ложа ЩЖ – 59,8 % (183 случая);
- накопление РФЛП в проекции ложа ЩЖ и лимфоузлах – 1 % (3 случая);
- накопление РФЛП в проекции ложа ЩЖ и множественных метастазах – 3,9 % (2 случая);
- накопление РФЛП в лимфоузлах – 3,6 % (11 случаев);
- накопление РФЛП в отдаленных множественных метастазах – 8,5 % (26 случаев);
- физиологическое накопление РФЛП – 23,2 % (71 случай).

При оценке результатов повторных курсов радиойодтерапии (77 случаев) выявлена положительная динамика в 20 случаях (25,9 %), разнонаправленная положительная динамика – в 35 случаях (45,5 %), разнонаправленная отрицательная динамика – в 15 случаях (19,5 %), отрицательная динамика – в 7 случаях (9 %).

Клинический случай

Пациент П., 56 лет. Диагноз – C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы $pT_1bN_1aM_0$ – 2 стадия, 2 клиническая группа. 22.05.2023 г. проведена тиреоидэктомия с центральной лимфоаденэктомией и 3 курса радиойодтерапии от 31.07.2023 г. (4 500 МБк), 04.12.2023 г. (5 000 МБк), 08.04.2024 г. (3 700 МБк).

Анамнез заболевания: в 2021 г. пациент стал отмечать жалобы на дрожь в руках. К врачу за помощью не обращался. В январе 2023 г. почувствовал усиление симптомов. Обратился к эндокринологу, рекомендовано обследование. По результатам УЗИ щитовидной железы: выявлены узловые образования щитовидной железы, многоузловой зоб. Анализы крови на ТТГ от 27.02.2023 г. – менее 0,3 мЕ/л, Т4 свободный 40,0 ммоль/л. Врачом эндокринологом выставлен диагноз: диффузно-узловой зоб, был рекомендован прием тирозола 30 мг/сут в течение 4 недель, со снижением дозы до 20 мг/сут. На контрольном обследовании в апреле 2023 г., по результатам УЗИ щитовидной железы, выявлен рост узловых образований щитовидной железы, рекомендована консультация врача-онколога. Онкологом рекомендовано выполнить биопсию узла щитовидной железы. 04.05.2023 г. проведена тонкоигольная аспирационная биопсия узла щитовидной железы. Заключение: клетки папиллярного рака Bethesda-6. Повторно консультирован врачом-онкологом, рекомендовано оперативное лечение. 22.05.2023 г. в плановом порядке выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфоаденэктомией. Гистологическое заключение от 29.05.2023 г. подтвердило

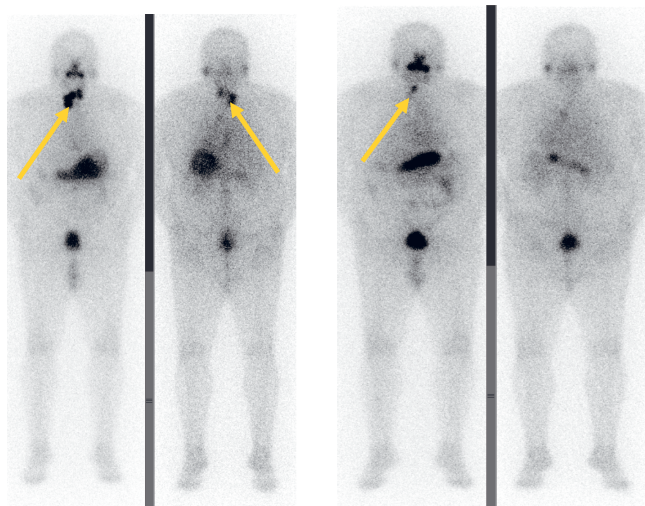


Рис. 2. Результаты сцинтиграфии после 1-го курса лечения (а – передняя проекция, б – задняя) и после 2-го курса лечения (в – передняя проекция, г – задняя). Очаги гиперфиксации в области ЩЖ отмечены стрелками

Fig. 2. Scintigraphy results after the 1st course of treatment (a – anterior projection, б – posterior) and after the 2nd course of treatment (в – anterior projection, г – posterior). Foci of hyperfixation in the thyroid gland are marked with arrows

папиллярный вариант фолликулярного рака без инвазии в капсулу, без васкулярной и периневральной инвазии. В лимфоузлах обнаружен метастаз рака без инвазии в капсулу.

Учитывая объем проведенной операции и гистологическое заключение, пациенту для РИТ назначена активность 4 500 МБк. Лечение перенес удовлетворительно.

Проведена посттерапевтическая сцинтиграфия после 1-го курса лечения. В проекции передней поверхности шеи имеются разноинтенсивные очаги повышенной фиксации РФЛП (не менее 5) – рис. 2 А, Б.

Принимая во внимание результаты посттерапевтической сцинтиграфии, пациенту запланирована повторная госпитализация и назначен повторный курс лечения активностью 5 000 МБк.

Проведена посттерапевтическая сцинтиграфия после 2-го курса лечения. Количество ранее визуализируемых очагов повышенной фиксации РФЛП и выраженность фиксации уменьшились (рис. 2 В, Г).

С учетом результатов повторной посттерапевтической сцинтиграфии, пациенту запланирован 3-й курс лечения, который проведен с активностью 3 700 МБк.

Проведена посттерапевтическая сцинтиграфия после 3-го курса лечения – обнаружен один очаг минимальной фиксации РФЛП (рис. 3). Отмечается явная положительная динамика при сравнении с результатами предыдущих сцинтиграфий.

Пациент направлен на динамическое наблюдение онколога по месту жительства.

Важным маркером остаточной опухолевой ткани ВДРЖЩ является уровень тиреоглобулина и антител к нему (в том числе отслеживание количественных показателей в динамике), поэтому при динамическом наблюдении необходим контроль ТГ и АТ.

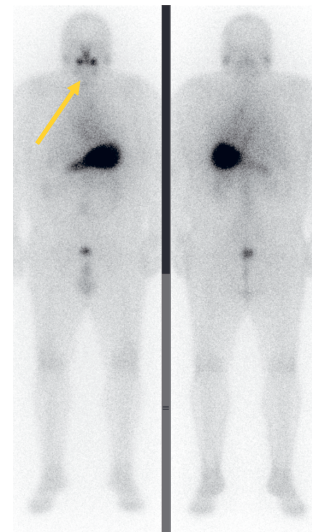


Рис. 3. Результаты сцинтиграфии после 3-го курса лечения (а – передняя проекция, б – задняя). Сохраняющийся очаг минимальной гиперфиксации отмечен стрелкой

Fig 3. Scintigraphy results after the 3rd course of treatment (a – anterior projection, б – posterior). The remaining focus of minimal hyperfixation is marked with an arrow

Выводы

1. Проведена стратификация пациентов с РЩЖ. Выявлено, что 75 % из генеральной совокупности составляют женщины.
2. Проведено разделение пациентов на категории по критериям стадии заболевания, сопоставление с предшествующим лечением (хирургическим и РИТ), а также с лабораторными показателями.
3. Проведен анализ физиологического и патологического распределения РФЛП в ложе ЩЖ, лимфоузлах и метастазах.
4. При оценке результатов повторных курсов радиоiodтерапии выявлено, что почти половина случаев с разнонаправленной положительной динамикой (35 пациентов – 45,5 %), около четверти – положительная динамика (20–25,9 %), остальные – отрицательная или разнонаправленная отрицательная динамика (7–9 % и 15–19,5 % соответственно).
5. В целом, прогноз дифференцированного рака щитовидной железы довольно положителен, особенно для пациентов моложе 45 лет и пациентов с малоразмерными формами рака.
6. Пациенты с папиллярным раком щитовидной железы, у которых первичная опухоль ограничена щитовидной железой, имеют благоприятный прогноз. Десятилетняя выживаемость для таких пациентов составляет 100 %.
7. Для пациентов старше 45 лет, пациентов с более крупными или более агрессивными опухолями прогноз остается хорошим, но риск рецидива рака выше.
8. Прогноз может быть не таким благоприятным у пациентов, у которых рак имеет прогрессирующее течение и не может быть полностью удален хирургическим путем или разрушен радиоактивным йодом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
2. Волкова Н.И., Меренкова М.Д. Ошибки в лечении высокодифференцированного рака щитовидной железы как междисциплинарная проблема // Медицинский вестник Юга России. 2021. Т.12. №2. С. 92-95. doi: 10.21886/22198075-2021-12-2-92-95.
3. Дедов И.И. Эндокринология: Национальное руководство / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1112 с. ISBN 978-5-9704-5083-3.
4. Thyroid Cancers Glenn D. MSD Manual Professional Version. Braunstein. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/thyroid-cancers>.
5. Матякин Е.Г., Подвызников С.О. Опухоли щитовидной железы. Онкология: Справочник практикующего врача / Под ред. чл.-корр. И.В. Поддубной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 177–185.
6. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год // Эндокринная хирургия. 2017. Т.11. №1. С. 6-27. doi: 10.14341/serg201716-27.
7. Дифференцированный рак щитовидной железы: Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2020. 47 с.
8. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению (много)узловой зоба у взрослых (2015 год) // Эндокринная хирургия. 2016. Т.10. №1. С. 5–12. doi: 10.14341/serg201615-12. EDN WELZCF.
9. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., Потехин Н.П., Орлов Ф.А. Принципы диагностики и лечения узлового зоба // Медицинский совет. 2016. №3. Электронный ресурс: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsipy-dagnostiki-i-lecheniya-uzlovogo-zoba> (дата обращения: 28.08.2024).
10. Alexander E.K., Cooper D. The Importance, and Important Limitations, of Ultrasound Imaging for Evaluating Thyroid Nodules // JAMA Intern Med. 2013. V.173. No.19. P.1796-1797. doi:10.1001/jamainternmed.2013.8278.
11. Danese D., Sciacchitano S., Farsetti A., Andreoli M., Pontecorvi A. Diagnostic Accuracy of Conventional Versus Sonography-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules // Thyroid. 1998. V.8. No.1. P.15-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205031>. doi:10.1089/thy.1998.8.15.
12. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: the EU-TIRADS // Eur Thyroid J. 2017. Sep. V.6. No.5. P.225-237. doi: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
13. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. 2006. V.16. No.2. P.109–142. doi:10.1089/thy.2006.16.109.
14. Vuong H.G., Altibi A.M.A., Duong U.N.P., Hassell L. Prognostic Implication of BRAF and TERT Promoter Mutation Combination in Papillary Thyroid Carcinoma - a Metaanalysis // Clin Endocrinol (Oxf). 2017. V.87. No.5. P.411–417. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666074>. doi:10.1111/cen.13413.
15. Гелиашвили Т.М., Важеннин А.В., Афанасьева Н.Г. Основы применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы после первичного лечения // Опухоли головы и шеи. 2017. №1. Электронный ресурс: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-primeneniya-sovmeshchennoy-pozitronno-emissionnoy-i-kompyuternoy-tomografii-s-18-flordezoksiglyukozoy-pri-differentsirovannom> (дата обращения: 03.03.2023).
16. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J.P., Held J., Wöhrle H., Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and Iodine-131-Iodide Uptake in Thyroid Cancer // J Nucl Med. 1996. V.37. No.9. P.1468-1472.
17. Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Мудунов А.М., Романов И.С., Тулин П.Е., Невзоров Д.И. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в оценке эффективности таргетной терапии при радиойодрезистентном высокодифференцированном раке щитовидной железы (клиническое наблюдение) // Опухоли головы и шеи. 2017. Т.7. №3. С. 103-107. doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-103-107.
18. Гелиашвили Т.М., Важеннин А.В., Яйцев С.В., Васильева Е.Б. Роль посттерапевтической сцинтиграфии всего тела с I-131 на курсе радиойодоблатии в ведении больных дифференцированным раком щитовидной железы // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т.20. №3. С. 68–73. Электронный ресурс: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-postterapevticheskoy-sintsintigrafii-vsego-tela-s-i-131-na-kurse-radiyodablatsii-v-vedenii-bolnyh-differentsirovannym-rakom>
19. Luster M., Clarke S.E., Dietlein M., et al. Guidelines for Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Cancer // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008. V.35. No.10. P.1941–1959. doi:10.1007/s00259-008-0883-1.

REFERENCES

1. Zlokhachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (Zabolevayemost' i Smertnost' = Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and Mortality). Ed. A.D.Kaprin, V.V.Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, MNIIO imeni P.A. Gertsena - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia Publ., 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Volkova N.I., Merenkova M.D. Errors in the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer as an Interdisciplinary Problem. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii* = Medical Bulletin of the South of Russia. 2021;12;2:92-95 (In Russ.). doi: 10.21886/22198075-2021-12-2-92-95.
3. Dedov I.I. *Endokrinologiya: Natsional'noye Rukovodstvo* = Endocrinology: National Guide. Ed. I.I.Dedov, G.A.Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2019. 1112 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-5083-3.
4. Thyroid Cancers Glenn D. MSD Manual Professional Version. Braunstein. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/thyroid-cancers>.
5. Matyakin E.G., Podvyaznikov S.O. *Opuhkholy Shchitovidnoy Zhelezy. Onkologiya: Spravochnik Praktikuuyushchego Vrachy* = Tumors of the Thyroid Gland. Oncology. A Practitioner's Handbook. Ed. I.V.Poddubnyy. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2009. Pp. 177–185 (In Russ.).
6. Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rummyantsev P.O., et al. Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer in Adults, 2017. *Endokrin-naya Khirurgiya* = Endocrine Surgery. 2017;11;1:6-27 (In Russ.). doi: 10.14341/serg201716-27.
7. *Differentsirovannyi Rak Shchitovidnoy Zhelezy* = Differentiated Thyroid Cancer. Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. 47 p. (In Russ.).
8. Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Melnichenko G.A., et al. Clinical Recommendations of The Russian Association of Endocrinologists for the Diagnosis and Treatment of Multinodular Goiter in Adults (2015). *Endokrin-naya Khirurgiya* = Endocrine Surgery. 2016;10;1:5–12 (In Russ.). doi: 10.14341/serg201615-12. EDN WELZCF.
9. Demidova T.Yu., Drozdova I.N., Potekhin N.P., Orlov F.A. Principles of Diagnosis and Treatment of Nodular Goiter.

- Meditsinskiy sovet* = Medical Council. 2016;3 (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsipy-diagnostiki-i-lecheniya-uzlovogo-zoba> (date of access: 28.08.2024).
10. Alexander E.K., Cooper D. The Importance, and Important Limitations, of Ultrasound Imaging for Evaluating Thyroid Nodules. *JAMA Intern Med.* 2013;173;19:1796-1797. doi:10.1001/jamainternmed.2013.8278.
 11. Danese D., Sciacchitano S., Farsetti A., Andreoli M., Pontecorvi A. Diagnostic Accuracy of Conventional Versus Sonography-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. *Thyroid.* 1998;8;1:15-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205031>. doi:10.1089/thy.1998.8.15.
 12. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017 Sep; 6;5:225-237. doi: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
 13. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2006;16;2:109-142. doi:10.1089/thy.2006.16.109.
 14. Vuong H.G., Altibi A.M.A., Duong U.N.P., Hassell L. Prognostic Implication of BRAF and TERT Promoter Mutation Combination in Papillary Thyroid Carcinoma - a Metaanalysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87;5:411-417. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666074>. doi:10.1111/cen.13413.
 15. Geliashvili T.M., Vazhenin A.V., Afanasyeva N.G. Basics of the Use of Combined Positron Emission and Computed Tomography with 18-Fluorodeoxyglucose in Differentiated Thyroid Cancer after Primary Treatment. *Opukholi Golovy i Shei* = Head and Neck Tumors. 2017;1 (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-primeneniya-sovmeshchennoy-pozitronno-emissionnoy-i-kompyuternoy-tomografii-s-18-flordezoksiglyukozoy-pri-differentsirovannom> (date of access: 03.03.2023).
 16. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J.P., Held J., Wöhrle H., Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and Iodine-131-Iodide Uptake in Thyroid Cancer. *J Nucl Med.* 1996;37;9:1468-1472.
 17. Odzharova A.A., Dolgushin M.B., Mudunov A.M., Romanov I.S., Tulin P.E., Nevzorov D.I. Combined Positron Emission and Computed Tomography with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose in Assessing the Effectiveness of Targeted Therapy for Radioiodine-Resistant Well-Differentiated Thyroid Cancer (Clinical Observation). *Opukholi Golovy i Shei* = Tumors of the Head and Neck. 2017;7;3:103-107 (In Russ.). doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-103-107.
 18. Geliashvili T.M., Vazhenin A.V., Yaitsev S.V., Vasilyeva E.B. The Role of Post-Therapeutic Whole Body Scintigraphy with I-131 during a Course of Radioiodine Ablation in the Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik* = Tauride Medical and Biological Bulletin. 2017;20;3:68-73 (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-postterapevticheskoy-tsintigrafii-vsego-tela-s-i-131-na-kurse-radioyodablatsii-v-vedenii-bolnyh-differentsirovannyh-rakom>.
 19. Luster M., Clarke S.E., Dietlein M., et al. Guidelines for Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35;10:1941-1959. doi:10.1007/s00259-008-0883-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России регистрационный № НИОКТР 1022060300090-7-3.2.21.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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

Financing. The work was performed within the framework of the state assignment of the FMBA of the Russia registration No. R&D 1022060300090-7-3.2.21.

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

Article received: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Т.М. Буланова, Н.А. Богданенко

**ОТРАСЛЕВЫЕ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ БАЗЫ ДАННЫХ:
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФМБА РОССИИ ДЛЯ НАУЧНОЙ
ЭКСПЕРТИЗЫ ПРИ ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ. СООБЩЕНИЕ 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
И БАЗА ДАННЫХ ПО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМ И ИНЫМ ЭФФЕКТАМ
У РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ**

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

Контактное лицо: Алексей Николаевич Котеров, e-mail: govorilga@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Представленный обзор из трех сообщений посвящен разработанным в рамках темы НИР ФМБА России и прошедшим государственную регистрацию в Роспатенте библиографическим базам данных по медико-биологическим и иным эффектам и показателям у работников ядерной индустрии ('nuclear workers' – NW) и шахтеров урановых рудников (U miners). В Сообщении 1 изложены вводные вопросы теории баз данных, а также регистров, и представлена подробная информация по базе данных для NW. Целью создания базы данных по NW являлось формирование доступного для реферативного и полнотекстового поиска депо опубликованных данных по темам, актуальным для проведения экспертиз НИР в системе ФМБА России, в других учреждениях здравоохранения, имеющих дело с лучевым фактором, и, шире, для проведения фундаментальных и прикладных исследований в области профессиональных воздействий.

Основными частями базы являются две отдельные суббазы для отечественных и зарубежных NW (Foreign NW и Russian NW), в которых источники собраны в алфавитном порядке по авторам публикации или организациям, создавшим документ. Структурной формой информации является каталог, включающий первичные (основные) единицы информации в виде информационного файла об источнике (DOC), в котором приведено название публикации/документа, резюме (иногда – дополнительная информация), и полного оригинала публикации (PDF, редко HTML), доступного для 88–91 % источников (Russian и Foreign суббазы содержат соответственно 2078 и 2145 источников на конец января 2025 г.). 51 % работ в базе соответствуют исследованиям для отечественных NW; далее следуют США, Великобритания, Канада, Франция и Япония.

Визуальный и/или программный поиск материала в базе предполагается проводить как через информационные названия каталогов, включающие в том числе темы исследований, выполненные с использованием списка аббревиатур (метаданные для базы), так и по всем текстам входящих в базу источников с помощью предлагаемых программ.

Вспомогательные элементы базы представляют собой фрагменты двух суббаз, подвергшиеся иерархической тематической каталогизации в соответствии с выявленными направлениями исследований эффектов и показателей у NW. Эти элементы предназначены, во-первых, для первичного ознакомления с тематикой базы для NW, и, во-вторых, имеют значимость как конечная тематическая база с определенным числом источников, которую можно использовать с оперативными целями непосредственно.

Разработанная база данных для NW не имеет аналогов ни среди отраслевых баз данных/регистров для NW различных стран, ни среди библиографических и поисковых систем. Через PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, ISRCTN, Web of Science и через Google обнаруживалось в 5–24 раза меньше источников на тему, чем в предлагаемой базе данных, причем в мировых поисковых системах извлечение оригиналов публикаций в большинстве случаев не предусматривается (как и для библиографической базы МАГАТЭ INIS по радиационным эффектам). Глубина поиска работ по эффектам и показателям у NW в мировых системах значительно уступает разработанной базе данных (1960–1970-е гг. против 1940–1950-х гг.).

Сделан вывод, что представленная база данных по NW оказывается уникальной для экспертизы в рамках ФМБА России и других учреждений здравоохранения, и не имеет полноценной замены как научно-справочное и экспертное депо источников.

Ключевые слова: библиографическая база данных; работники ядерной индустрии; медико-биологические эффекты

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Буланова Т.М., Богданенко Н.А. Отраслевые библиографические базы данных: перспективы использования в ФМБА России для научной экспертизы при принятии решений. Сообщение 1. Общие вопросы и база данных по медико-биологическим и иным эффектам у работников ядерной индустрии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 88–106. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-88-106

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, T.M. Bulanova, N.A. Bogdanenko

**Industry Bibliographical Databases: Perspectives of Use in the FMBA of Russia
for Scientific Expertise in Decision-Making. Report 1. General Issues
and Database on Health and Other Effects in Nuclear Workers**

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

Contact person: Alexey N. Koterov, e-mail: govorilga@inbox.ru

ABSTRACT

The presented review of three reports is devoted to bibliographic databases on health and other effects and indexes in nuclear workers (NW) and uranium miners (U miners), developed within the framework of the research theme of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA) and registered with the state in Rospatent. Report 1 sets out introductory issues of the theory of databases, as well as registers, and provides detailed information on the database for NW.

The purpose of the database for NW creating was to form a repository for accessible for abstract and full-text search published data on themes relevant for conducting research examinations for expertise in the system of the FMBA, in other healthcare institutions dealing with the radiation factor, and, more broadly, for conducting fundamental and applied research in the field of professional exposures.

The main parts of the database are two separate sub-databases for Russian and foreign NW (Russian NW and Foreign NW), in which the sources are collected in alphabetical order by the authors of the publication or the organizations that created the document. The structural form of information is a catalog that includes primary (main) units of information in the form of an information file about the source (DOC), which contains the title of the publication/document, an abstract (sometimes additional information), and the full original publication (PDF, rarely HTML), available for 88–91 % of sources (the Russian and Foreign sub-databases contain 2078 and 2145 sources, respectively, as of the end of January 2025). 51 % of the works in the database correspond to studies for Russian NW; followed by the USA, Great Britain, Canada, France, and Japan.

Visual and/or software search of the material in the database it is supposed to be carried out both through the information names of the catalogs, including the themes of research, carried out using the list of abbreviations (metadata for the database), and through all the texts of the sources included in the database using the proposed programs.

Auxiliary elements of the database are fragments of two sub-bases that have undergone hierarchical thematic cataloging in accordance with the identified areas of research on the effects and indexes for NW. These elements are intended, firstly, for initial familiarization with the subject of the database for NW, and, secondly, they are significant as a final thematic base with a certain number of sources, which can be used directly for operational purposes.

The developed database for NW has no analogues among industry databases/registers for NW in various countries, nor among bibliographic and search systems. PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, ISRCTN, Web of Science and Google revealed 5–24 times fewer sources on the theme than the proposed database, and in most cases the world search systems do not provide for the extraction of original publications (as for the IAEA INIS bibliographic database on radiation effects). The depth of the search for works on effects and indexes for NW in the world systems is significantly inferior to the developed database (1960–1970s versus 1940–1950s).

It is concluded that the presented database on NW is unique for examination within the framework of the FMBA and other healthcare institutions, and has no complete replacement as a scientific reference and expert depot of sources.

Keywords: *bibliographic database; nuclear workers; health effects*

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Bulanova TM, Bogdanenko NA. Industry Bibliographical Databases: Perspectives of Use in the FMBA of Russia for Scientific Expertise in Decision-Making. Report 1. General Issues and Database on Health and Other Effects in Nuclear Workers. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):88–106. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-88-106

1. Введение

Специфичность понятия «работники ядерной индустрии» и значимость исследований данного контингента

Работники ядерной индустрии ('nuclear workers', далее 'NW') – это контингент занятых в подведомственном ФМБА России и Госкорпорации «Росатом» промышленном комплексе, связанном с ядерным топливным циклом для производства компонентов ядерного оружия и топлива для энергетических или транспортных установок, включая процессинг и обогащение урана (см. в [1]), но – не шахтеры урановых рудников (далее – 'U miners'), отличающиеся специфичностью как условий работы в шахтах, так и условий и типов облучения, преимущественно значительными дозами радона и продуктов его распада [2].

Важность данного контингента для страны, как и научно-исследовательских разработок (НИР), выполненных на основе его изучения, очевидны.

Необходимые направления научной экспертизы планируемых к выполнению НИР

Согласно Руководству Р 1.1.004-96 Минздрава России²: «Задачей научной экспертизы является оценка ак-

¹ Наше исследование терминологии применительно к данному контингенту показало, что наименование 'nuclear workers' является наиболее «стандартным» и распространенным за рубежом. Гораздо менее используется в англоязычных источниках термин 'nuclear industry workers' (как бы «калька» с русскоязычного «работники ядерной индустрии»). Нередко встречающееся понятие 'radiation worker' расценивать как синоним NW неправомерно, ибо этот термин охватывает также ряд иных облученных групп: медицинских рентгенологов и радиологов, стоматологов, промышленных радиографистов и др. [1].

² Порядок проведения научной экспертизы нормативных и методических документов. Руководство Р 1.1.004-96. Государственная система санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации. М, 1996. – 6 с.

туальности рассматриваемых материалов, их научной обоснованности, практической значимости, соответствия законодательству Российской Федерации и действующим международным соглашениям, их согласованности с другими нормативными актами России».

При отборе планируемых к выполнению в научных центрах ФМБА России программ НИР, связанных с исследованием медико-биологических и иных (социальных и пр.) эффектов у NW, необходима научная экспертиза их актуальности, новизны, обоснованности, профессиональной и социальной значимости, как то имеет место при экспертизе НИР в иных областях, включая, например, программы США от NASA и др. [3]. Так, для НИР в области гуманитарных и естественных наук в [3] предлагается семь методик экспертизы и поэтапная балльная, а также критериальная, оценка актуальности (включая соответствие приоритетным направлениям социально-экономического развития, от страны до региона), новизны, научной и/или практической значимости. Результатом НИР должно быть достижение различных эффектов, суть которых в следующем [3]:

- Научный эффект* характеризуется получением новых научных знаний и отражает прирост информации, предназначенной для «внутринаучного» использования [3]. То есть имеет фундаментальный характер и, согласно положением Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН) [4], должен соответствовать *внутренним* нормам (принципам) научного сообщества: правдивости, последовательности, согласованности, проверяемости, воспроизводимости, достоверности, надежности, открытости, беспристрастности и прозрачности [5].
- Научно-технический эффект* отражает возможность использования результатов выполняемых исследований в других НИР и обеспечивает получение информации, необходимой для создания новой продукции [3].
- Экономический эффект* характеризует коммерческие выгоды, полученные при использовании результатов прикладных НИР [3].

г) *Социальный эффект*, который проявляется в улучшении условий труда, повышении экономических характеристик, развитии культуры, здравоохранения, науки, образования [3]. И – в защите населения и профессиональных контингентов от факторов окружающей среды и производственной деятельности. В данном случае выводы из исследования могут основываться не на строго научном, а на предупредительном принципе (*'Precautionary principle'*), учитывающем нормы, *внешние* по отношению к научным: социальную ответственность, этику, полезность, благоразумие, предосторожность и практичность [5].

Применительно к целям и задачам НИР в рамках подведомственных ФМБА России предприятий ядерной и иной индустрии все перечисленные эффекты должны быть учитываемы в той или иной степени, поэтому при экспертизе и отборе заявляемых НИР в области эпидемиологии исходно необходимо убедиться:

- а) В актуальности цели и задач НИР – значимости эффектов для здравоохранения, радиационной безопасности, а также в общественно-социальном аспекте.
- б) В новизне исследований: должны отсутствовать уже выполненные аналогичные работы с полученными данными для подведомственного контингента; слишком близкие аналоги или, даже, прототипы разработки.
- в) В обоснованности объемов исследования: возможно, основная часть его уже выполнена ранее на сходных контингентах (пусть и в иных странах), а неохваченными остаются только немногие моменты. Не следует повторять уже сделанное, а только – как дополнение и расширение на иной группе, при ином типе воздействий и прочих вариациях.
- г) В принципиальной возможности выполнить эпидемиологическое исследование заявляемыми силами и средствами, поскольку есть вероятность, что исходный уровень интересующих рисков невелик и, соответственно, запланированная выборка (группа) может быть недостаточной по величине для получения статистически значимых данных.

Главный принцип доказательной медицины и мероприятий в области здравоохранения – принятие решений на основе совокупности всех накопленных данных, а не экспертных мнений.

В доказательной медицине [6], которая включает не только клинические испытания (то есть экспериментальные подходы), но также качественные данные из областей клинической и классической эпидемиологии [7] (разделом последней является радиационная эпидемиология [8]), и при разработке мероприятий по защите населения и профессиональных контингентов [9], практические шаги основывают на предварительном изучении уже имеющихся данных по эффектам воздействий, защитных и лечебных средств и пр., которое (изучение перед принятием решения) реализуется с начала 1990-х гг. [10] в синтетических исследованиях: обзорах, систематических обзорах, мета-анализах, pooled-анализах и даже в зонтичных обзорах (*umbrella review* – обзор обзоров) и мета-мета-анализах имеющихся данных (в качестве обзора см. [11]). Именно на основе синтетических исследований формируются количественные и качественные выводы о воздействиях и эффектах, причем выводы, *наиболее близкие*, можно сказать, к объективной реальности. Систематический обзор, мета-анализ, pooled-анализ и мета-мета-анализ являются вершиной в иерархии методологических дизайнов и в доказательной медицине [12, 13], и в эпидемиологии [14], причем это положение входит в документы НКДАР ООН (2018) [9].

Таким образом, экспертиза заявляемых программ НИР должна предусматривать не только априорное знание предмета (что, понятно, в детальном плане проблематично для всех вопросов), но и возможность наиболее полного и исчерпывающего ознакомления с соответствующей научной литературой на тему, причем различного уровня значимости – от сообщений и тезисов, до весомых публикаций и отчетов. И – возможность обзорного анализа таких данных в аспекте подвергаемой экспертизе НИР. Именно на последнем основывается научная объективность экспертизы, ибо в настоящее время в эпидемиологии и доказательной медицине просто «экспертные мнения» находятся на самом низшем уровне иерархии доказательных дизайнов: они или вовсе не упоминаются в перечне таких подходов [14] (и мн. др.; почти все пособия по эпидемиологии и доказательной медицине), или находятся на последнем месте среди методов подтверждения причинности [15, 16]; в лучшем случае – перед подходом «рассказ/анекдот» (*anecdote*) [15].

В настоящее время экспертное мнение (или консенсусное мнение ряда экспертов) может иметь ценность только тогда, когда нет возможности документально обосновать его на известных/опубликованных данных путем обзорных и синтетических исследований, хотя бы и в кратком виде.

Как отмечается в [17] (2005):

«До 1980-х годов медицинские решения о диагностике, профилактике, лечении или вреде часто делались авторитетно. Вместо того, чтобы использовать строгую оценку причинно-следственных связей и применения этих критериев к опубликованным знаниям, в области медицины доминировали авторитетные мнения, выраженные экспертами (или группами экспертов-консультантов), основанные на их образовании, обучении, опыте, здравом смысле (*wisdom*), престиже, интуиции, умении и импровизации. В ответ на это была разработана доказательная медицина, чтобы сделать добросовестное, ясное и разумное использование имеющихся наилучших свидетельств при принятии решений»³.

И еще:

«...наука не имеет ничего общего с консенсусом. Консенсус – дело политики. Напротив, наука требует только одного исследователя, который оказывается прав, а это значит, что он или она имеет результаты, которые можно проверить, ссылаясь на реальный мир... Нет такой вещи, как консенсусная наука. Если это консенсус, то это не наука. Если это наука, это не консенсус» [17, 18]⁴.

«Одним из принципов доказательной медицины является положение о том, что принятие решений о применении тех или иных медицинских технологий должно быть основано на комплексном анализе всех имеющихся научных доказательств, их эффективности и безопасно-

³ 'Until the 1980s, medical decisions about diagnosis, prevention, treatment or harm were often made authoritatively. Rather than employing a rigorous evaluation of causal relationships and applying these criteria to the published knowledge, the field of medicine was dominated by authority-based opinions, expressed by experts (or consensus groups of experts) relying on their education, training, experience, wisdom, prestige, intuition, skill and improvisation. In response, evidence-based medicine was developed, to make a conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in deciding...' [17].

⁴ '...the work of science has nothing whatever to do with consensus. Consensus is the business of politics. Science, on the contrary, requires only one investigator who happens to be right, which means that he or she has results that are verifiable by reference to the real world... There is no such thing as consensus science. If it's consensus, it isn't science. If it's science, it isn't consensus!' [18].

сти, а не на мнении экспертов и личном клиническом опыте врачей» (Андреева Н.С. и др., 2012 [19]).

Именно этой цели, то есть созданию доступного депо всех возможных данных по теме для проведения экспертиз НИР в системе ФМБА России, служат разработанные и поддерживаемые авторами представленной публикации базы данных (библиографические базы источников) по эффектам и показателям у NW и у U miners⁵ различных стран мира.

Идея и история создания библиографической базы данных по эффектам у NW

Идея о формировании этой базы возникла стихийно, в процессе более ранних аналитических исследований, касающихся эффектов у NW, в частности в системе ФМБА России (ряд НИР по шифру «Реглик» и пр.; 2012–2015 гг.; 2019–2020 гг.). Исходное ядро базы также собиралось стихийно. Стало понятно, что для проведения аналитических исследований с последующей реализацией в информационные заключения, методические и экспертные рекомендации по теме, важные для экспертных советов и компетентных органов уровня ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и пр., важно иметь как можно более полную базу соответствующих источников (многие из которых стали доступны только в последние лет 7–10). При этом материал в базе при включении в нее и при переводе в форму, распознаваемую поисковыми системами, должен быть проанализирован и обработан на достаточно высоком уровне исполнения, предусматривающем компетентность по всем направлениям исследований медико-биологических эффектов, от молекулярно-клеточных и экспериментальных, до клинических и эпидемиологических, в особенности применительно к радиационным воздействиям.

Цель представленного исследования

Настоящий обзор из запланированных трех сообщений имеет целью ознакомление с характеристиками и отличительными особенностями сформированных и поддерживаемых в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России библиографических баз данных (баз источников) по эффектам у NW и у U miners. Вкупе – с освещением общих вопросов по предмету и по функциональным возможностям при оптимизации экспертизы планируемых программ НИР в ФМБА России. И, возможно, в других учреждениях системы здравоохранения, имеющих дело с лучевым фактором. Первое, настоящее сообщение посвящено общим вводным вопросам и базе данных по эффектам у NW; во втором сообщении планируется рассмотреть базу данных по эффектам у U miners, а в третьем намечено представить пример использования базы данных для NW применительно к экспертизе гипотетической программы НИР по эпидемиологическому исследованию частоты некоего редкого типа рака у данного контингента.

2. Базы данных, библиографические базы данных и медицинские регистры: определения и суть (краткий справочный обзор)

Не всякий набор данных, даже компьютеризированный (архивы с файлами, электронные таблицы и др.), подпадает под понятие «база данных» [20]. Имеется ряд дефиниций этого специфического понятия, представленных в массе соответствующих пособий и руководств

(к примеру, [20–23]), среди которых наиболее общими являются, вероятно, следующие:

«База данных – это совокупность взаимосвязанных массивов данных, организованных по определенным правилам» [20]; «это единый информационный массив, интегрирующий данные» [22].

Согласно Гражданскому кодексу РФ от 2006 г. в редакции от 2024 г. [24]:

«Базой данных является представленная в объективной форме совокупность самостоятельных материалов (статей, расчетов, нормативных актов, судебных решений и иных подобных материалов), систематизированных таким образом, чтобы эти материалы могли быть найдены и обработаны с помощью электронной вычислительной машины (ЭВМ)».

Согласно ГОСТу 7.73-96 [25]:

«База данных – это набор данных, который достаточен для установленной цели и представлен на машинном носителе в виде, позволяющем осуществлять автоматизированную переработку содержащейся в нем информации».

И – дефиниция из одной из наиболее известных и цитируемых монографий на тему (Date C.J., 2003) [21]: «База данных – это некоторый набор перманентных (постоянно хранимых) данных, используемых прикладными программными системами какого-либо предприятия».

Неотъемлемой сущностью базы является «система управления базами данных» (СУБД) – «программный комплекс, обеспечивающий ее обслуживание» [20]; «комплекс языковых и программных средств, предназначенный для создания, ведения и совместного использования базы данных многими пользователями» [22, 23]. Следует, однако, различать понятия «база данных» и СУБД [20, 21]. Таким образом, сущности «база данных» и СУБД как бы «нераздельны, но – неслиянны». Доступ СУБД к хранящейся в базе информации и оперирование ею осуществляется через «словарь» (справочник; мета-данные) базы данных – формализованное описание данных (мета – «данные над данными») для возможности программного манипулирования элементами базы [20–23].

Совокупность «База данных» + СУБД + «Словарь базы данных» представляют собой «Банк данных», то есть разновидность информационных систем, «предоставляющую услуги по хранению и поиску данных определенной группе пользователей и по определенной тематике» [20, 23]. Нередко к этой совокупности добавляют еще администратора, обслуживающий персонал и пр. [20, 21], что в нашем случае неактуально, поскольку для использования представленных баз данных достаточно инструкции и прилагаемого (предлагаемого) комплекса распространенных программ.

Базы данных для NW и U miners являются, во-первых, библиографическими. Согласно определению по ГОСТ 7.73-96 [25], «база данных библиографическая – это отсылочная документальная база данных, содержащая библиографические записи».

В свою очередь, библиографические базы бывают реферативные (как PubMed и мн. др., когда полные тексты публикаций доступны только для тех версий, которые ‘free’ в самих изданиях) и полнотекстовые:

«Реферативная база данных – это библиографическая база данных, содержащая библиографические записи, включающие указания о содержании документа (аннотацию или реферат)»; «полнотекстовая база данных – это база первичных данных, содержащая полные тексты документов» [25].

⁵ В 2024 г. из базы данных по NW была выделена отдельная база по эффектам у U miners, поскольку этот контингент, как уже было сказано, кардинально отличается по факторам воздействия (радон и др. агенты в шахтах) от NW на поверхности [2].

Базы данных для NW и U miners являются, *во-вторых*, преимущественно полнотекстовыми⁶. Забегая вперед можно отметить, что «реферативными» они могут считаться на 100 %, а «полнотекстовыми» (точнее – с наличием полных оригиналов) – на 88–91 % для NW и на 77 % для U miners. Как будет видно ниже, применительно к полноте текстов и широте охвата исследований в разных странах, мировых аналогов, не говоря уже о прототипах, не имеется.

Согласно классификации из [26], представленные здесь базы данных однозначно относятся к категории «библиографических – потребляемых организациями» (то есть тематических баз данных, формируемых в соответствии с направлениями исследований организации или ее отдельных подразделений). Важным преимуществом, однако, является локальное депо всех источников в базах по NW и U miner, независимое ни от каких сетевых ресурсов, как то предполагается иной раз для иных баз организаций («представляют собой URL-ссылки на ресурсы, находящиеся в сети Интернет» [26]).

Особое значение для библиографических баз данных имеет упомянутый выше «словарь», то есть метаданные – файлы источников и/или текстовая информация в них должны иметь наименования и/или ключевые слова в названии файла либо в самом тексте, которые позволяют опознавать их поисковым системам – «средства менеджмента метаданных» [27].

Мировые библиографические базы данных по NW нам не известны, хотя и могут, теоретически, иметься отдельные такие базы предприятий, о которых распространены сведения отсутствуют⁷. В рассмотренной далее библиографической базе от МАГАТЭ (INIS) по радиационным эффектам неспецифически представлены публикации (в основном реферативно, тезисами и документами организаций) по широкому спектру дисциплин, включая физические аспекты ядерной энергии [28].

Все базы данных по NW, которых немало в разных странах с соответствующими предприятиями (подробнее далее), являются, по всей видимости, не библиографическими, а по типу регистров конкретных предприятий либо отраслей.

Согласно работе Марцевич С.Ю. и др., 2021 [29], «регистр – это всегда база данных, но не всякая база данных – регистр»; «в самом общем виде под регистром понимают наблюдательное исследование, имеющее заранее оговоренную цель, в котором используются единые образные методы сбора научных данных [30, 31]. Последнее обстоятельство отличает регистр от базы данных, не имеющей какой-то конкретной цели, и которая является простым накоплением клинических данных [32]».

Заявление об отсутствии у базы данных «конкретной цели» спорно, хотя оно и соответствует следующей официальной дефиниции для ВОЗ еще от 1974 г. [33]:

«Регистр медицинский/эпидемиологический – это пакет документов, содержащий унифицированные сведения об отдельных лицах, собранных единообразно и систематически, чтобы служить заранее определенной цели медицинского или эпидемиологического исследования».

⁶ Полнотекстовыми библиографические базы данных считаются тогда, когда есть возможность программного поиска по всему тексту [26], что в нашем случае для большинства версий источников выполняется (предложен ряд соответствующих программ; см. ниже).

⁷ В частности, В.И. Тельнов из ФГБУН Южно-Уральский Институт Биофизики ФМБА России любезно прислал полный библиографический список публикаций по исследованию NW ПО «Маяк» начиная с 1994 г.

Более приемлемое различие с базой данных в том, что регистр предусматривает хроно-обновление внесенных записей, постоянный мониторинг состояния здоровья охваченных лиц [29]. Но и это отличие спорно: так, раковые регистры целого ряда стран поддерживаются с 1940–1950-х гг. (а Гамбургский – вовсе с 1929 г.) [34], откуда ясно, что большинство входящих в них записей уже не подвергаются никакому хроно-обновлению.

Баз данных предприятий и отраслевых регистров для NW и U miners имеется в достаточном числе, и отечественных, и зарубежных (таблица).

Но представленные в таблице базы и регистры – это не библиографические базы данных, охватывающие все возможные исследования эффектов и показателей у указанного контингента всех возможных в данном аспекте стран. Доступ к регистрам обычно ограничен, а внесенные туда данные не могут быть использованы для синтетических исследований непосредственно, ибо представляют собой первичные данные, но не конечные результаты изысканий, как то имеет место с источниками в библиографической базе.

3. Способы поиска источников для базы данных по эффектам и показателям у NW

Поиск источников для базы осуществлялся через системы PubMed, INIS (МАГАТЭ – IAEA), Cochrane Library (где на “Nuclear workers” и “Nuclear industry workers” (двойные кавычки для поисковых систем – единая конструкция) обнаружена всего одна статья по абберациям хромосом для персонала ПО «Маяк» [35]⁸), EMBASE (модуль free для поиска), CINAHL, ISRCTN, ‘Web of Science’, eLibrary, Google Scholar, сайты журналов, непосредственно через Google (официальные сайты организаций и пр.) вкуче, что весьма важно, со скринингом списков литературы последовательно выявляемых работ и с другими способами (в частности, для оригиналов публикаций). Русскоязычные работы, не имеющие электронных версий (1990-е – начало 2000-х гг.), оцифровывались авторами представленного исследования.

4. Структура, сущность и наполнение базы данных по NW

Свидетельство о государственной регистрации базы данных по NW в Роспатенте [37] отображено на рис. 1.

Идеологическая структура базы данных представлена основными и вспомогательными элементами. Основные, «необходимые и достаточные» элементы, – две отдельные суббазы для отечественных и зарубежных NW (единые депо источников; в алфавитном порядке по авторам (или организациям-разработчикам) документов). Вспомогательные элементы представляют собой части двух суббаз, подвергшиеся трехуровневой иерархической тематической каталогизации (рубрикации) в соответствии с направлениями исследований эффектов и показателей у NW, которые были выявлены путем

⁸ Общество Cochrane Collaboration, поддерживающее библиотеку систематических обзоров и наиболее авторитетных исследований ‘Cochrane Library’ – это международная организация клиницистов, эпидемиологов, и пр., цель которой – помощь в принятии информированных решений путем подготовки систематических обзоров и мета-анализов применительно к медицинским и эпидемиологическим эффектам. Обзоры подготавливаются и обновляются группами авторитетных авторов с помощью детально описанных методов, что снижает влияние систематических ошибок. Общество названо в память его основателя А.Л. Cochrane (1909–1988), который отстаивал преимущества вмешательства, эффективность которых оценена и доказана научно достоверно [36]. Поэтому поиск источников в подобных авторитетных базах упускать было нельзя.

Таблица

Основные базы данных и регистры для NW различных стран
Main databases and registers for NW of different countries

Наименование, контингент и страна / Name, contingent and country	Источник / Source
Клиническая медико-дозиметрическая база данных работников ПО «Маяк». Россия	Azizova T.V. et al. Health Phys. 2008;94(5):449–58.
База данных работников ПО «Маяк» с детерминированными эффектами (тканевые реакции); занятость в 1948–1958. Россия	Claycamp H.G. et al. Health Phys. 2000;79(1):48–54.
База данных семей работников ПО «Маяк». Россия	Azizova T. et al. Health Phys. 2021;120(2):201–11.
Региональный медико-дозиметрический регистр персонала Сибирского химического комбината. Россия	Тахавов Р.М. и др. Радиационная биология. Радиоэкология. 2008;48(3):318–26.
Регистр ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, работавших на предприятиях атомной промышленности и АЭС. Россия	Туков А.Р., Дзгоева Л.Г. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2002;47(4):27–33.
Отраслевой медико-дозиметрический регистр работников атомной промышленности России	Ильин Л.А. и др. Бюлл. атомн. энергии. 2004(5):38–42.
Десять баз данных для работников ядерной индустрии США (базы DOE), первые две среди которых:	U.S. Department of Energy (DOE) database. Office of Environment, Health, Safety & Security Reporting & Analysis Databases. https://www.energy.gov/ehss/databases (дата обращения 30.11.2024)
База данных о радиационных воздействиях на работников ядерной индустрии от U.S. Nuclear Regulatory Commission (NRC) ‘Radiation Exposure Information and Reporting System’ (REIRS), США	Worker Health Data Registries. U.S. Department of Energy (DOE). Oak Ridge Institute for Science and Education. https://orise.ora.gov/health-surveillance/information-systems/data-registries.html (дата обращения 30.11.2024)
База данных работников DOE предприятия Rocky Flats, США	Daugherty N.M. et al. Health Phys. 2001;80(6):544–51
Базы данных о воздействии на рабочем месте для работников на бывшем ядерном оружейном объекте (‘Databases for occupational medicine services and epidemiologic studies at a former nuclear weapons facility’), США	Ruttenber A.J. et al. Appl. Occup. Environ. Hyg. 2001;16(2):192–200.
База данных морских реакторов (‘Naval Reactor Facility’ – NRF); дозиметрия и пр.; Idaho National Engineering and Environmental Laboratory, США	An epidemiologic study of mortality and radiation-related risk of cancer among workers at the Idaho National Engineering and Environmental Laboratory, a U.S. Department of Energy Facility: NIOSH Occupational Energy Research Program Final Report. DHHS (NIOSH) Publication Number 2005-131. – 313 p.
National Register for Radiation Workers, Великобритания	Clough E.A. J. Soc. Radiol. Prot. 1983;3(3):18–20.
База данных анализов мочи работников комплекса ‘Sellafield’, имеющим дело с плутонием; Великобритания	Riddell A.E. et al. J. Radiol. Prot. 2000;20(3):275–86.
База данных работников ядерной индустрии Франции	Garsi J.P. et al. Arh. Hig. Rad. Toksikol. 2014;65(4):407–16.
Национальный дозовый регистр радиационных работников Канады (‘Canadian National Dose Registry’); включает по большей части не работников ядерной индустрии, а медицинский контингент	Zielinski J.M. et al. Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 2008;21(4):269–75.
База данных ликвидаторов аварии на АЭС ‘Фукусима-1», Япония	Yasui S. et al. J. Occup. Environ. Hyg. 2014;11(5):D49–58.
База данных корейских работников ядерной индустрии (Korea Occupational Safety and Health Agency; KOSHA)	Ahn Y.S. et al. J. Occup. Environ. Med. 2008;50(7):791–803.
Регистр радиационных работников Кореи (‘Central Registry for Radiation Worker Information’; CRRWI); включает не только работников ядерной индустрии	Seo S. et al. BMJ Open. 2018;8(3)Article e017359. – 7 p.

анализа вносимых в базу источников. Общая схема базы данных по NW отображена на рис. 2.

Составляющая базу данных структурная форма информации, служащая для исходного анализа, проводимого путем поиска по тегам визуально и через СУБД, – это каталог, включающий первичные (основные) структурные единицы информации в виде информационного файла об источнике (DOC; во всех случаях), в котором приведено название публикации/документа, резюме (если таковое имеется в принципе), иногда с переводом или с заметками либо выдержками из документа, и полный оригинал публикации (PDF, редко HTML), доступный для 91 % источников в отечественной и для 88 % в зарубежной суббазах (конец января 2025 г.).

Названия каталогов, представляющие собой структурную единицу информации (поля; идентификатор – NW), выполнены в следующей форме, отражающей суть источника, что делает его доступным для визуального и программного первичного поиска:

Author(et al)[or name of the organization]_Year(a,b,etc)_Country_NW_Theme.

Примеры названий каталогов видны из рис. 3, на котором представлены первый и последний фрагменты суббазы ‘Foreign NW’ (то есть зарубежных NW).

Для источников по эффектам у отечественных NW указание страны выпущено (идентификатором являют-

ся, скорее, названия предприятий), а последние две позиции выполнены на русском языке даже в случае опубликования самого источника на английском, например: Azizova_et_al_2016d_Маяк_БСК_ИБС_ЦВБ.

Пример первого и последнего фрагмента суббазы ‘Russian NW’ отображен на рис. 4; видно, что в эту суббазу входит также подборка всех основных пособий (всего 18) по радиобиологии, радиационной медицине, радиационной гигиене и радиационной эпидемиологии – каталог ‘!Russian_Rad_Textbooks’⁹.

Из рис. 3 и 4 следует, что информация о сути исследования в названиях каталогов выполнена в краткой форме, с привлечением составленного для баз списка аббревиатур (англо- и русскоязычных). Например, ‘CVD’ на рис. 3 означает ‘cardiovascular diseases’, ‘LANL’ – ‘Los Alamos National Laboratory’ (USA), ‘CRNL’ – ‘Chalk River Nuclear Laboratories’ (Canada). Для суббазы по отечественным NW (рис. 4) ‘ЦВБ’ – цереброваскулярные болезни, ‘ХЛБ’ – хроническая лучевая болезнь, ‘ХА’ – абберации хромосом, а ‘СКХ’ – «Сибирских химический комбинат» (Северск). И т.д.

⁹ Для суббазы Foreign NW все основные зарубежные пособия по радиационной эпидемиологии и радиационной медицине, также как соответствующие тематические документы НКДАР ООН, МКРЗ, BEIR и пр., включены в общий пул источников.



Рис. 1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных по эффектам у NW

Fig. 1. Certificate of state registration of the database on effects on NW

Вспомогательные элементы базы данных по NW, как указано на рис. 2, представлены двумя фрагментами источников из суббаз, которые разнесены по темам, выделенным при анализе вносимых в базу исследований. Темы для Foreign NW представлены на рис. 5 (практически аналогичная тематика и для Russian NW).

Эти тематические фрагменты являются реликтом первоначального плана создания всей базы данных для NW в подобной форме. План, однако, оказался нереальным как в связи с неожиданно очень большим количеством источников (база начиналась с порядка 400 в 2018 г.), так и с большим количеством открывшихся при анализе публикаций тематик и направлений по изучению эффектов и показателей у NW. К примеру, исследование NW предприятия Pantex (США; производство ядерного оружия) Acquavella J.F. et al, 1985 [38] раскладывается (то есть источник умножается) на 40 тематических рубрик трех уровней (многое дают различные типы рака, для которых оценивалась смертность). А для всей группы NW Великобритании в работе Beral V. et al, 1985 [39] таких тем насчитывается уже 70. Если все источники базы данных по NW разложить на темы подобным образом (что, по нашим оценкам, могло занять лет 5–10), то выходит очень большой объем данных. Так, Foreign и Russian суббазы по NW насчитывают на конец января 2025 г. 3,65 Гб и 2,90 Гб соответственно, то есть в сумме 6,55 Гб. При умножении каждого источника даже на 20 тематик получается такой размер базы данных, с которым, согласно [40], трудно справляться многим программным модулям. Подобную «тематическую» базу

Основные элементы базы данных по NW

Все источники — в каталогах с информационными наименованиями: отражают авторов/организацию, год, страну, код 'NW' и краткую суть исследования (сокращенно и по списку аббревиатур)

Main elements of the NW database

All sources are in catalogues with informational names: showing authors/organization, year, country, 'NW' code and brief essence of the research (briefly and by list of abbreviations)

Основная суббаза по отечественным NW

2078 источника
91% полные оригиналы.

Main sub-base for Russian NW

2078 sources
91% full originals

Основная суббаза по зарубежным NW

2145 источников
88% полные оригиналы.

Main sub-base on foreign NW

2145 sources
88% full originals

Вспомогательные элементы базы данных по NW

Тематические фрагменты суббаз: часть источников разложена по затронутым в них темам в иерархической структуре тем-каталогов (три уровня), соответствующих основным эффектам и показателям у NW

Auxiliary elements of the NW database

Thematic fragments of sub-bases: some sources are arranged according to the topics covered in them in a hierarchical structure of theme-catalogues (three levels), corresponding to the main effects and indexes of NW

Тематический фрагмент суббазы по отечественным NW

74 темы первого уровня
358 источников.

Thematic fragment of the sub-base on Russian NW

74 first-level themes
358 sources

Тематический фрагмент суббазы по зарубежным NW

72 темы первого уровня;
206 источников.

Thematic fragment of the sub-base on foreign NW

72 first-level topics;
206 sources

Рис. 2. Общая схема библиографической базы данных по эффектам у NW

Fig. 2. General scheme of the bibliographic database on effects in NW

придется разбивать на десятки более мелких баз и ее оперативное использование потеряет смысл.

Тем не менее, указанные «реликты» с дублированными источниками из первичной разработки были оставлены в базе данных по NW. Они предназначены, во-первых, для первичного ознакомления с тематикой базы об эффектах и темах, которые затрагиваются в медико-биологических и иных исследованиях NW в принципе (ибо авторами представленной работы проводился подобный углубленный анализ длительное время), и, во-вторых, имеют значимость как конечная тематическая база с определенным, хотя и ограниченным, числом источников (см. на рис. 2), которую можно использовать с оперативными целями непосредственно, без предварительного поиска желаемых материалов на тему в основной базе, с ее расположением источников просто в алфавитном порядке.

Здесь имеется аналогия с эпидемиологическим подходом 'sample size', когда об эффекте, признаке и пр. во всей популяции судят по исследованию на основе ее выборочной части, причем имеется «правило 10%» ('10 % rule' [41]). Как, к примеру, в 'The Canadian Labour Force Ten Percent Sample Study' (по 10 %-й выборке канадской рабочей силы) [42]. Конечно, публикации и документы (источники), это не работники в когорте, однако наша тематическая и рубрифицированная выборка типа 'Sample site' из двух суббаз по NW составила удовлетворительные (вероятно, отчасти и репрезентативные) 13 % (см. рис. 2).

5. Программы поиска и СУБД

Форматы файлов базы данных являются стандартными (DOC (можно переводить в DOCX), PDF и HTML), которые поддерживаются любой версией Windows последних лет двадцати с малым и могут поддерживаться Linux. Никаких специальных библиографических про-

Foreign NW database (2145 sources)

1st fragment

AAEC_1973_E272_U_miner_U_process_symposium
 Abbatt_et_al_1983_Canada_NW_effect
 Abbott_2015_Low_dose_Risk_3_country_NW
 Abrahamson_et_al_1993_USA_NPP_accident
 Abrahamson_Tawn_2001_UK_NW_Offspr_effect
 Acquavella_et_al_1982a_USA_NW_LANL_melanoma
 Acquavella_et_al_1982b_USA_NW_LANL_melanoma
 Acquavella_et_al_1982c_USA_NW_bias
 Acquavella_et_al_1982d_USA_NW_Pantex_HWE_etc
 Acquavella_et_al_1983a_USA_NW_LANL_cancer
 Acquavella_et_al_1983b_USA_NW_LANL_melanoma
 Acquavella_et_al_1985a_USA_NW_LANL_cancer
 Acquavella_et_al_1985b_USA_NW_Pantex_mortality
 Acquavella_Wilkinson_1983_USA_NW_Pu
 Aden_Scott_2003_NW_Pu_inhalation_model
 AEC_1943_USA_NW_Pu
 AEC_1965_USA_NW_compensation
 AECL_1986_Canada_NW_CRNL_risk_protection

<...>

95th fragment

Zeeb_et_al_2014_Rad_Epidem_book
 Zhang_et_al_2014_UK_NW_noncancer_mortal
 Zhang_et_al_2019_UK_NW_Heart_mortality
 Zhang_et_al_2023_UK_NW_Respiratory
 Zhivin_2015_France_NW_U_etc_effect
 Zhivin_et_al_2013_France_NW_U_process_chemical_cancer
 Zhivin_et_al_2014_NW_etc_U_effect_Review
 Zhivin_et_al_2016_France_NW_U_enrich_mortality
 Zhivin_et_al_2018_France_NW_CVD
 Zhou_et_al_2014_USA_NW_USTUR_mesothelioma_bias
 Zhou_et_al_2019_USA_NW_USTUR_mesothelioma
 Zhumou_1988_China_NW_Rad_Protect
 Zielinski_et_al_2006_WHO_Radon_programme_U_miner_etc
 Zielinski_et_al_2008_Canada_Rad_registr
 Zielinski_et_al_2009_Canada_NW_CVD
 Ziqiang_1996_China_NW_dose

Рис. 3. Первый и последний из 95-ти фрагментов суббазы зарубежных источников Foreign NW (по «Проводнику» Win)

Fig. 3. The first and last of the 95 fragments of the Foreign NW sub-base (according to Win Explorer)

Russian NW database (2078 sources)

1st fragment

!Russian_Rad_Textbooks
 Abend_et_al_2014a_Маяк_гены
 Abend_et_al_2014b_Маяк_гены_дозы
 Abend_et_al_2015_Маяк_нераковые_патол_гены
 Abend_et_al_2021_USA_Ukraine_Thyroid_cancer
 Ainsbury_et_al_2014_Маяк_Теча_FISH
 Akleyev_2016_Обзор_эффекты_радиац
 Akleyev_et_al_2002_Комм_на_Кошурникова_и_др_2002
 Akleyev_et_al_2016_Маяк_дети_смерт_раки
 Akleyev_Lyubchansky_1994_Маяк_Теча_Кыштым
 Aladova_et_al_2007_Маяк_Pu_дозы
 Anderson_et_al_2005_Россия_биомаркеры_XA_mFISH
 Anspaugh_et_al_2002_Маяк_Теча_ВУРС
 Azimzadeh_et_al_2017_Маяк_ИБС_белки
 Azimzadeh_et_al_2020_Маяк_ИБС_белки
 Azizova_2000_Маяк_ЦББ_неврологич_синдромы
 Azizova_et_al_2004_Маяк_детерминир_эффекты
 Azizova_et_al_2005a_Маяк_дозы_эффекты

<...>

102nd fragment

Юрков_1961_ХЛБ_неврология
 Ядерные_взрывы_СССР_2008_КНИГА_эффекты_на_здоровье
 Яковлева_2000_СХХ_ХА
 Ярмошенко_и_др_2005_Маяк_Pu_ОБЭ_легкие_рад_риск

Рис. 4. Первый и последний из 102 фрагментов суббазы отечественных источников Russian NW (по «Проводнику» Win)

Fig. 4. The first and last of the 102 fragments of the Russian NW sub-base (according to Win Explorer)

грамм-менеджеров, оперирующих особыми форматами ими же создаваемых файлов для «библиотек» (к примеру, распространенные – коммерческая ‘EndNote’, свободные ‘Bibus’, ‘Mendeley’, ‘Zotero’ и др.) для работы с базой данных по NW, таким образом, не требуется. Это облегчает пользование, никак не отражаясь на функциональности. Более того, чтобы составить специальные формы библиографических баз под, к примеру, упомянутые программы-менеджеры, каждую запись для источника следует вносить в формы этих систем,

с указанием специальных ключевых слов (тегов), рефератов и т.п., но без возможности полнотекстового поиска нужного материала. К тому же внесение «ключевых слов» и какой-то информации об источнике – неполно и субъективно, однако только по этим показателям будет проводиться идентификация и поиск программами-менеджерами.

Составление библиографических библиотек через такие программы с внесением вручную сведений по каждому источнику в целый ряд рубрик для нескольких

Темы первого уровня для структурированного по темам фрагмента суббазы Foreign NW Level one themes for the Theme-Structured Fragment of the Foreign NW Sub-Base

001_Все_источники	030_Виды_облучения	059_AF_Attribut_fraction
002_Обзоры	031_Типы_дозиметрии_от_времени	060_Конфаундеры
003_Meta_Pooled_analysis	032_Размерность_доз_спец	061_Biases
004_Документы	033_Медиц_облучение	062_Нерадиац_производ_факторы
005_Иссл_под_межд_организ	034_Дозы_коллективные	063_Стиль_жизни
006_NW_as_Epidem_Standards	035_Дозы_Кумулятивно	064_Биодозиметрия
007_Первые_исслед_NW	036_Дозы_внешние	065_Биомаркеры_проф_облуч
008_Производства	037_Дозы_внутренние	066_Биохимия
009_Объединен_когорты	038_Дозы_малые	067_Цитогенетика
010_Database_Registers	039_Доза_годовая	068_Затраты_безоп_здоровье
011_Рад_защита	040_Дозы_стран_сравнение	069_Компенсации
012_Страны_инсталляции	041_Hereditary	071_Accidents
013_Женщины_NW	042_Доза_Эффект	072_Terrorism
014_Общая_смертность	043_Доза_Эффект_имитация	
015_Все_раки_и_нераков	044_С_нерадиац_работ_сравнение	
016_Латентный_период	045_ЕРФ	
017_Раки	046_Сравнение_с_ЕРФ	
018_Лейкозы	047_Индекс_риска	
019_Лимфомы	048_Риски_Дозы_от_возраста	
020_Лимфомы_и_лейкозы	049_Риски_дозы_от_времен_период	
021_All_malignant	050_Дозы_от_года_рожд	
022_Доброкачественные	051_Риски_Дозы_длительность_работы	
023_Нераковые	052_Age_mortality_от_длит_работы	
024_Циркуляторн_БСК_Heart	053_Риски_дозы_от_календ_года	
025_Цереброваскулярные	054_Риск_дозы_от_нач_работы	
026_Хрусталик	055_Риски_Дозы_по_специальности	
027_Внешние_причины	056_Риски_Дозы_по_образованию	
028_Healthy_worker_effect	057_Риски_от_пола	
029_Unhealthy_worker_effect	058_Нация_раса	

Рис. 5. 72 темы-рубрики первого уровня для прошедшего иерархическую тематическую каталогизацию фрагмента суббазы Foreign NW

Fig. 5. 72 first-level themes for a fragment of the Foreign NW sub-base that has undergone hierarchical thematic cataloguing

тысяч публикаций и документов (как для базы по NW) затруднительно и, главное, нецелесообразно. Поскольку, как будет видно ниже, это ничего не прибавит к функциональности применительно к цели и задачам базы данных по формированию материала для экспертизы. Невозможно окончательно идентифицировать каждый источник применительно к охвату *всех* тематик в его тексте через ключевые слова и некие информационные выдержки (рефераты и пр.). Такие библиотеки выглядят, может, внешне эффектно в свете «цифровизации», но они имеют суженную возможность для настоящего поиска необходимого научного материала, являющегося прерогативой квалификации, опыта и прилежности самого исследователя.

Нельзя сбрасывать со счетов также то, что форматы DOC и PDF, в которых выполнено подавляющее большинство источников в базе данных по NW (оставшиеся, мало (24), – HTML), это форматы программ, которые *непосредственно* используются исследователями при написании и/или оформлении работ. Никаких промежуточных конвертеров не требуется, как и нельзя ожидать потерь при переносе текстов через буфер обмена.

Поэтому единственная цель программ СУБД для базы данных по NW – предоставление *реальной* возможности найти всю желаемую информацию в названиях, рефератах и, главное, в полных текстах источников в базах данных. Причем информацию как предсказуемого, «стандартного» характера (скажем, частоту некой формы рака; список подобных запросов и тегов, теоретически, можно составить априори), так и информацию «стихийного» типа – которая заведомо не может быть предсказуема (ибо не ясно, какие именно вопросы и темы применительно к NW могут интересовать при будущей экспертизе).

Применительно к названной цели СУБД решались две задачи:

а) По проведению *оперативного поиска* источников на интересующую тему по информационным названиям каталогов и по фрагментам двух суббаз, подвергшимся иерархической тематической рубрификации. Такой поиск может быть, причем относительно быстро (проверено), проведен даже визуально, что видно из иллюстраций на рис. 3–5. Причем поиск нужного материала в тематических фрагментах базы данных по

NW должен проводиться исключительно визуально (рис. 5). Что же касается поиска по информационным названиям каталогов с источниками (рис. 3 и 4), то здесь могут быть, с учетом включенного в «словарь» базы данных списка аббревиатур (метаданные), с успехом использованы также и программы-менеджеры типа 'Total Commander' (в нашем случае – ver. 5.50). Для 'Total Commander' имеются версии «условно-free», но есть и аналогичные программы полностью 'free': отечественные 'FreeCommander' (проверен) и 'Double Commander'. То есть никаких специфических и редких программ для первичного поиска материала через СУБД не предусматривается.

- б) По проведению *полнотекстового поиска*, то есть по всем текстовым файлам в основных элементах – двух суббазы Foreign и Russian NW. Такая функция может выполняться с помощью, вновь, 'Total Commander', но особенно эффективно использование программы 'Archivarius-3000' (в нашем случае версии 4.21) фирмы 'Likasoft'. Стоимость коммерческой версии составляла в 2023 г. порядка 1 тыс. руб., но могут быть использованы и аналоги, которые free, к примеру, 'Searcher' (<https://континентсвободы.рф/searcher-poisk-tekstovogo-soderzhimogo-v-fajlah/>).

На рис. 6 представлен пример поиска материала (о двух первых авторах настоящей публикации) через 'Archivarius-3000' в суббазе по Russian NW после ее предварительной программной индексации (достаточно быстрой).

На наш взгляд, программа 'Archivarius-3000' обладает особенными возможностями, и если имеются какие-то аналогичные программы лучше, то они нам не известны.

Применительно к рассматриваемому, на данный момент база данных по NW имеет некоторое ограничение, связанное с тем, что понятие «полные оригиналы» не всегда тождественно понятию «полные тексты». Некоторые обнаруженные версии PDF имеют графический формат (нередко старые), и почти все оцифрованные авторами базы данных версии также выполнены в данном формате. То есть для подобных источников возможен поиск только по названиям каталогов и по тексту рефератов. В перспективе все графические версии должны быть переведены в текстовую форму (в проекте – хотя бы как 'crude OCR', то есть без считывания, а только для доступности поисковыми программами), но, видимо, это удел последующих поколений разработчиков. В целом число PDF в графическом формате мало.

Подводя итог разделу следует заметить, что основной целью разработчиков базы данных по NW было предоставление автономного и доступного, наиболее полного депо каталогов и файлов источников, как идентификационных и реферативных (каталог, DOC), так и собственно оригиналов. Предлагаемые здесь программы СУБД не носят окончательного характера; пользователи могут заменять их своими программами и подходами, но, что очевидно, для решения именно двух названных выше задач.

6. Абсолютная уникальность базы данных для NW по полноте источников и наличию оригиналов

Первая ссылка в суббазе Foreign NW – от 1943 г.; это доклад U.S. Atomic Energy Commission (USAEC) – предшественника Department of Energy (DOE) USA [43]. Оригинал документа нет, имеется фрагмент с его описанием из более позднего доклада USAEC от 1973 г. [44]. Отметим, что истоки ядерной индустрии в США (открытие плутония) относят к 1941 г. [45], причем в начальные

годы исследования были засекречены [46]. Первый полный источник с оригиналом в суббазе Foreign NW – от 1950 г. [47].

Термин 'nuclear worker' индексирован PubMed начиная от 1966 г. (см. в [1]), но в данном случае эта система не дает полноты. Действительно, при поиске через Google Scholar найден, видимо, первоисточник – он от 1956 г. (лекция по ядерной энергии), в котором полный термин уже использовался [48]. Второй, третий и четвертый такие источники в базе по NW – от 1957 г., 1958 г. и 1959 г. (ссылки не приводятся).

Первое использование менее распространенного, полного термина, – 'nuclear industry workers', относится к 1960 г. [49] (также Google Scholar, но не PubMed).

Первая ссылка в суббазе Russian NW – от 1954 г., на монографию А.К. Гуськовой с соавторами о лучевых поражениях, очевидно – с соответствующими примерами [50] (русская ядерная индустрия имеет истоками 1948 г. – ПО «Маяк» [51]). Первый полный источник для отечественной суббазы – репринт работы Н.А. Куршакова с соавторами от 1957 г. [52], вновь по лучевой болезни.

Приведенное свидетельствует о достаточной глубине охвата источников, если взять за исходные вехи именно начало ядерных программ в США и России (в Великобритании и Франции началом будет 1946 г. [53]).

Несмотря на значительную полноту и, главное, репрезентативность базы данных по NW (основные исследования представлены однозначно), 100 % охвата всех мировых источников на тему за все периоды с 1940 гг. пока не достигнуто. Так, анализ списков литературы в выбранных из базы наугад 10 источниках (последние статьи в каталогах на буквы А–Е и V–Z) показало, что среди 294 использованных в просканированных публикациях ссылок отсутствовали в базе всего 17 (6 %), посвященных конкретно исследованиям NW (многие из 294 ссылок в статьях, ясно, были не по теме: методические и пр.). В большинстве случаев отсутствовали относительно малоизвестные отчетные документы по NW (53 % из 17-ти). Часто встречались также тезисы докладов. По нашему мнению, 6 %, видимо, слишком оптимистичная оценка недостачи, и пока что следует говорить о приблизительно 10 % отсутствующих в базе более или менее уместных по теме источников.

Можно надеяться, что полный и перманентный скрининг списков литературы из всех источников в базе с последующим формированием ссылок и, очень возможно, с включением найденных теми или иными путями оригиналов, – дело будущего.

Еще одно косвенное указание на возможность расширения базы данных – результаты поиска в системе Google Scholar на основную ключевую конструкцию "nuclear workers" при включенном модуле «Показать цитаты». Обнаруживается 8020 ссылок (28.11.2024), что почти вдвое превышает число источников в двух суббазах по NW суммарно. Казалось бы, неохваченного очень много, и выборочный скрининг найденного показал, что, действительно, через Google Scholar улавливаются отдельные новые источники, но достаточно редкие – тезисы устных докладов, статьи в СМИ и в социологических журналах, какие-то материалы только on-line и т.д. Была сделана попытка проверки этой системы на адекватность путем поиска на «Котеров АН» и «KoteroV AN». Система обнаружила 418 и 496 ссылок соответственно, что в полтора – два раза превышает общее число публикаций данного автора, включая русскоязычные тезисы, увидевшие свет уже давно (которые явно не попали в Сеть). Более того, на 75% и 78% соответственно (при

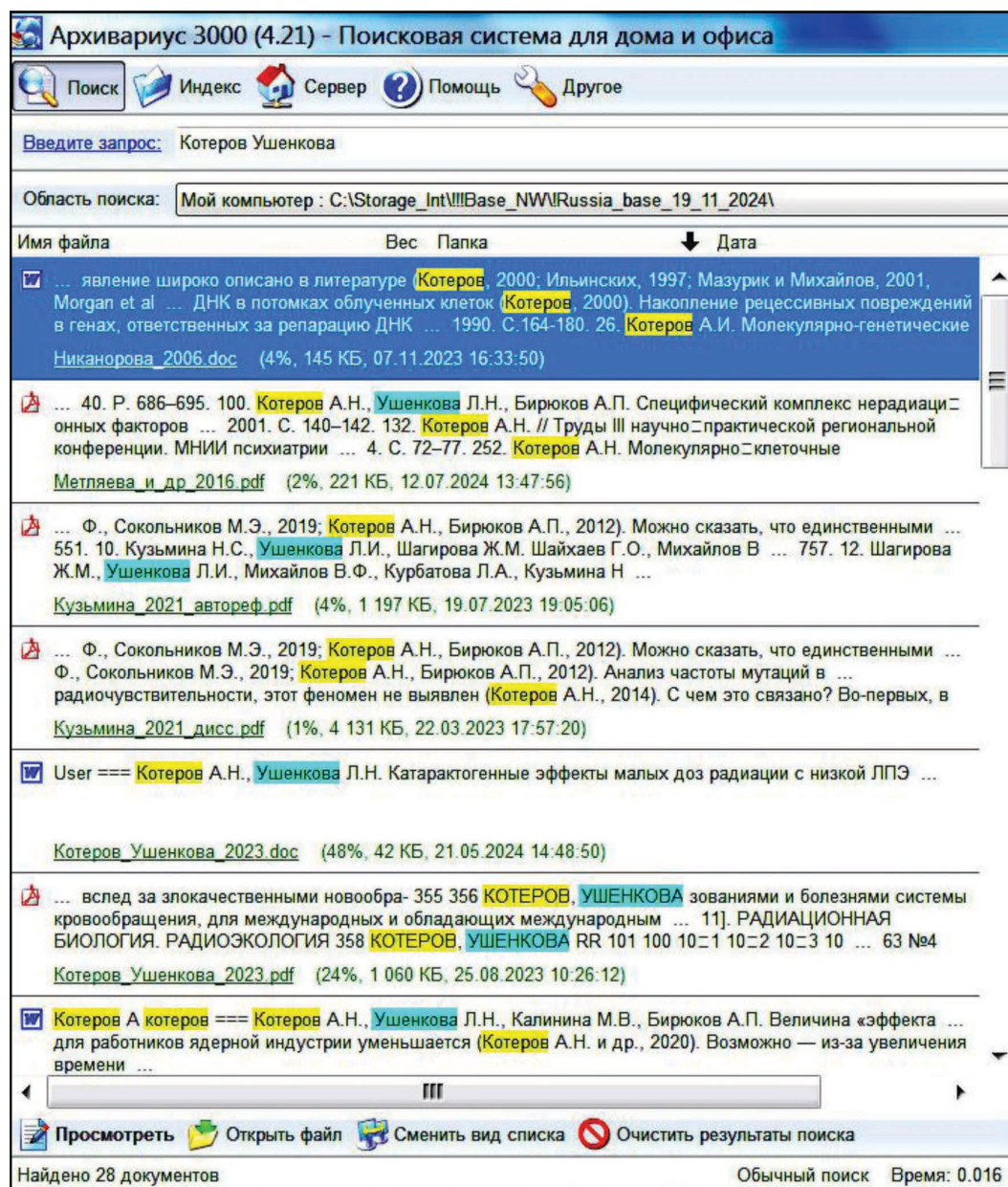


Рис. 6. Пример поиска информации в суббазе Russian NW через программу 'Archivarius-3000'. На правой, не представленной здесь половине интерфейса, отображаются тексты источников слева с маркированными найденными словами или фрагментами текста. То есть имеется возможность сразу просматривать фрагменты с обнаруженным материалом

Fig. 6. An example of searching for information in the Russian NW sub-database using the 'Archivarius-3000' program. On the right half of the interface, not presented here, the texts of the sources selected on the left are displayed with the found words or text fragments marked. That is, it is possible to immediately view the fragments with the found material

поиске на двух языках) найденные источники оказались цитированиями работ А.Н. Котерова другими авторами (или самоцитированиями).

Просмотр первых 100 страниц после поиска в Google Scholar (система ограничивает просмотр 1000 ссылок) на "nuclear workers" с модулем «Показать цитирование» также продемонстрировал значительное число не оригиналов источников, а цитат на них. Множество ссылок не имели никакого отношения к теме эффектов и показателей у NW. Например, в статье Hirsch E., 1959 [54] про «Евроатом» имеется единственное упоминание 'nuclear workers' в следующем контексте: '...precautions are taken to safeguard not only nuclear workers but also the civil population as a whole' (то есть «...принимаются меры предосторожности для защиты не только работников ядерной индустрии, но и гражданского населения в целом»). И подобных примеров масса.

Таким образом, вряд ли через поисковую платформу Google Scholar выявляется существенное число настоящих дополнительных исследований NW. Однако, как упомянутые списки литературы источников в базе данных, так и Google Scholar, все же дают ресурсы для дальнейшего расширения базы¹⁰.

Тем не менее, достигнутый охват и, главное, полнота собранных оригиналов источников в базе по NW (88–91 %) – абсолютно недостижимы никакими иными официальными научными библиографическими и поисковыми системами.

Допустим, что некто решил провести предварительный экспертный обзор интересующей проблемы для

¹⁰ Интересно отметить, что поиск через Google на "nuclear workers" выдал мало ссылок – при скрининге страниц робот оставил только 159 результатов (остальные «очень похожи»). «Яндекс» выдал 250 ссылок.

NW с помощью наиболее масштабных, известных и «стандартных» мировых поисковых баз и систем. Что будет найдено и насколько найденное будет полно даже для наиболее общей поисковой конструкции “nuclear workers”?

Результаты поиска через PubMed представлены на рис. 7 (здесь и далее – поиски осуществлялись в конце ноября 2024 г.).

Видны несоизмеримо меньшие возможности наиболее известной поисковой системы по биологии и медицине PubMed сравнительно с разработанной базой данных по NW. Причем как вглубь (самый первый выявленный источник – от 1966 г., в отличие от 1956 г. (с термином ‘nuclear workers’) [48] в базе), так и «вширь» – обнаруживается в 9,8 раза меньше публикаций, чем все англоязычные в базе по NW (2145 в суббазе Foreign NW плюс 489 англоязычных работ в Russian NW суббазе). Обсуждать и комментировать тут, ясно, нечего, хотя и следует напомнить к тому же, что в базе по NW для 88–91% источников имеются полные оригиналы, в отличие от PubMed. Еще следует помнить, что многие русскоязычные работы также индексируются и входят в PubMed.

Результаты поиска в базе EMBASE отображены на рис. 8 (база позволяет проводить определенный поиск источников бесплатно).

Вновь сравнительные результаты поиска (причем расширенного – ‘advanced’) свидетельствуют сами за себя – ссылок выявляется в 4,7 раза меньше, чем англоязычных источников в базе данных по NW.

Еще более рельефно – для поиска в базе CINAHL (рис. 9) – источников меньше в 23,5 раза.

Ничего не обнаруживается в базе ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number; данные не приводятся) и в Web of Science, хотя в последнем случае, вероятно, поиск не охватывает все возможности (рис. 10).

Наконец, выше упоминались авторитетная Cochrane Library (в ней найдена всего одна работа [35]) и обширная библиографическая база от МАГАТЭ (INIS) по радиационным эффектам, в которой представлены публикации по широкому спектру дисциплин [28]. Результаты поиска в базе INIS приведены на рис. 11.

Как видно из поиска (рис. 11), база INIS намного более представительна, и количество выявляемых на тему ссылок меньше уже не во много раз, а всего на 43 % сравнительно с числом англоязычных источников в нашей базе данных по эффектам и показателям у NW, хотя первая ссылка на тему значительно более поздняя – от 1979 г. Для 41 % в INIS имеются полные оригиналы (см. рис. 11). Следует, однако, иметь в виду, что в INIS включена масса различных тезисов и устных выступлений, отчетных документов (особенно из США и Канады), а также кратких сообщений в сборниках и регламентаций от организаций, которые обеспечивают значительный вклад в пул оригиналов. Совсем иное дело для собственно исследований – здесь ситуация соответствует таковой с PubMed (доступны, понятно, только те работы, которые свободно распространяются самими журналами). Наша проверка тех публикаций в INIS по

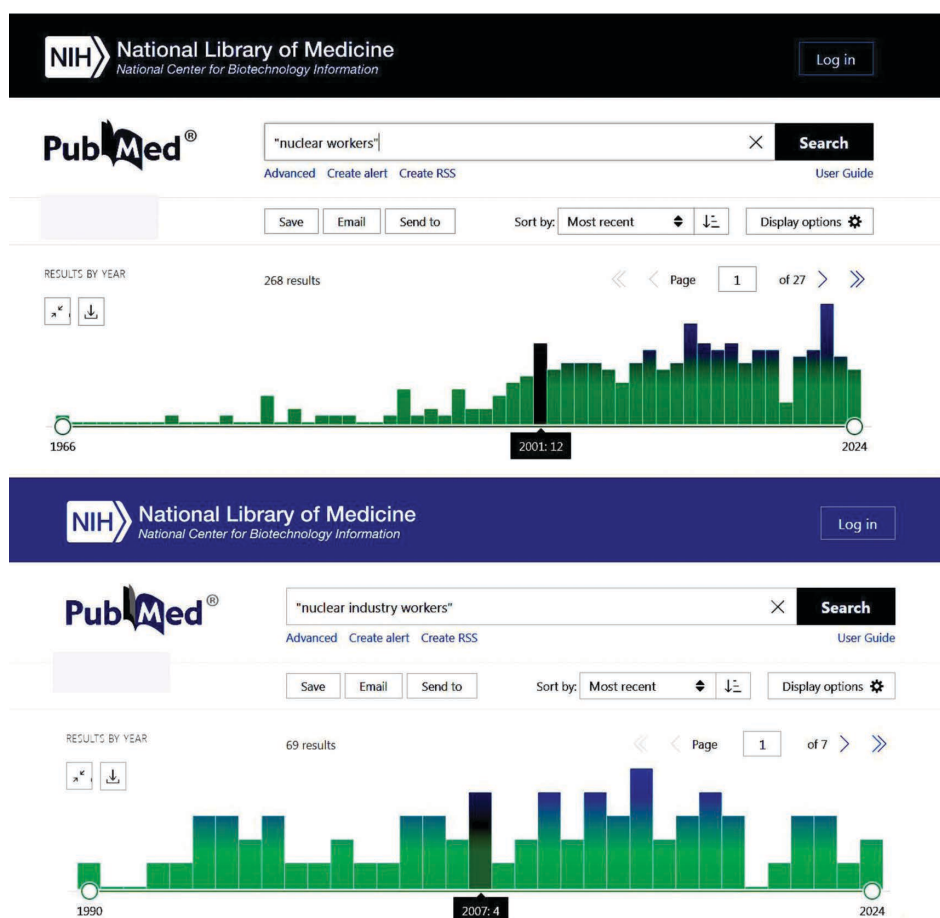


Рис. 7. Результаты поиска источников в PubMed на две ключевых конструкции [1]: на наиболее распространенную “nuclear workers” и на менее встречающуюся “nuclear industry workers”

Fig. 7. Results of a PubMed search for two key constructs [1]: the most common “nuclear workers” and the less common “nuclear industry workers”

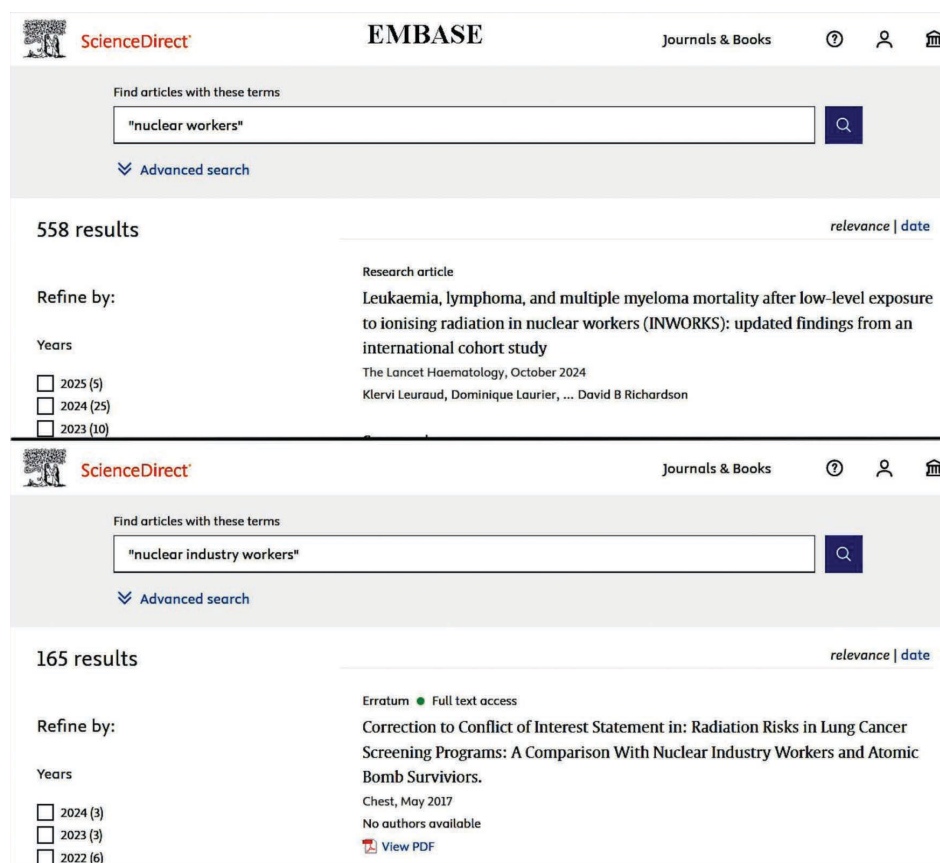


Рис. 8. Результаты поиска источников в базе EMBASE на две ключевых конструкции [1]: на наиболее распространенную "nuclear workers" и на менее встречающуюся "nuclear industry workers"

Fig. 8. Results of searching sources in the EMBASE database for two key constructs [1]: the most common "nuclear workers" and the less common "nuclear industry workers"

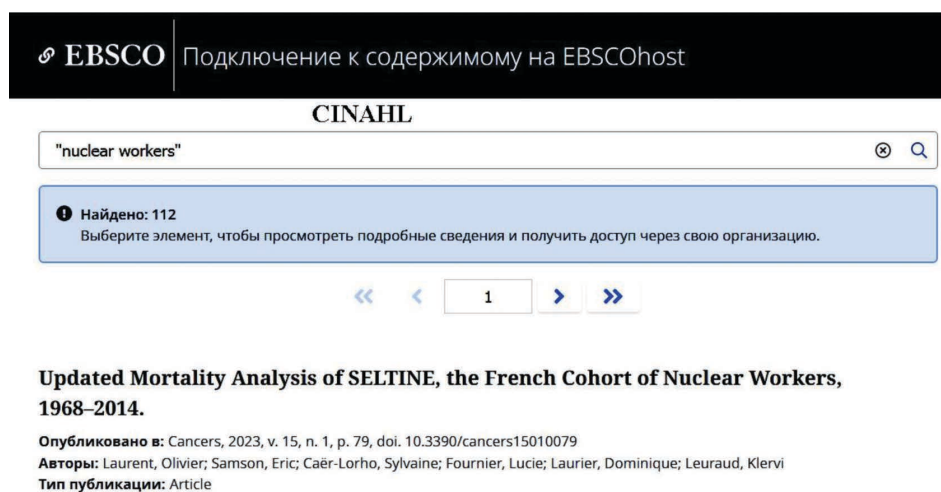


Рис. 9. Результаты поиска источников в базе CINAHL на ключевую конструкцию [1] "nuclear workers"

Fig. 9. Results of searching sources in the CINAHL database for the key design [1] "nuclear workers"

теме NW, которые имели полные источники, показала при 10 % выборке из общего пула (как бы, вновь, эпидемиологический дизайн 'Sample study' [42]), что все подобные работы являлись отчетами и тезисами. Ничего доступного сверх PubMed не выявилось.

В INIS имеется возможность подсчета числа обнаруженных источников по декадам, и анализ соответствующей хроно-динамики изменений демонстрирует при-скорбную картину (рис. 12).

Из кривой на рис. 12 следует, что в последние десятилетия поддержание базы INIS (возможно, и финан-

сирование ее от МАГАТЭ) оставляет желать лучшего. Регресс в числе работ никак не связан с реальной ситуацией. Так, сходное хронологическое исследование числа источников в двух рассматриваемых здесь суббазах по NW демонстрирует устойчивый, крутой и статистически значимый тренд их прироста от десятилетия к десятилетию (рис. 13).

Таким образом, упомянутая выше затея гипотетического эксперта найти, по возможности, максимальное число репрезентативных источников на тему эффектов и показателей для NW путем использования «стандарт-

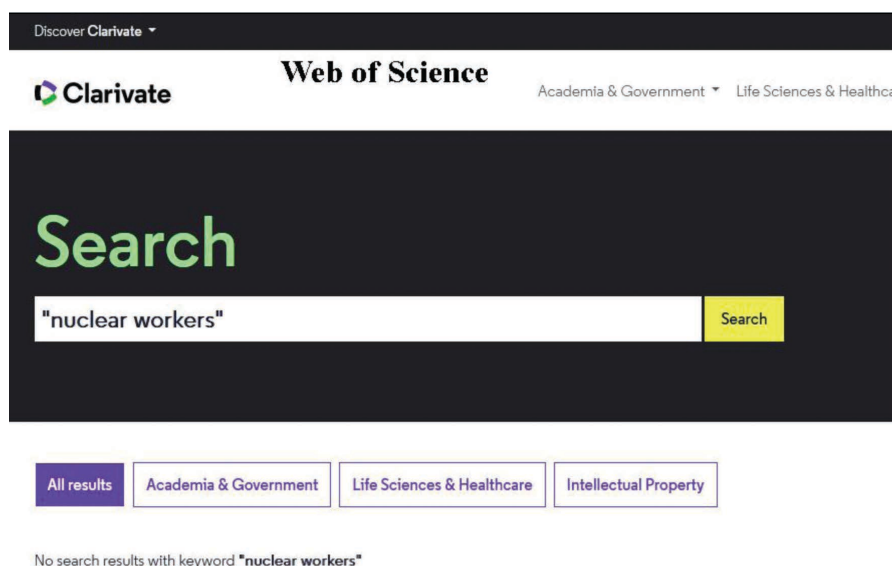


Рис. 10. Результаты поиска источников в базе 'Web of Science' на ключевую конструкцию [1] "nuclear workers"
 Fig. 10. Results of searching sources in the 'Web of Science' database for the key design [1] "nuclear workers"

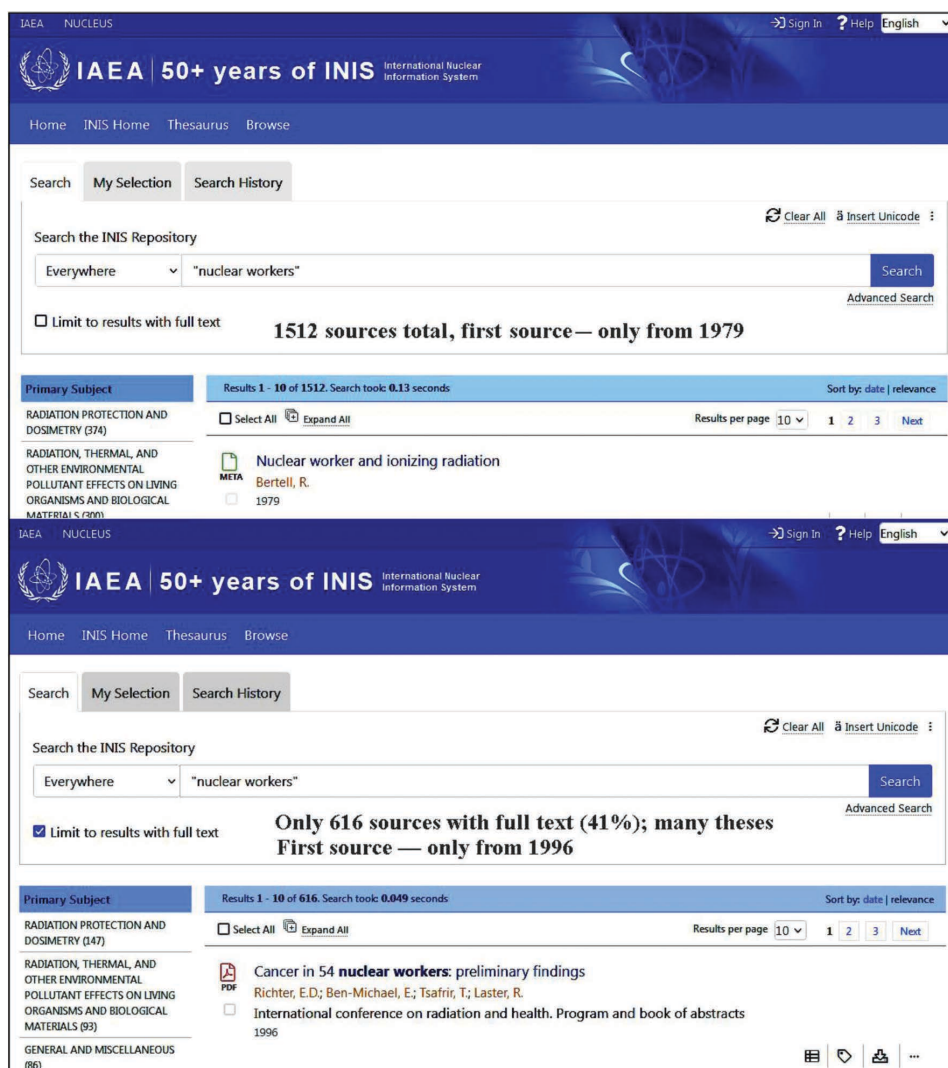


Рис. 11. Результаты поиска источников в базе МАГАТЭ INIS на ключевую конструкцию [1] "nuclear workers". Виден поиск всех ссылок и только тех, для которых имеются оригиналы. Поиск на вторую конструкцию, "nuclear industry workers", выдает только 334 источника (51 % с полными оригиналами)

Fig. 11. Results of searching sources in the IEAE INIS database for the key construction [1] "nuclear workers". The search for all references and only those for which the originals are available is visible. A search for the second construct, "nuclear industry workers," yields only 334 sources (51 % with full originals)

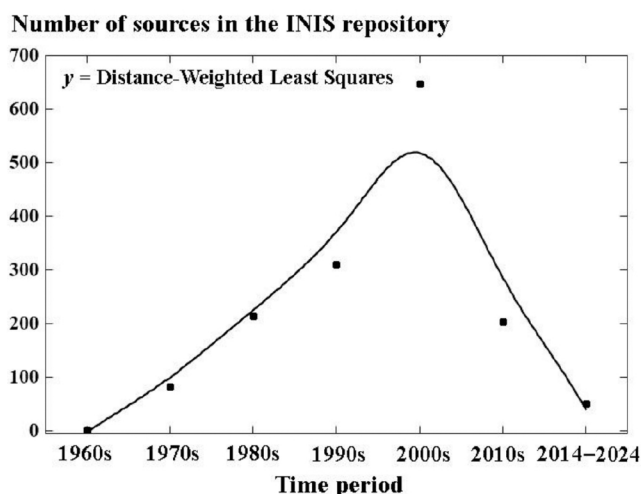


Рис. 12. Динамика хроноизменений числа источников в INIS по декадам, выявляемых на конструкцию "nuclear workers". График (здесь и далее) построен с помощью программы Statistica, ver. 10

Fig. 12. Dynamics of chronological changes in the number of sources in INIS by decades, identified for the "nuclear workers" marker. The graph (here and below) was constructed using the Statistica program, ver. 10

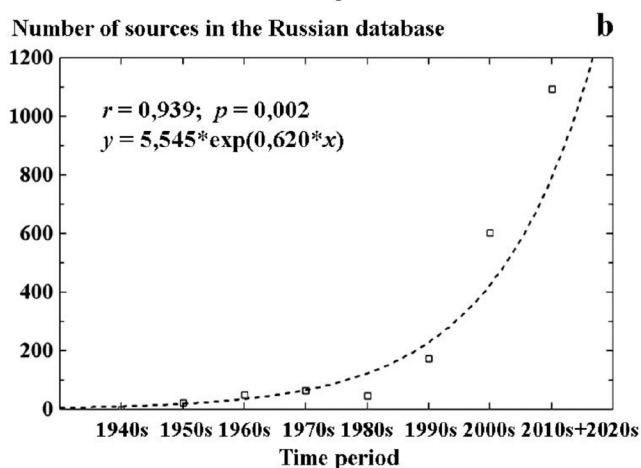
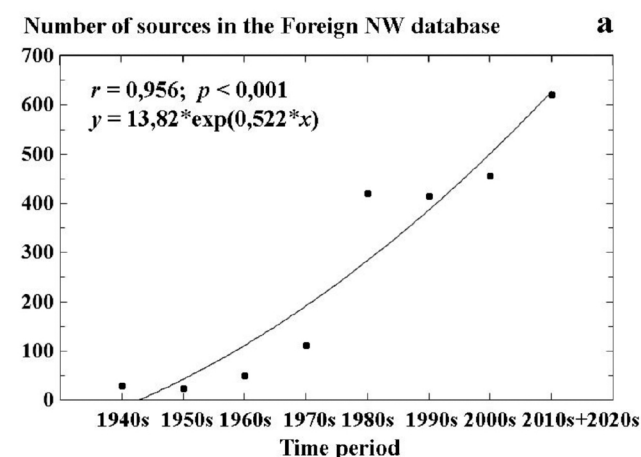


Рис. 13. Динамика хроноизменений числа источников по декадам в суббазе Foreign NW (a) и Russian NW (b) на конец января 2025 г. Выбор оптимальной функции для формулировки регрессий среди линейной, логарифмической, квадратичной (биномиальной) и экспоненциальной осуществлялся с помощью программы IBM SPSS Statistica, ver. 20 (сленг программы – «подгонка кривых»). Декады для формулировки были пронумерованы от 1 до 10

Fig. 13. Dynamics of chronological changes in the number of sources by decades in the Foreign NW (a) and Russian NW (b) sub-bases. By the end of January 2025. The choice of the optimal function for formulating regressions among linear, logarithmic, quadratic (binomial) and exponential was carried out using the IBM SPSS Statistica program, ver. 20 (the program slang is "curve fitting"). The decades for formulation were numbered from 1 to 10

ных» поисковых систем вряд ли окажется удовлетворительной. Многое из того, что входит в разработанную базу данных по NW, будет упущено. Не говоря уже о возможности оперативного ознакомления с оригиналами источников без привлечения финансовых средств.

Представленная база данных по NW для научной экспертизы в рамках ФМБА России и других учреждений здравоохранения оказывается уникальной.

7. Распределение исследований эффектов и показателей у NW по странам – на первом месте Россия

Относящиеся к «словарю» базы метаданные – информационные названия каталогов с источниками, в которых имеется и указатель страны (см. выше рис. 3 и 4), позволяют провести соответствующий поиск (здесь – с использованием программы 'Total Commander'). Результаты представлены на рис. 14.

Итого – 34 страны, хотя для многих соответствующие исследования (или публикации) единичны. Следует отметить, что для обзоров и документов общего характера страны в названиях каталогов не указывались, то есть скринингу подвергались только конкретные работы для национальных контингентов.

Видно значительное преобладание исследований отечественных NW – для всей базы их вклад составляет 51 %. Априори можно думать о некой форме «публикационного смещения» (publication bias), поскольку представляется, что статьи из СССР и России, по идее, здесь доступнее, чем зарубежные. Однако это не так: если для подавляющего большинства западных источников, даже 1950–1990-х гг., имеются электронные версии, то, как указано выше, для многих отечественных статей приходилось выполнять собственные сканирование и оцифровку. По нашему мнению, больший пул и вклад российских/советских публикаций объективен, хотя следует заметить, что не всегда это количество соответствует качеству выводов и практической значимости; встречаются также элементы дублирования. Но, как бы то ни было, приоритет отечественных работ очевиден, и рост числа российских публикаций в последние десятилетия даже круче, чем зарубежных (ср. рис. 13 a и b).

8. Перспективы использования базы данных по эффектам и показателям у NW

Назначение базы данных по эффектам и показателям у NW состоит в научно-справочном и экспертном сопровождении для эпидемиологических исследований с формированием аналитических заключений о медико-биологических эффектах и рисках для здоровья и профессиональной деятельности от радиационных и нерадиационных факторов у NW. Полученные экспертные заключения и рекомендации, которые с помощью базы можно создавать на наивысшем уровне доказательности в области эпидемиологии и доказательной медицины, обеспечивают достоверную научную основу для:

- Экспертизы при принятии решений в подведомственных ФМБА России радиационно опасных и иных производствах.
- Выводов экспертных советов ФМБА по установлению причинной связи различных состояний здоровья и патологий с радиационным фактором.
- Деятельности организаций ведомств здравоохранения, а также иных компетентных органов и лиц, принимающих решения, по вопросам профессиональных радиационных и нерадиационных воздействий.
- Экспертных оценок по вопросам последствий экстремального облучения при возможных в настоящее

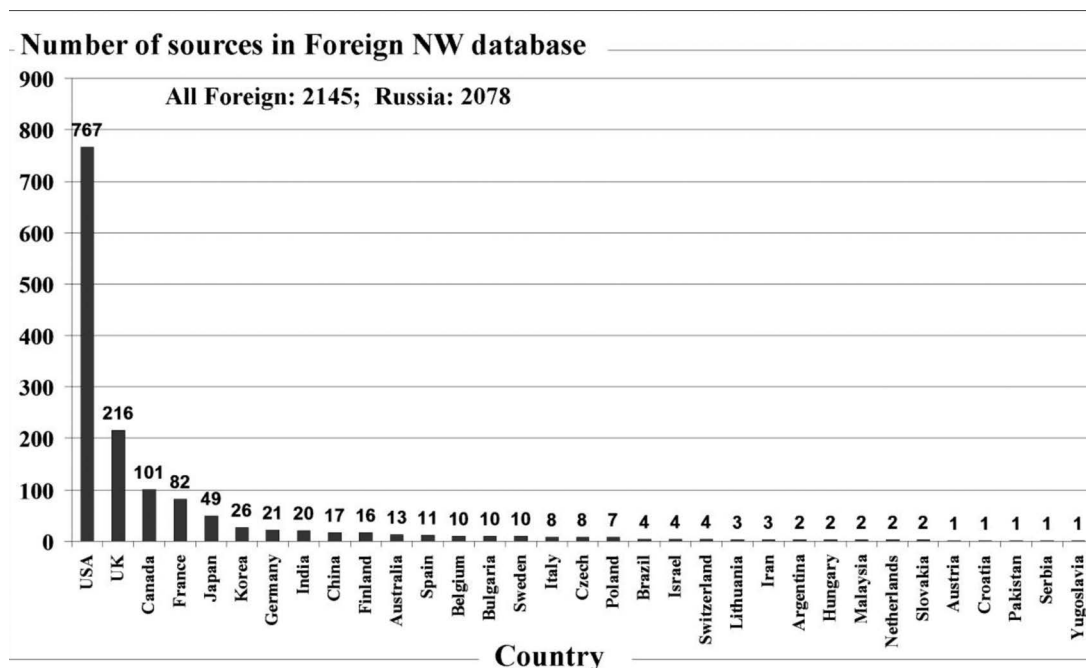


Рис. 14. Распределение числа источников в базе данных по эффектам и показателям у NW по странам. Построено с помощью программы Excel

Fig. 14. Distribution of the number of sources in the database by effects and indicators in NW by country. Constructed using Excel

время инцидента (поскольку для NW имеются данные об эффектах после облучения как в малых, так и в больших дозах).

Поддерживаемая база данных (источников) также может использоваться для:

- Аналитических исследований по текущим темам НИР в рамках ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и других учреждениях ФМБА России.
- Фундаментальных научных исследований в области радиационной эпидемиологии, радиационной медицины и радиационной безопасности (все соответствующие научные учреждения России).

К январю 2025 г. авторами представленного исследования по материалам базы данных и с их привлечением опубликовано 24 статьи в отечественных журналах (обзоры, систематические обзоры, мета- и pooled-анализы; вошли в суббазу Russian NW), часть из которых переведена на английский ('Biology Bulletin'). Многие имеют практическую значимость; они реализованы в информационных заключениях для ФМБА России, но важность материала для радиационной эпидемиологии и радиационной безопасности далеко выходит за отраслевые рамки.

9. Заключение

Представленный обзор из трех сообщений посвящен истории и методологии создания, характеристикам, особенностям и перспективам использования разработанных в рамках НИР ФМБА России библиографических баз данных (баз источников) по медико-биологическим эффектам (английское 'health effects') и иным эффектам (социальным и пр.), а также показателям, у NW и U miners. В 2024 г. базы прошли государственную регистрацию в Роспатенте. В настоящем Сообщении 1 были изложены вводные вопросы теории баз данных, а также регистров, и представлена подробная информация по базе данных для NW.

Целью создания базы данных по эффектам и показателям у NW являлось формирование доступного для реферативного и полнотекстового поиска депо всех воз-

можных опубликованных данных (статьи, документы организаций и пр.) по темам, актуальным для проведения экспертиз НИР в системе ФМБА России, в других учреждениях здравоохранения, имеющих дело с лучевым фактором, и, шире, для проведения фундаментальных и прикладных исследований в области профессиональных воздействий.

Структура базы данных для NW представлена двумя основными и двумя вспомогательными частями. Основными являются две отдельные суббазы для отечественных и зарубежных NW (Russian NW и Foreign NW), в которых источники собраны в алфавитном порядке по авторам публикации или организациям, создавшим документ. Структурная форма информации, служащая для исходного анализа, проводимого путем поиска визуально и/или через предлагаемые программы СУБД (все распространенные и доступные), – это каталог, включающий первичные (основные) структурные единицы информации в виде информационного файла об источнике (DOC; во всех случаях), в котором приведено название публикации/документа, резюме (иногда также дополнительная информация), и полного оригинала публикации (PDF, редко HTML), доступного для 91% и 88% источников в Russian и Foreign суббазах для NW соответственно (на конец января 2025 г. содержат 2078 и 2145 источников). 51% публикаций и документов в базе отражают исследования для отечественных NW; далее по числу работ лидируют США, Великобритания, Канада, Франция и Япония.

Визуальный и/или программный поиск материала в базе можно проводить как через информационные названия каталогов, включающие в том числе темы исследований с использованием списка аббревиатур (мета-данные для базы), так и по всем текстам входящих в базу источников с помощью предлагаемых программ.

Вспомогательные элементы представляют собой фрагменты двух суббаз (охватившие в сумме 564 источника), подвергшиеся трехуровневой иерархической тематической каталогизации (рубрикации) в соответствии с выявленными в процессе анализа работ на-

правлениями исследований эффектов и показателей у NW. Эти элементы предназначены, во-первых, для первичного ознакомления с тематикой базы об эффектах и показателях, которые затрагиваются при изучении NW, и, во-вторых, имеют значимость как конечная тематическая база с определенным числом источников, которую можно использовать с оперативными целями непосредственно, без предварительного поиска желаемых материалов во всей основной базе.

В 2024 г. из единого депо была выделена отдельная база данных по эффектам и показателям у U miners, поскольку этот контингент имеет кардинальные отличия, связанные с воздействием радона, а также иных факторов в шахтах (этой базе запланировано посвятить Сообщение 2 настоящей публикации).

Разработанная база данных по эффектам и показателям у NW не имеет аналогов ни среди отраслевых баз данных и регистров для работников ядерной индустрии различных стран, ни среди соответствующих библиографических и поисковых систем. При поиске на специфичный и достаточный термин (единую конструкцию – в двойных кавычках) “nuclear worker” (а также на менее распространенное наименование “nuclear industry workers”) [1] во всех главных мировых базах и поисковых системах (PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, ISRCTN, Web of Science и даже через Google) обнаруживалось в 5–24 раза меньше источников на тему, чем в сформированной базе данных, причем, в отличие

от доступности полных оригиналов для 88–91% единиц в базе, в мировых системах предусматриваются в основном ссылки и рефераты. Нет аналогов и применительно к глубине поиска: самые первые источники, выявленные через указанные базы и системы, относятся к 1960-м – 1970-м гг., в то время как в базе данных по NW первый источник для зарубежных работников относится к 1943 г., а для отечественных – к 1954 г.

Сходная картина наблюдалась при сравнении возможностей разработанной базы с возможностями библиографической базы МАГАТЭ INIS, посвященной радиационным эффектам – источников по NW обнаруживалось меньше на 43 %. Среди 41 % полных оригиналов для ссылок по NW в INIS почти все представляют собой отчеты и документы организаций (в основном США и Канады), тезисы докладов, статьи в сборниках, но не публикации исследований.

Таким образом, разработанная база данных по NW для научной экспертизы в рамках ФМБА России и других учреждений здравоохранения оказывается уникальной, и полной замены как научно-справочное и экспертное депо источников не имеет. Равно как не имеет замены для проведения аналитических и синтетических исследований в области фундаментальных и прикладных дисциплин, связанных с профессиональными воздействиями лучевого и иных факторов в системе ядерной индустрии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. Работники ядерной индустрии – к вопросу об унификации русскоязычной терминологии (краткое сообщение) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68. № 3. С. 80–84. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A. Nuclear workers – on the question of unification of russian-language terminology (brief report). Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2023;68(3):80–4. (In Russ., Engl. abstr.) <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-80-84>.
2. Archer V.E., Coons T., Saccomanno G., Hong D.Y. Latency and the lung cancer epidemic among United States uranium miners // Health Phys. 2004. V.87. No.5. P. 480–489. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000133216.72557.ab>. Archer V.E., Coons T., Saccomanno G., Hong D.Y. Latency and the lung cancer epidemic among United States uranium miners. Health Phys. 2004;87(5):480–9. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000133216.72557.ab>.
3. Дмитренко И.П., Краснова Ю.И. Экспертиза НИР. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 10. Часть I. С. 85–102. Dmitrenko I.P., Krasnova Yu.I. Research Expertise. Aktual'nyye problemy gumanitarnykh i yestestvennykh nauk (Actual Problems of Humanities and Natural Sciences; Moscow). 2015(10; Pt I):85–102. (In Russ.)
4. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. – New York. 2015. – 86 p.
5. Tranoy K.E. Science and ethics. Some of the main principles and problems. In: ‘The Moral Import of Science: Essays on Normative Theory, Scientific Activity and Wittgenstein’. Ed. by A.J.I. Jones. – Bergen, Sigma Forlag, 1988:111–36.
6. Howick J. The Philosophy of Evidence-Based Medicine. – Chichester: Wiley-Blackwell, 2011. – 248 p.
7. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't // Brit. Med. J. 1996. V.312. No.7023. P. 71–72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. Brit. Med. J. 1996;312(7023):71–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>.
8. Boice J.D. Jr. Lauriston S. Taylor lecture: Radiation Epidemiology – the golden age and future challenges // Health Phys. 2011. V.100. No.1. P. 59–76. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e3181f9797d>. Boice J.D. Jr. Lauriston S. Taylor lecture: Radiation Epidemiology – the golden age and future challenges. Health Phys. 2011;100(1):59–76. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e3181f9797d>.
9. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Principles and criteria for ensuring the quality of the Committee's reviews of epidemiological studies of radiation exposure. United Nations. – New York, 2018. P. 17–64.
10. Guyatt G., Cairns J., Churchill D. et al. (The Evidence-Based Medicine Working Group). The evidence based medicine working group. Evidence based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine // J. Am. Med. Assoc. 1992. V.268. No.17. P. 2420–2425. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>. Guyatt G., Cairns J., Churchill D. et al. (The Evidence-Based Medicine Working Group). The evidence based medicine working group. Evidence based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. J. Am. Med. Assoc. 1992;268(17):2420–25. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>.
11. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М. Сравнение риска общей смертности для работников ядерной индустрии, шахтеров урановых рудников и других профессий с риском пассивного курения (мета-анализ) // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 75–86. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-5-75-86>. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiyev I.G., Bulanova T.M. Comparison of the total mortality risk for nuclear workers, uranium miners and other occupations with the risk of passive smoking (meta-analysis). Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2024;69(5):75–86. (In Russ. Engl. abstr.). <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-5-75-86>.
12. Реброва О.Ю. Шкала достоверности доказательств эффективности и безопасности лечебных и профилактических вмешательств на основе дизайна и методологического качества исследований // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 3. С. 25–29. Rebrova O.Yu. Scale for efficacy and safety evidence based on design and methodological quality of treatments and preventive technologies trials. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal (Russian Journal of Allergy; Moscow). 2018;15(3):25–9. (In Russ. Engl. abstr.)
13. Umbrella Reviews: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Ed. by G. Biondi-Zoccai. 1st Edition. Springer International Publishing, Switzerland, 2016. – 526 p.
14. Lilienfeld's Foundations of Epidemiology. 4th Edition. Original Ed. by A.M. Lilienfeld; Ed. by D. Schneider, D.E. Lilienfeld. – New York: Oxford University Press, 2015. – 333 p.
15. Stewart A. Basic Statistics and Epidemiology A Practical Guide. 4th edition. – CRC Press, 2016. – 212 p.
16. Ward H., Toledano M.B., Shaddick G., Davies B. Elliott P. Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians. – Oxford: Oxford University Press, 2012. – 388.
17. Guzelian P.S., Victoroff M.S., Halmes N.C., James R.C., Guzelian C.P. Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for cau-

- sation // Hum. Exp. Toxicol. 2005. V.24. No.4. P. 161–201. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht5170a>. Guzelian P.S., Victoroff M.S., Halmes N.C., James R.C., Guzelian C.P. Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation // Hum. Exp. Toxicol. 2005;24(4):161–201. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht5170a>.
18. Crichton M. Aliens cause global warming. Caltech Michelin Lecture. 2003. Site Stanford University. https://stephenschneider.stanford.edu/Publications/PDF_Papers/Crichton2003.pdf (дата обращения 23.11.2024). Crichton M. Aliens cause global warming. Caltech Michelin Lecture. 2003. Site Stanford University. https://stephenschneider.stanford.edu/Publications/PDF_Papers/Crichton2003.pdf (address data 2024/11/23).
 19. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. № 4. С. 10–24. Andreeva N.S., Rebrova O.Y., Zorin N.A., Avxentyeva M.V., Omelyanovsky V.V. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the soundness of guidelines: comparison and prospects for unification. Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor (Medical Technologies. Assessment and Choice; Moscow). 2012(4):10–24. (In Russ. Engl. abstr.)
 20. Шуремов Е. Введение в базы данных. Коротко о главном. – Ridero, 2019. – 65 с. Shuremov E. Introduction to databases. Briefly about the main thing. – Ridero, 2019. – 65 p. (In Russ.)
 21. Дейт К.Д. Введение в системы баз данных, 8-е издание.: Пер. с англ. – М., С-Пт., Киев: Издательский дом «Вильямс», 2005. – 1328 с. Date C.J. An Introduction to Database Systems. 8th Edition, – Boston etc.: Pearson Education, Inc. 2003. – 1040 p.
 22. Жидченко Т.В. Базы данных: учебное пособие. – Зерноград: Азово-Черноморский инженерный институт ФГБОУ ВО Донской ГАУ, 2021. – 114 с. Zhidchenko T.V. Databases: a tutorial. – Zernograd: Azov-Black Sea Engineering Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Don State Agrarian University', 2021. – 114 p.
 23. Любичский Ю.В. Базы данных: учебное пособие. – Хабаровск: РИЦ ХГАЭП, 2005. – 80 с. Lyubitsky Yu.V. Databases: a textbook. – Khabarovsk: RIC KGAEP, 2005. – 80 p. (In Russ.)
 24. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть четвертая). От 18.12.2006 № 230-ФЗ (ред. от 30.01.2024). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64629/26eaf5de7ca59025f4388fe2980d3dd03dd5e775/ (дата обращения 22.11.2024). Civil Code of the Russian Federation (Part Four). From 18.12.2006 No. 230-FZ (as amended on 30.01.2024). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64629/26eaf5de7ca59025f4388fe2980d3dd03dd5e775/ (address data 2024/11/22). (In Russ.)
 25. ГОСТ 7.73-96: Система стандартов по информации, библиотечно-му и издательскому делу. Поиск и распространение информации. Термины и определения. Издание официальное. Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. БЗ 3_96/143. Минск, 1996. – 15 с. GOST (Russian National Standard) 7.73-96: System of standards on information, librarianship and publishing. Information retrieval and dissemination. Terms and definitions. Official publication. The Interstate Council for Standardization, Metrology and Certification. BZ 3_96/143. Minsk, 1996. – 15 p. (In Russ.)
 26. Ковязина Е.В. Библиографические базы данных, содержащие ссылки на полный текст документа // «Труды IX рабочего совещания по электронным публикациям (EI-Pub2004). Новосибирск, 23–25 сентября 2004 г.» Вычислительные технологии. 2005. Т. 10. Спец. выпуск. С. 78–81. Kovyzina E.V. Bibliographic databases containing links to the full text of a document. 'Proc of IX working conference on electronic publications (EI-Pub2004). Novosibirsk, September 23–25, 2004'. Computing technologies. 2005;10(Spec. issue):78–81. (In Russ.)
 27. Голубцов С.Б. Средства менеджмента библиографической информации. – СПб.: ИВЭСЭП, Знание, 2009. – 84 с. Golubtsov S.B. Bibliographic information management tools. – Saint Petersburg: IVESEP, Knowledge, 2009. – 84 p. (In Russ.)
 28. INIS Repository. IAEA Nucleus. https://inis.iaea.org/search/search.aspx?search-option=everywhere&orig_q=%22nuclear%20workers%22 (дата обращения 24.11.2024). INIS Repository. IAEA Nucleus. https://inis.iaea.org/search/search.aspx?search-option=everywhere&orig_q=%22nuclear%20workers%22 (address data 2024/11/24).
 29. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):Статья 2786. – 6 p. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2786>. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Lukyanov M.M., Drapkina O.M. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika (Cardiovascular Therapy and Prevention; Moscow). 2021;20(2):Article 2786. – 6 p. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2786>. (In Russ. Engl. abstr.)
 30. Tricoci P., Allen J.M., Kramer J.M., Califf R.M., Smith S.C., Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines // J. Am. Med. Assoc. 2009. V.301. No.8. P. 831–841. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.205>. Tricoci P., Allen J.M., Kramer J.M., Califf R.M., Smith S.C., Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. J. Am. Med. Assoc. 2009;301(8):831–41. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.205>.
 31. Gitt A.K., Bueno H., Danchin N., Fox K., Hochadel M., Kearney P. et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine // Eur. Heart J. 2010. V.31. No.5. P. 525–529. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp596>. Gitt A.K., Bueno H., Danchin N., Fox K., Hochadel M., Kearney P. et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. Eur. Heart J. 2010;31(5):525–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp596>.
 32. Pass H.I. Medical registries. Continued attempts for robust quality data // J. Thorac Oncol. 2010. V.5. No.6. Suppl. 2. S198–S199. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181dcf957>. Pass H.I. Medical registries. Continued attempts for robust quality data. J. Thorac Oncol. 2010;5(6; Suppl 2):S198–9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181dcf957>.
 33. Brooke E.M. The current and future use of registers in health information systems (WHO offset publication; no. 8). Geneva, World Health Organization, 1974. – 43 p.
 34. Wagner G. History of cancer registration // In: 'IARC-95. Cancer Registration: Principles and Methods. IARC Scientific Publications No. 95. Ed. by O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. MacLennan, C.S. Muir, R.G. Skeet. – Lyon, France: IARC, 1991. P. 3–6. Wagner G. History of cancer registration. In: 'IARC-95. Cancer Registration: Principles and Methods. IARC Scientific Publications No. 95. Ed. by O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. MacLennan, C.S. Muir, R.G. Skeet. – Lyon, France: IARC, 1991:3–6.
 35. Mitchell C.R., Azizova T.V., Hande M.P., Burak L.E., Tsakok J.M., Khokhryakov V.F. et al. Stable intrachromosomal biomarkers of past exposure to densely ionizing radiation in several chromosomes of exposed individuals // Rad. Res.. 2004. V.162. No.3. P. 257–263. <https://doi.org/10.1667/RR3231>. Mitchell C.R., Azizova T.V., Hande M.P., Burak L.E., Tsakok J.M., Khokhryakov V.F. et al. Stable intrachromosomal biomarkers of past exposure to densely ionizing radiation in several chromosomes of exposed individuals. Rad. Res.. 2004;162(3):257–63. <https://doi.org/10.1667/RR3231>.
 36. A Dictionary of Epidemiology. Ed. by M. Porta. 6th ed. – New York: Oxford University Press, 2014. – 344 p. A Dictionary of Epidemiology. Ed. by M. Porta. 6th ed. – New York: Oxford University Press, 2014. – 344 p.
 37. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. База данных (база источников) об эффектах лучевых и нелучевых воздействий для работников ядерной индустрии различных стран мира: свидетельство о государственной регистрации № 2024623705 // Опубликовано 22.08.2024. Бюллетень № 2. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Database (source database) on the effects of radiation and non-radiation exposure for nuclear workers in various countries of the world: state registration certificate No. 2024623705. Published 08.22.2024. Bulletin No. 2 (in Russ.).
 38. Acquavella J.F., Wiggs L.D., Waxweiler R.J., Macdonell D.G., Tietjen G.L., Wilkinson G.S. Mortality among workers at the Pantex weapons facility // Health Phys. 1985. V.48. No.6. P. 735–746. <https://doi.org/10.1097/00004032-198506000-00002>. Acquavella J.F., Wiggs L.D., Waxweiler R.J., Macdonell D.G., Tietjen G.L., Wilkinson G.S. Mortality among workers at the Pantex weapons facility. Health Phys. 1985;48(6):735–46. <https://doi.org/10.1097/00004032-198506000-00002>.
 39. Beral V., Inskip H., Fraser P., Booth M., Coleman D., Rose G. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–1979 // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). 1985. V.291. No.6493. P. 440–447. <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6493.440>. Beral V., Inskip H., Fraser P., Booth M., Coleman D., Rose G. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–1979. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). 1985;291(6493):440–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6493.440>.
 40. Ограничения ресурсов для отдельных баз данных при использовании модели приобретения DTU – База данных SQL Azure // Microsoft Build. 21–23 мая 2024 г. <https://learn.microsoft.com/ru-ru/azure/azure-sql/database/resource-limits-dtu-single-databases?view=azuresql-db> (дата обращения 25.11.2024). Resource Limits for Single Databases Using the DTU Purchasing Model - Azure SQL Database // Microsoft Build. May 21–23, 2024. <https://learn.microsoft.com/en-us/azure/azure-sql/database/resource-limits-dtu-single-databases?view=azuresql-db> (address data 2024/11/25). (In Russ.)
 41. Boddie K. How to Determine if the 10% Rule is Satisfied When Sampling Without Replacement // South Carolina College- and Career-Ready Standards for Mathematics (SCCCR) – Probability and Statistics Skills Practice. Study.com. 2024. <https://study.com/skill/learn/determining-if-the-10-rule-is-satisfied-when-sampling-for-the-sample-mean-is-done-without-replacement-explanation.html> (дата обращения 25.11.2024). Boddie K. How to Determine if the 10% Rule is Satisfied When Sampling Without Replacement. South Carolina College-

- and Career-Ready Standards for Mathematics (SCCCR) – Probability and Statistics Skills Practice. Study.com. 2024. <https://study.com/skill/learn/determining-if-the-10-rule-is-satisfied-when-sampling-for-the-sample-mean-is-done-without-replacement-explanation.html> (address data 2024/11/25).
42. Lindsay J.P., Stavray K.M., Howe G.R. The Canadian Labour Force Ten Percent Sample Study. Cancer mortality among men, 1965–1979 // *J. Occup. Med.* 1993. V.35. No.4. P. 408–414. Lindsay J.P., Stavray K.M., Howe G.R. The Canadian Labour Force Ten Percent Sample Study. Cancer mortality among men, 1965–1979. *J. Occup. Med.* 1993;35(4):408–14.
 43. U.S. Atomic Energy Commission Report MDDC-1555, Technical Information Division, Oak Ridge, Tenn, March 1943.
 44. Hempelmann L.H., Langham W.H., Voelz G.L., Richmond C.R. Biomedical follow-up of the Manhattan Project Plutonium Workers // In: 'Proc. of Third International Congress of the International Radiation Protection Association' (IRPA). CONF-730907-P1. USAEC. Office of Information Services, Technical Information Center, Oak Ridge, TN, 1973. P. 713–718. Hempelmann L.H., Langham W.H., Voelz G.L., Richmond C.R. Biomedical follow-up of the Manhattan Project Plutonium Workers // In: 'Proc. of Third International Congress of the International Radiation Protection Association' (IRPA). CONF-730907-P1. USAEC. Office of Information Services, Technical Information Center, Oak Ridge, TN, 1973. P. 713–718.
 45. Voelz G.L. Plutonium and health: how great is the risk? // *Los Alamos science*. 2000. No.26. P. 74–89. <https://fas.org/sgp/othergov/doe/lanl/pubs/00818013.pdf>. Voelz G.L. Plutonium and health: how great is the risk? *Los Alamos science*. 2000(26):74–89. <https://fas.org/sgp/othergov/doe/lanl/pubs/00818013.pdf>.
 46. Moss W. Eckhardt R. The human plutonium injection experiments // *Los Alamos Science* 1995. No.23. 176–233. <https://fas.org/sgp/othergov/doe/lanl/pubs/00326640.pdf>. Moss W. Eckhardt R. The human plutonium injection experiments. *Los Alamos Science* 1995(23):176–233. <https://fas.org/sgp/othergov/doe/lanl/pubs/00326640.pdf>.
 47. Langham W.H., Bassett S.M., Harris P.S., Carter R.E., Distribution and excretion of plutonium administered intravenously to man. *Los Alamos Scientific Laboratory Technical Report LA-1151*. ON: DE90009108. 1950. – 45 p. Langham W.H., Bassett S.M., Harris P.S., Carter R.E., Distribution and excretion of plutonium administered intravenously to man. *Los Alamos Scientific Laboratory Technical Report LA-1151*. ON: DE90009108. 1950. – 45 p.
 48. Wood J.K. Nuclear power // *Students' Quarterly Journal*. 1956. V.26. No.103. P. 137–142. <https://doi.org/10.1042u0519sqj.1956.0003>. Wood J.K. Nuclear power. *Students' Quarterly Journal*. 1956;26(103):137–42. <https://doi.org/10.1042u0519sqj.1956.0003>.
 49. Freeman A.V. The development of international co-operation in the peaceful use of atomic energy (editorial comment). *American Journal of International Law* // 1960. V.54. No.2. P. 383–392. <https://doi.org/10.2307/2195255>. Freeman A.V. The development of international co-operation in the peaceful use of atomic energy (editorial comment). *American Journal of International Law*. 1960;54(2):383–92. <https://doi.org/10.2307/2195255>.
 50. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д., Еманова Е.А., Дощенко В.Н. К вопросу о клинике и лечении острых и хронических лучевых поражений. М., 1954. Gus'kova A.K., Baysogolov G.D., Emanova E.A., Doshchenko V.N. On the clinical picture and treatment of acute and chronic radiation injuries. Moscow, 1954. (In Russ.)
 51. Байсоголов Г.Д., Дощенко В.Н., Кошурникова Н.А. Из истории отечественной радиационной медицины (химический комбинат «Маяк» Челябинск-40) // *Радиация и риск*. 1995. № 5. С. 48–53. Baysogolov G.D., Doshchenko V.N., Koshurnikova N.A. From the history of domestic radiation medicine (chemical plant 'Mayak' Chelyabinsk-40). (*Radiation and risk*; Obninsk). 1995(5):48–53. (In Russ.)
 52. Куршаков Н.А., Балабуха В.С., Глазунов И.С. Клиника и терапия лучевой болезни (1957) // *Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины»*, под общей редакцией Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. Т. 1. С. 183–201. Kurshakov N.A., Balabukha V.S., Glazunov I.S. Clinic and therapy of radiation syndrome (1957) // *Selected materials of the 'Bulletin of Radiation Medicine' (USSR)*, Ed. by L.A. Ilyin, A.S. Samoilov. – М.: State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, 2016;1:183–201. (In Russ.)
 53. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., Gilbert E, Hakama M., Hill C. et al. (52 authors). Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries // *Brit. Med. J.* 2005. V.331. No.7508. P. 77–80. <https://doi.org/10.1136/bmj.38499.599861.E0>. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., Gilbert E, Hakama M., Hill C. et al. (52 authors). Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Brit. Med. J.* 2005;331(7508):77–80. <https://doi.org/10.1136/bmj.38499.599861.E0>.
 54. Hirsch E. A Guide to Euratom // *Bulletin of the Atomic Scientists*. 1959. V.15. No.6. P. 250–252. <https://doi.org/10.1080/00963402.1959.11453977>. Hirsch E. A Guide to Euratom. *Bulletin of the Atomic Scientists*. 1959;15(6):250–2. <https://doi.org/10.1080/00963402.1959.11453977>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.

М.О. Шаталова, И.О. Томашевский

РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

Контактное лицо: Игорь Остапович Томашевский, e-mail: tomash_io@mail.ru

РЕФЕРАТ

Проанализировано использование рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) для оценки функции щитовидной железы по рентгеновской плотности или, при использовании специальных томографов, по концентрации интратиреоидного йода в абсолютных величинах (мкг/г). Только использование РКТ позволяет оценивать риск нарушения гормонообразовательной функции ЩЖ, диагностировать гипотиреоз на ранних стадиях, при нарушении функции щитовидной железы устанавливать характер нарушения: йодоиндуцированный или йододефицитный. У лиц, проживающих в регионах с йодным дефицитом РКТ даёт возможность оценивать степень йодного дефицита и при проведении йодной профилактики контролировать её эффективность.

На основании данных литературы определены колебания концентрации интратиреоидного стабильного йода (КИСЙ) и плотности щитовидной (ПЩЖ) при эутиреозе для Москвы и Московской области, которые составили для КИСЙ 200–700 мкг/г и для ПЩЖ – 85–140 единиц.

Ключевые слова: тиреоидная плотность при рентгеновской компьютерной томографии, интратиреоидный йод, интратиреоидный гормоногенез

Для цитирования: Шаталова М.О., Томашевский И.О. Рентгеновская компьютерная томография в комплексной диагностике заболеваний щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 107–112. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-107-112

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-107-112

М.О. Shatalova, I.O. Tomashevskiy

X-Ray Computed Tomography in Complex Diagnosis of Thyroid Diseases

Central Clinical Hospital RZD-Medicine, Moscow, Russia

Contact person: I.O. Tomashevskiy, e-mail: tomash_io@mail.ru

ABSTRACT

The literature review analyzed the use of X-ray computed tomography to assess thyroid function by X-ray density or with the use of special tomographs by the concentration of intrathyroidal iodine in absolute values ($\mu\text{g/g}$). Only the use of CT makes it possible to assess the risk of disruption of the hormone-forming function of the thyroid gland, diagnose hypothyroidism in the early stages, and, in case of dysfunction of the thyroid gland, determine the nature of the disorder: iodine-induced or iodine deficiency. For people living in regions with iodine deficiency, RCT makes it possible to assess the degree of iodine deficiency and, when carrying out iodine prophylaxis, to monitor its effectiveness.

Based on literature data, fluctuations in the concentration of intrathyroidal stable iodine (ITI) and thyroid density during euthyroidism were determined for Moscow and the Moscow region, which amounted to 200–700 $\mu\text{g/g}$ for ITI and 85–140 units.

Keywords: X-ray computed tomography thyroid density, intrathyroidal iodine, intrathyroidal hormonogenesis

For citation: Shatalova MO, Tomashevskiy IO. X-Ray Computed Tomography in Complex Diagnosis of Thyroid Diseases. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):107–112. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-107-112

Введение

Среди неинфекционной патологии йододефицитные, аутоиммунные и онкологические заболевания щитовидной железы занимают первое место по территориальной экспансии и по количеству проживающих в эндемических регионах населения, составляющего поистине гигантскую, устойчивую популяцию людей (более 7 % населения земного шара), подверженных без преувеличения тотальному риску заболеть различными формами дисфункции щитовидной железы и связанных прямо или косвенно с ними многими психосоматическими заболеваниями.

Современные методы диагностики в медицине, несомненно, являются опорными точками для эффективного лечения любого заболевания, в том числе и

патологий щитовидной железы, но не менее успешно некоторые диагностические методики используются в превентивной и профилактической медицине. В отличие от медицины прошлого, которая опиралась в основном на методы анамнестического, физикального и лабораторного (микроскопия и биохимия) исследования на сегодняшний день диагностика – это огромный раздел медицины, включающий инструментальные методы, которые позволяют неинвазивно определить локализацию и распространенность патологического процесса. К современным диагностическим методам относят лучевые методы – рентгенологические, ультразвуковые, радионуклидные исследования. Также широко применяются эндоскопия и клиническая биохимия.

Рентгенологическое обследование пациентов стало одним из самых востребованных методов диагностики, а с развитием научно-технического прогресса появились и продолжают развиваться новые направления – рентгеновская компьютерная томография (спиральная, многослойная, с контрастным усилением). Более сложными технологически и более точными становятся и другие направления лучевой диагностики – ультразвуковое исследование (спектральная доплерография, трехмерное доплеровское картирование и др.), радионуклидная диагностика.

Щитовидная железа – один из главных элементов гормонально-метаболической регуляции функционирования организма, а нарушения в ее структуре могут привести к нарушению функции, что всегда проявляется на уровне целостного организма. На первое место в оценке структурных нарушений щитовидной железы можно поставить методы ультразвуковой диагностики, реже и по определенным показаниям используются методы радионуклидной диагностики и рентгеновская компьютерная томография. Для оценки функции, как правило, исследуют уровень гормонов – тиреотропного (ТТГ) и белково-связанного или свободного тетрайодтиронина (св.Т₄).

Значение рентгеновской компьютерной томографии при оценке структуры щитовидной железы хорошо известно. Кроме структурных изменений для визуальной и количественной оценки плотности визуализированных структур используется шкала ослабления рентгеновского излучения, получившая название шкалы Хаунсфилда. Единицей измерения плотности является Hounsfield units (HU). Следует отметить, что плотность в единицах HU – усредненное значение поглощения тканью рентгеновского излучения. При оценке сложной анатомо-гистологической структуры измерение ее рентгеновской плотности не всегда позволяет с точностью утверждать, какая ткань визуализируется. Исключением является щитовидная железа, которая при эутиреозе вследствие высокого содержания йода отличается от окружающих тканей (плотность 40–50 HU) высоким уровнем поглощения рентгеновских фотонов (плотность 85–140 HU) [1].

Также было доказано, что рентгеновская плотность щитовидной железы, определяемая при РКТ, зависит от концентрации интратиреоидного йода. Концентрацию интратиреоидного стабильного йода (КИСЙ) возможно рассчитать по формуле: $\text{КИСЙ (в мг/г)} = (\text{плотность в HU} - 65) / 104$ [2–4]. Важно отметить, что необходимость оценки показателя концентрации интратиреоидного стабильного йода, выражаемый в единицах Хаунсфилд (HU) или в единицах измерения концентрации – мкг/г для специалиста состоит в том, что этот показатель отражает наличие йодсодержащих тиреоидных гормонов непосредственно в коллоиде тиреоглобулина фолликулов ЩЖ. Снижение КИСЙ, сигнализирующее о неблагополучии в гормоногенезе, подтверждается другими методами диагностики, но значительно позже (иногда спустя 2 мес после выявленного снижения КИСЙ). Поэтому изменения КИСЙ можно выявить достаточно рано на этапе формирования нарушения функции железы (снижение уровня КИСЙ – нарушение функции депонирования йода), но для этого нужны соответствующие методы диагностики. При наличии нарушения функции щитовидной железы только показатель КИСЙ позволяет установить связь патогенеза этого нарушения с дефицитом или избытком йода. В настоящее время мало изучен вопрос о пределах колебаний показателя КИСЙ при эутиреозе, гипотиреозе, гипертиреозе и алгоритме применения показателя концентрации интратиреоидного стабильного

йода в комплексной диагностике заболеваний ЩЖ. Таким образом, возможности РКТ значительно шире, чем описание структурных изменений органа.

Существует два типа томографов: стандартные томографы, включая гибридные ОФЭКТ/РКТ – однофотонные эмиссионные компьютерные системы, совмещенные с рентгеновскими компьютерными системами. В этом случае интратиреоидный йод определяется по плотности в HU. И томографы с опцией оценки интратиреоидного йода в наиболее употребительных единицах измерения концентрации – мг/г или мкг/г (используются с 2016 г.).

Необходимо подчеркнуть, что РКТ позволяет визуализировать структуру ЩЖ с разрешением до 0,75 мм и определять плотность во всем органе или в отдельных участках (например, узловых образованиях).

Следует подчеркнуть, что в последние годы появились спиральные и многосрезовые рентгеновские компьютерные томографы, которые обеспечивают исследование с относительно невысоким временем его проведения (менее 10 мин) и низкой локальной лучевой нагрузкой (менее 1 мЗв на одно исследование), что даёт возможность обследовать широкий контингент лиц, включая детей и беременных женщин.

Также существует двухэнергетическая компьютерная томография (DECT), как разновидность многосрезовой компьютерной томографии, в которой применяются два спектра фотонов рентгеновского излучения. Низкоэнергетический – используется для визуализации мягких тканей, а высокоэнергетический – для диагностики состояния костей. При этом каждая трубка может функционировать при различных значениях спектрального излучения. По сравнению с обычной КТ она позволяет получать более точные и детализированные изображения, в том числе позволяет более точно определить метаболизм йода в щитовидной железе [5]. Производилась оценка корреляции между поглощением ¹²³I щитовидной железой, оцененным с помощью сцинтиграфии, и концентрацией йода, оцененной с помощью конвенциональной КТ и двухэнергетической КТ, у пациентов с болезнью Грейвса перед аблацией ¹³¹I. Наблюдалась только умеренная линейная корреляция между поглощением ¹²³I через 3 ч и значениями КТ щитовидной железы *in vivo*, в то время как концентрация йода, оцененная с помощью двухэнергетической КТ, показала лучшую отрицательную корреляцию с поглощением ¹²³I. Патологические изменения, такие как отечные изменения, могут способствовать занижению значений КТ, что частично объясняет более сильную корреляцию между поглощением йода и концентрацией йода, оцененной с помощью DECT, а не с помощью простой КТ. Измерение концентрации йода с помощью DECT может иметь потенциальную роль в оценке метаболизма йода у пациентов с гипертиреозом [5].

В организм йод попадает в виде неорганических соединений или в органической форме. В желудочно-кишечном тракте органический «носитель» йода подвергается гидролизу, и йод, связанный с аминокислотами (тирозином, гистидином и др.), поступает в кровь. Йод из крови в ионной форме захватывается клетками щитовидной железы. Захват йодида (I⁻) происходит посредством высокоэнергетического обменного процесса, известного как «тиреоидный насос», позволяющего эпителиальным клеткам фолликулов активно извлекать ионы йода из плазмы против электрохимического градиента. Это активный механизм транспорта, он зависит от аденозинтрифосфатазы, для проявления действия которой необходим определенный баланс калия и натрия [6]. И не все составляющие этого механизма на сегод-

няшний день известны. Считается, что перенос йодида через мембрану тиреоцита осуществляется специфическим, но пока не идентифицированным белком и является генетически детерминированным. После захвата йодида щитовидной железой происходит его окисление, связывание с тирозином, синтез тиреоидных гормонов и складирование (депонирование) их в тиреоглобулине коллоида.

Следует подчеркнуть, что щитовидная железа является единственным эндокринным органом, который имеет хранилище гормонов, вырабатывающихся в нем. Суммарное количество тиреоидных гормонов таково, что если полностью блокировать их биосинтез, оставив неизменной секрецию гормонов в кровь, то их запасов будет достаточно для поддержания эутиреоидного состояния в течение 50 дн. Надо отметить, что тиреоглобулин содержит в ковалентно связанном с тиреоидными гормонами виде 80 % всего йода щитовидной железы, и только 20 % йода находится в тиреоцитах в виде неорганических соединений. Поскольку тиреоидные гормоны содержатся в молекулах тиреоглобулина в связанном состоянии, потребность организма в них может быть удовлетворена лишь путём расщепления молекулы тиреоглобулина, что обуславливается влиянием активированных протеаз и пептидаз. В процессе гидролиза тиреоглобулина происходит высвобождение тиреоидных гормонов и поступление их в кровь [7]. Принято считать, что нормальная концентрация йода в плазме составляет 0,04–0,08 мкг/мл, а общее количество 1,2 мг.

Первые данные применения рентгеновской компьютерной томографии для визуализации ЩЖ были опубликованы B.S. Wolf et al в 1977 г. И как показали последующие исследования, возможности РКТ оказались значительно шире, чем описание структурных изменений органа. Именно способность щитовидной железы накапливать и концентрировать йод в паренхиме в течение длительного времени является основой для изучения связи между рентгеновской плотностью щитовидной железы и её гормонообразовательной функцией [8]. Imanishi Y. et al (2000) установили, что в щитовидной железе существует линейная корреляция между концентрацией йода и плотностью ЩЖ по РКТ. На этапе предоперационной подготовки авторы проводили РКТ щитовидной железы и сопоставляли полученные результаты с содержанием йода в срезах тканей щитовидной железы этой же зоны. Наклон линий регрессии был практически идентичен, а концентрация йода в тканях логарифмически коррелировала с соотношением площади фолликулов [9].

Таким образом, только РКТ по плотности железы в НУ или по КИСИ позволяет оценить нарушения в гормонообразовательной функции ЩЖ.

Большим достоинством РКТ является еще и то, что кроме определения средней концентрации йода, также возможно оценить объем щитовидной железы. С помощью этих данных возможно рассчитать общее содержание йода в щитовидной железе (общее содержание йода = средняя концентрация йода в щитовидной железе × объем щитовидной железы). Концентрация йода в щитовидной железе и общее содержание йода относительно стабильны. Таким образом, эта технология может использоваться в качестве оптимального метода для анализа йодного статуса организма [10].

Shao W. et al (2016) подготовили справочный материал для диагностики йододефицитного расстройства путем оценки нормального содержания йода в щитовидной железе с помощью DECT и расчета соотношения содержания йода в щитовидной железе и грудино-ключично-

сосцевидной мышце. На массиве в 226 пациентов были установлены средние значения плотности ($96,63 \pm 33,24$ НУ). Было показано, что РКТ можно использовать в диагностике йододефицитных состояний [11].

Среди методов структурной визуализации РКТ является единственной технологией, позволяющей кроме размеров, объема и структуры ЩЖ получить информацию об интратиреоидном йоде.

Существующие исследования, в которых авторы пытались установить линейную зависимость между уровнем гормонов и плотностью ЩЖ, продемонстрировали неоднозначные результаты. Так, Pandey V. et al (2016), изучавшие связь между показателем ТТГ (в сыворотке крови) у пациентов с тиреоидной патологией и плотностью ЩЖ, показали, что в группах как с низким, так и с высоким уровнем ТТГ отмечено значительное снижение рентгеновской плотности щитовидной железы, причем установлены положительная корреляция ($r = 0,4$) для субъектов с уровнем ТТГ менее 3,0 мкМЕ / мл и отрицательная корреляция ($r = -0,66$) для тех, у кого уровень ТТГ больше или равен 3,0 мкМЕ / мл [12]. Учитывая, что обследовались пациенты с диагностированной патологией щитовидной железы, становится понятно, что по механизму обратной связи пациенты с высоким уровнем ТТГ находились в состоянии гипотиреоза с низким содержанием в ЩЖ йода и сниженной гормонообразовательной активностью. А у пациентов с низким уровнем ТТГ и, соответственно гипертиреозом, низкая плотность ЩЖ объяснялась повышенным расходом йода. Но если искать связь «гормоны в сыворотке крови – плотность щитовидной железы», то и будут получены данные интересные для науки и объяснимые с позиции логики, но не имеющие большого значения для практического использования, поскольку интерпретация их будет затруднительна.

В работе [13] установлена корреляция между средней концентрацией йода в щитовидной железе, измеренной методом РКТ, объемом и общим содержанием йода с уровнем гормонов щитовидной железы в крови. В данном исследовании учитывалось, что сопутствующие нетиреоидные заболевания и пожилой возраст характеризуются снижением концентрации сывороточного общего трийодтиронина (TT_3), так как снижается скорость периферической трансформации из общего тироксина в трийодтиронин. Средняя концентрация йода в щитовидной железе положительно коррелировала как со свободным так и общим трийодтиронином, а общее содержание йода положительно коррелировало со свободным трийодтиронином (FT_3). Из чего можно сделать вывод, что средняя концентрация йода в щитовидной железе может в некоторой степени отражать уровень FT_3 и TT_3 в сыворотке. Поскольку йод является основным сырьем для синтеза тиреоидных гормонов, уменьшение запасов йода в щитовидной железе снижает способность щитовидной железы синтезировать и высвобождать FT_3 и TT_3 .

Был сделан вывод, что значения рентгеновской плотности щитовидной железы положительно коррелируют с концентрацией йода в щитовидной железе и общим содержанием йода. Они также коррелировали с FT_3 , но не коррелировали с TT_3 и ТТГ. Это может быть объяснено тем фактом, что измерение ткани щитовидной железы по значению НУ может лишь частично отражать содержание йода в щитовидной железе, и на него также может влиять плотность ткани щитовидной железы. Исследования показали, что ткань щитовидной железы при различной тиреоидной патологии имеет разную плотность при РКТ, и в большинстве случаев значения НУ ниже, чем плотность в норме [13].

Физиология щитовидной железы такова, что количество тиреоидных гормонов в тиреоглобулиновом депо, а, следовательно, интратиреоидного йода, находящегося в фенольном кольце этих гормонов, может изменяться в широких пределах (от 200 до 1200 мкг/г) без перехода в патологическое состояние, что связано с обеспеченностью йодом конкретного географического региона.

В регионах с низкой обеспеченностью йодом у лиц без диффузных заболеваний ЩЖ уровень гормоногенеза и тиреоидных гормонов в этом органе будет ниже. Как следствие, концентрация интратиреоидного йода в щитовидной железе в таких регионах будет ниже, чем в районах с высоким содержанием йода. Так в регионах с низким уровнем йодом (100–200 мкг в день), куда относятся страны Европы и Россия, уровень этого галогена в ЩЖ колеблется от 200 до 600 мкг/г. В странах с высоким поступлением йода (500–1000 мкг ежедневно в США, 1000–5000 мкг – в Японии) КИСЙ составляет 500–1500 мкг/г [11, 14–16].

Концентрация интратиреоидного йода в 200 мкг/г является нижней границей нормы гормоногенеза в ЩЖ и считается критической. Адекватный гормоногенез ещё возможен. Уровень интратиреоидного йода в 100 мкг/г и менее отражает невозможность адекватно синтезировать и выделять в кровь тиреоидные гормоны. Как правило, такая низкая концентрация может иметь место при первичном гипотиреозе или при диффузном токсическом зобе. Названный феномен объясняется тем, что при гипотиреозе вследствие поражения структуры ЩЖ (например, лимфоидной инфильтрацией, как это имеет место при аутоиммунном тиреоидите) из-за уменьшения числа функционирующих тиреоцитов и изменения их структуры (уменьшение коллоида, содержащего тиреоглобулин, в котором хранятся тиреоидные гормоны) резко снижается синтез гормонов ЩЖ. В свою очередь это отражается на интратиреоидном йоде, находящемся в фенольном кольце тиреоидных гормонов, содержание которого существенно уменьшается. При диффузном токсическом зобе с наличием тиреотоксикоза (при нормальном или сниженном уровне йода в окружающей среде) йодсодержащие гормоны ЩЖ из-за патологического процесса не удерживаются в тиреоглобулине коллоида, а ускоренно выделяются в кровь, чем и объясняется снижение уровня интратиреоидного йода. Следует подчеркнуть, что интратиреоидный гормоногенез может быть блокирован длительным пероральным приёмом тиреоидных гормонов (типа левотироксина и т.п.) или так называемыми антигипотиреоидными препаратами (типа мерказолила, тирозола) [17]. В этом случае КИСЙ также будет снижена.

Следует подчеркнуть, что в последние годы увеличилось потребление населением фармакологических количеств йода, который входит в состав неорганических или органических его соединений, часто применяемых в терапевтических или диагностических целях. Число таких веществ, содержащих различные количества йода, более 29. Нередко пациенты, принимая их, не всегда могут вспомнить их названия. Несмотря на существование высокоэффективного механизма адаптации ЩЖ, избыток йода может вызвать у восприимчивых лиц нарушение тиреоидной функции. Следовательно, при выявлении дисфункции щитовидной железы необходимо учитывать ятрогенные эффекты. Большинство из этих препаратов, по-видимому, вызывают аномалии щитовидной железы в нормальных или предрасположенных железах. В дисфункцию щитовидной железы вовлечено несколько механизмов, начиная от нарушения секреции тиреотропного гормо-

на и заканчивая механизмами, влияющими на транспорт и метаболизм гормона щитовидной железы. Наиболее используемыми препаратами являются амиодарон, за ним следуют литий, интерферон, бексаротен и сунитиниб.

Конечно, экзогенно поступающий йод и йодсодержащие препараты остаются на первом месте. В группе риска находятся пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы, особенно с нарушениями ритма, которые вынуждены принимать антиаритмические препараты, содержащие йодистые соединения. Фибрилляция предсердий (ФП) поражает более 30 млн чел. во всем мире, и ее распространенность и заболеваемость в глобальном масштабе растут [18]. ФП приводит к значительной заболеваемости и смертности, увеличивая риск инсульта, сердечной недостаточности и последующих госпитализаций [19]. Определение изменяемого состояния, факторы риска и потенциально обратимые причины имеют решающее значение для профилактики и лечения ФП. Манифестный гипертиреоз является признанным фактором риска для ФП, и измерение функции щитовидной железы рекомендуется при первоначальной оценке пациентов с ФП.

Наиболее опасным препаратом является амиодарон [20]. Амиодарон – высокоэффективный и хорошо зарекомендовавший себя антиаритмический препарат. Он может использоваться для лечения наджелудочковых и желудочковых тахикардий и имеет дополнительное преимущество в том, что он хорошо переносится пациентами с нарушенной систолической функцией левого желудочка с низкой частотой аритмических событий, таких как пунанты деформации. Однако из-за его заметного сродства к липидам он сильно концентрируется в тканях и связан с рядом побочных эффектов, включая дисфункцию щитовидной железы. Амиодарон может вызывать как гипотиреоз (гипотиреоз, вызванный амиодароном), так и, реже, гипертиреоз (тиреотоксикоз, вызванный амиодароном), и связан с высоким содержанием йода в молекуле, а также с несколькими уникальными внутренними свойствами амиодарона [21].

При йодоиндуцированных нарушениях функции ЩЖ (гипертиреоз или гипотиреоз) в Москве уровень интратиреоидного стабильного йода увеличен до 1119 мкг/г (КИСЙ) или 181 НУ (йодоиндуцированный гипотиреоз) и до 1122 мкг/г (КИСЙ) или 182 НУ (амиодароновый гипертиреоз) [1]. В этой связи надо отметить, что при выявлении нарушения функции ЩЖ эндокринологу важно иметь информацию о том, является такое нарушение йодоиндуцированным или нет, так как это обстоятельство кардинально влияет на прогноз и методику последующей терапии. По результатам определения концентрации в крови тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), тиреоидных гормонов (ТГ) и структурной визуализации с использованием ультразвукового исследования (УЗИ), широко используемым в настоящее время для диагностики нарушения функции ЩЖ, не представляется возможным ответить на вопрос, каков патогенез гипертиреоза в плане йодиндукции.

Исходя из вышесказанного, при нарушении функции ЩЖ, с целью дифференциальной диагностики йодиндукции всегда показана РКТ с измерением плотности ЩЖ в НУ, которая при йодоиндуцированном нарушении функции железы будет у верхней границы нормы (для Москвы 140) или выше этого значения. При нарушении функции ЩЖ не связанной с йодоиндукцией, всегда происходит снижение названных показателей интратиреоидного йода до 100–200 мкг/г (КИСЙ) или 70–85 НУ.

Подобное снижение показателей встречалось при эутиреозе, но высоких титрах антитиреоидных антител (вследствие начала цитолиза тиреоцитов из-за иммунной атаки), гипотиреозе (вследствие невозможности синтеза тиреоидных гормонов из-за чего уровень интратиреоидного йода падал), тиреотоксикозе (вследствие отсутствия фиксации йодосодержащих тиреоидных гормонов в коллоиде тиреоглобулина из-за иммунной атаки) [16]. Перечисленные патологические состояния чаще всего встречаются при аутоиммунных заболеваниях (АЗ). Хорошо известно, что по общей популяционной распространенности аутоиммунные заболевания ЩЖ занимают первое место в ряду другой аутоиммунной патологии человека. Падение уровня интратиреоидного стабильного йода (или плотности ЩЖ при РКТ), наряду с другими показателями АЗ (повышенный титр антитиреоидных антител в крови, данные ультразвукового исследования), по-видимому, может стать важным прогностическим признаком этой патологии, который заключается в том, что чем ниже критического значения (85 НУ) плотность ЩЖ, тем выше вероятность наличия гипотиреоза.

В работе [22] оценили количественные параметры щитовидной железы, полученные с помощью двухэнергетической компьютерной томографии, у пациентов с тиреоидитом Хашимото и без тиреоидной патологии. В группе с тиреоидитом Хашимото были значительно более низкие показатели концентрации йода и общего содержания йода, при этом более высокий объем нормальной доли щитовидной железы, чем в группе пациентов без тиреоидита. Пациенты с повышенной концентрацией антител к тиреоидной пероксидазе [ТРОАб] и антител к тиреоглобулину [ТгАб] имели более низкую концентрацию и содержание йода и более высокий объем нормальной доли щитовидной железы. Параметры щитовидной железы, полученные с помощью двухэнергетической компьютерной томографии, могут служить важным ориентиром для рентгенологов при прогнозировании статуса тиреоидита [22].

При АЗ, вследствие иммунной атаки тиреоцитов и изменения их структуры, происходит, как было показано выше, существенное снижение запасов тиреоидных гормонов, производящихся и хранящихся непосредственно в ЩЖ, в фенольном кольце которых находится 80 % йода железы. Это снижение запасов фиксируется снижением показателей КИСЙ или НУ при РКТ. Аутоиммунные заболевания имеют волнообразное течение, и в связи с высокоэффективным механизмом адаптации железы, даже при снижении КИСЙ или НУ (соответственно ниже 100 мкг/г или 70 НУ) у обследованных некоторое время (пока не наступит агрессивное прогрессирование заболевания) может оставаться эутиреоз [16]. При одномоментном существенном повреждении тиреоцитов, например, при радиоiodтерапии (или гамма-терапии) [23] и снижении вследствие этого уровня интратиреоидного йода во всей ЩЖ до 2 мг (или по нашим расчетам до 77 мкг/г для КИСЙ, либо до 73 НУ при РКТ) и менее, через 2–3 мес после радиоiodтерапии имеется вероятность, близкая к 90 %, развития гипотиреоза в следующие 4–5 мес. Низкие показатели уровня интратиреоидного йода при гипотиреозе, развивающимся вследствие радиоiodтерапии, предшествуют изменениям концентрации ТТГ и ТГ в крови на 2 мес.

Увеличение рентгеновской плотности щитовидной железы во всех случаях связано только с избыточным накоплением йода. Процессы фиброобразования в щитовидной железе наблюдаются в исходе острого или хронического воспаления и могут быть диффузными, но

«грубые» рубцы для железистой ткани не характерны. Замещение тиреоцитов клетками соединительной ткани скорее приводит к развитию атрофии ЩЖ. Однако значительное влияние на изменение плотности щитовидной железы может оказывать фиброзный тиреоидит (зоб Риделя), который встречается достаточно редко [24–26]. Следует подчеркнуть, что любое поражение ткани щитовидной железы отражается на функции тиреоцитов, которая снижается и, следовательно, снижается их способность складирования в тиреоглобулин йодосодержащих тиреоидных гормонов, вследствие чего падают показатели КИСЙ или плотности ЩЖ при РКТ.

При отсутствии патологии щитовидной железы и эутиреозе всегда необходимо иметь информацию о том, в каком регионе по потреблению йода (недостаточном, нормальном, избыточном) проживает пациент. Данные литературы [27, 28] свидетельствуют, что в регионах с низкой обеспеченностью йодом (100–200 мкг в день), к которым относятся страны Европы и Россия, уровень этого галогена в ЩЖ при эутиреозе колеблется от 200 до 600 мкг/г, т.е. в перерасчете на плотность ЩЖ в НУ – от 86 до 127. В странах с высоким поступлением йода (500–1000 мкг ежедневно в США, 1000–5000 мкг – в Японии) концентрация интратиреоидного йода составляет 500–1500 мкг/г, т.е. в перерасчете на плотность ЩЖ в НУ – от 117 до 221. Эти данные подтверждаются при использовании различных рентгеновских томографов в разные годы: ($M \pm \sigma$) 104 ± 10 единиц НУ в России, 2016 г. [1]; 122 ± 18 единиц НУ в Японии, 1994 г. [16]. Самый высокий уровень интратиреоидного стабильного йода у людей без заболеваний ЩЖ был выявлен в Китае [9], который составил для КИСЙ – 1639 мкг/г (мужчины) и 1424 мкг/г (женщины) т.е. в перерасчете на плотность ЩЖ в НУ соответственно – 235 и 213, что, по-видимому, связано с йодированием ирригационных вод в этой стране. Это обстоятельство увеличило содержание йода в окружающей среде.

Таким образом, у людей без заболеваний ЩЖ и эутиреозе в зависимости от обеспеченности йодом колебания уровня интратиреоидного стабильного йода составляют для КИСЙ (в мкг/г) от 200 до 1639 или в единицах НУ, по результатам РКТ – от 86 до 235. Следовательно, запас тиреоидных гормонов, производимых и хранящихся непосредственно в ЩЖ, в фенольном кольце которых находится 80 % йода железы, при эутиреозе подвержен значительным колебаниям. Так, если принять за 1 этот запас у людей в регионе с низкой обеспеченностью йода, то в регионе с высоким обеспечением этого галогена он будет равен 8. Это диктует необходимость для каждого региона, где планируется проводить исследования, иметь показатели колебаний уровня интратиреоидного стабильного йода в популяции, характерные для эутиреоза. На основании данных литературы определены колебания этих показателей для Москвы и Московской области, которые составили для КИСЙ 200–700 мкг/г, для НУ – 85–140 [1, 27, 28]. Данные результаты коррелируют с данными Kamiyo K [16], который приводит колебания в норме от 88 до 151 НУ (221–826 мкг/г для КИСЙ).

Описанное выше позволяет сделать заключение, что эндокринолог в Москве и Московской области, рекомендуя обследуемому йодную профилактику, должен ориентироваться на результаты определения плотности ЩЖ при РКТ. При наличии 140 единиц НУ у пациента (верхняя граница нормы) ему не показана йодная профилактика из-за риска развития йодоиндуцированной тиреопатии.

Закключение

Таким образом, рентгеновская компьютерная томография является единственной доступной технологией, позволяющей определять функцию щитовидной железы по рентгеновской плотности или, в последние годы при использовании специальных томографов, по концентрации интратиреоидного йода в абсолютных величинах (мг/г). Только использование РКТ позволяет оценивать

риск нарушения гормонообразовательной функции ЩЖ, диагностировать гипотиреотиреоз на ранних стадиях, при нарушении функции щитовидной железы устанавливать характер нарушения: йодиндуцированный или йоддефицитный. У лиц, проживающих в регионах с йодным дефицитом РКТ даёт возможность оценивать степень йодного дефицита и при проведении йодной профилактики контролировать её эффективность.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Томашевский И.О., Лучшев А.И., Орлова Ю.В. и др. Необходимость использования рентгеновской компьютерной томографии для оценки интратиреоидного гормонообразования при заболеваниях щитовидной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2016. Т.6. №2. С.340–341 [Tomashevskiy I.O., Luchshev A.I., Orlova Yu.V., et al. The Need to Use X-ray Computed Tomography to Assess Intrathyroid Hormone Formation in Thyroid Diseases. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki* = Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics. 2016;6;2:340–341 (In Russ.)].
2. Imanishi Y., Ehara N., Mori J., et al. Measurement of Thyroid Iodine by CT. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1991;15;2:287–290.
3. Meller J., Becker W. The Continuing Importance of Thyroid Scintigraphy in the Era of High-Resolution Ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29;2:S425–S438. doi: 10.1007/s00259-002-0811-8.
4. Chaudhary V., Bano S. Imaging of the Thyroid: Recent Advances. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16;3:371–376. doi: 10.4103/2230-8210.95674.
5. Binh D.D., Nakajima T., Otake H., Higuchi T., Tushima Y. Iodine Concentration Calculated by Dual-Energy Computed Tomography (DECT) as a Functional Parameter to Evaluate Thyroid Metabolism in Patients with Hyperthyroidism. *BMC Med Imaging*. 2017;17;1:43. doi: 10.1186/s12880-017-0216-6.
6. Mohácsik P., Zeöld A., Bianco A.C., Gereben B. Thyroid Hormone and the Neuroglia: Both Source and Target. *J Thyroid Res*. 2011;21:5718. doi: 10.4061/2011/215718.
7. Rousset B., Dupuy C., Miot F., Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. Ed. Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., et al. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. September 2, 2015.
8. Tomashevskiy I.O., Kurnikova I.A., Sargar R.V. The Use of X-ray Computed Tomography to Assess the Intrathyroidal Iodine Concentration and its Storage in the Thyroid Gland. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65;3:73–6.
9. Imanishi Y., Ehara N., Shinagawa T., et al. Correlation of CT Values, Iodine Concentration, and Histological Changes in the Thyroid. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24;2:322–326. doi: 10.1097/00004728-200003000-00026.
10. Li Z.T., Zhai R., Liu H.M., Wang M., Pan D.M. Iodine Concentration and Content Measured by Dual-Source Computed Tomography are Correlated to Thyroid Hormone Levels in Euthyroid Patients: a Cross-Sectional Study in China. *BMC Med Imaging*. 2020;20;1:10. doi: 10.1186/s12880-020-0411-8.
11. Shao W., Liu J., Liu D. Evaluation of Energy Spectrum CT for the Measurement of Thyroid Iodine Content. *BMC Med Imaging*. 2016;16;1:47. doi: 10.1186/s12880-016-0151-y.
12. Pandey V., Reis M., Zhou Y. Correlation Between Computed Tomography Density and Functional Status of the Thyroid Gland. *J Comput Assist Tomogr*. 2016;40;2:316–319. doi: 10.1097/RCT.0000000000000360.
13. Li Z.T., Zhai R., Liu H.M., Wang M., Pan D.M. Iodine Concentration and Content Measured by Dual-Source Computed Tomography are Correlated to Thyroid Hormone Levels in Euthyroid Patients: a Cross-Sectional Study in China. *BMC Med Imaging*. 2020;20;1:10. doi: 10.1186/s12880-020-0411-8.
14. Zhao W., Han C., Shi X., Xiong C., Sun J., Shan Z., Teng W. Prevalence of Goiter and Thyroid Nodules before and after Implementation of the Universal salt Iodization Program in Mainland China from 1985 to 2014: a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 Oct 14;9;10:e109549. doi: 10.1371/journal.pone.0109549.
15. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018. Т.14. №4. С. 192–205 [Troshina Ye.A., Senyushkina Ye.S., Terekhova M.A. The Role of Selenium in the Pathogenesis of Thyroid Diseases. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tiroidologiya* = Clinical and Experimental Thyroidology. 2018;14;4:192–205 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket10157.
16. Kamijo K. Clinical Studies on Thyroid CT Number in Chronic Thyroiditis. *Endocr J*. 1994;41;1:19–23. doi: 10.1507/endocrj.41.19.
17. Ning Y., Cheng Y.J., Liu L.J., et al. What is the Association of Hypothyroidism with Risks of Cardiovascular Events and Mortality? A Meta-Analysis of 55 Cohort Studies Involving 1,898,314 Participants. *BMC Med*. 2017;15;1:21. doi: 10.1186/s12916-017-0777-9.
18. Chugh S.S., Roth G.A., Gillum R.F., Mensah G.A. Global Burden of Atrial Fibrillation in Developed and Developing Nations. *Glob Heart*. 2014;9;1:113–119. doi: 10.1016/j.heart.2014.01.004.
19. Татарский Б.А., Попов С.В., Казеннова Н.В. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к антитромботической терапии // Российский кардиологический журнал. 2017. №7. С. 132–138 [Tatarskiy B.A., Popov S.V., Kazennova N.V. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Approaches to Antithrombotic Therapy. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2017;7:132–138 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-132-138.
20. Лебедева Е.А., Яблонская Ю.А., Булгакова С.В. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2017. Т.13. №2. С.31–38 [Lebedeva Ye.A., Yablonskaya Yu.A., Bulgakova S.V. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. Modern View on the Problem. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tiroidologiya* = Clinical and Experimental Thyroidology. 2017;13;2:31–38 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2017231-38.
21. Trohman R.G., Sharma P.S., McAninch E.A., Bianco A.C. Amiodarone and Thyroid Physiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29;5:285–295. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.005.
22. Geng D., Zhou Y., Su G.Y., et al. Influence of Sex, Age and Thyroid Function Indices on Dual-Energy Computed Tomography-Derived Quantitative Parameters of Thyroid in Patients with or without Hashimoto's Thyroiditis. *BMC Med Imaging*. 2023;23;1:25. doi: 10.1186/s12880-023-00983-x.
23. Ishibashi N., Maebayashi T., Aizawa T., Sakaguchi M., Okada M., Matsushita J. Computed Tomography Density Change in the Thyroid Gland before and after Radiation Therapy. *Anticancer Res*. 2018;38;1:417–421. doi: 10.21873/anticancer.12238.
24. Fatourechi M.M., Hay I.D., McIver B., Sebo T.J., Fatourechi V. Invasive Fibrous Thyroiditis (Riedel Thyroiditis): the Mayo Clinic Experience, 1976–2008. *Thyroid*. 2011;21;7:765–772. doi: 10.1089/thy.2010.0453.
25. Hennessey J.V. Clinical Review: Riedel's Thyroiditis: a Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96;10:3031–3041. doi: 10.1210/jc.2011-0617.
26. Majety P., Hennessey J.V. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. Ed. Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., et al. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. July 25, 2022.
27. Томашевский И.О., Колосков С.А., Митоян М.Р. и др. Рентгенофлуоресцентный анализ интратиреоидного стабильного йода в оценке функции щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. Т.52. №4. С.28–34 [Tomashevskiy I.O., Koloskov S.A., Mitoyan M.R., et al. X-ray Fluorescence Analysis of Intrathyroid Stable Iodine in the Assessment of Thyroid Function. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52;4:28–34 (In Russ.)].
28. Томашевский И.О., Кузовлёв О.П., Зарьков К.А. и др. Определение функции щитовидной железы по концентрации интратиреоидного йода // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. Т.52. №3. С.25–32 [Tomashevskiy I.O., Kuzovlov O.P., Zar'kov K.A. Determination of Thyroid Function by the Concentration of Intrathyroid Iodine. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52;3:25–32 (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: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

П.В. Сычев¹, Ю.Д. Удалов^{1,2}

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЧЕТЫРЕХ ЦИКЛОВ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ НА ОСНОВЕ РАДИЯ-223 ХЛОРИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ

¹ Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии ФМБА России, Дмитровград² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Петр Владимирович Сычев, e-mail: sychevpetr@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка эффективности и безопасности радионуклидной терапии с отечественным радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе радия-223 хлорида у пациентов с метастазами в кости в сравнении с оригинальным препаратом.

Материал и методы: В период с 2022 по 2023 гг. проведено исследование, включившее 36 пациентов с диагнозом метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы при отсутствии висцеральных метастазов, которым выполнены планарная остеосцинтиграфия в режиме всего тела и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA. У всех пациентов, включенных в исследование, был подтвержден факт метастатического поражения скелета и отсутствие висцеральных метастазов данными диагностических исследований перед включением в исследование. Эффективность оценивалась сравнением данных планарной остеосцинтиграфии и ПЭТ/КТ перед началом лечения и после 4-го цикла, а также оценкой болевого синдрома. Путем оценки гематологической токсичности в динамике до и после каждого цикла контролировалась безопасность лекарственного препарата. В исследовательской группе 22 пациента (84,6 %), а в контрольной группе 14 пациентов (93,3 %) получили по 4 цикла лечения. Летальный исход констатирован в исследовательской группе у 3 чел. (11,5 %), в контрольной – у 1 больного (6,7 %) с диагнозом COVID-19. Общее состояние пациентов на момент проведения четвертого цикла лечения было удовлетворительным, побочные эффекты в виде покраснения в месте введения лекарственного препарата, тошнота и рвота отсутствовали.

Результаты: Отмечалось отклонение от нижних границ нормы в исследовательской группе по уровню гемоглобина у 9 пациентов (35 %), в контрольной группе у 6 пациентов (40 %), по уровню нейтрофилов – у 1 пациента в исследовательской группе (3,8 %), по уровню тромбоцитов – у 6 пациентов в исследовательской группе (23 %) и у 5 пациентов в контрольной группе (33,3 %), по уровню лимфоцитов – у 6 пациентов в исследовательской группе (23 %), что связано с основным заболеванием. Минимальные значения показателей не требовали коррекции.

Выводы: Первые результаты радионуклидной терапии отечественным препаратом на основе радия-223 хлорида сопоставимы с оригинальным препаратом.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРПРЖ), метастазы в кости, радионуклидная терапия, радий-223 хлоридом, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография

Для цитирования: Сычев П.В., Удалов Ю.Д. Результаты оценки четырех циклов радионуклидной терапии отечественным радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе радия-223 хлорида для лечения метастазов в кости // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 113–118. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-113-118

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-113-118

P.V. Sychev¹, Yu.D. Udaltov^{1,2}

Results of Evaluation of Four Cycles of Radionuclide Therapy with a Domestic Radiopharmaceutical Based on Radium-223 Chloride for the Treatment of Bone Metastases

¹ Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Petr Vladimirovich Sychev, e-mail: sychevpetr@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: The evaluation of the efficacy and safety of a domestic radiopharmaceutical drug based on Radium-223 chloride in patients with bone metastases in comparison with the original drug.

Material and methods: In the period from 2022 to 2023, a study was conducted that included 36 patients diagnosed with metastatic castration-resistant prostate cancer in the absence of visceral metastases, who underwent planar osteoscintigraphy in the whole body mode and PET/CT with ¹⁸F-PSMA. In all patients included in the study, the fact of metastatic skeletal lesions and the absence of visceral metastases were confirmed by diagnostic studies before inclusion in the study. The effectiveness was assessed by comparing the data of planar osteoscintigraphy and PET/CT before the start of treatment and after cycle 4, as well as by assessing the pain syndrome. The safety of the drug was monitored by assessing hematological toxicity in dynamics before and after each cycle. In the study group, 22 patients (84.6 %), and in the control group, 14 patients (93.3 %) received 4 cycles of treatment. The fatal outcome was found in the research group in 3 people (11.5 %), in the control group in 1 patient (6.7 %) with a diagnosis of COVID-19. The general condition of the patients at the time of the fourth treatment cycle was satisfactory, there were no side effects in the form of redness at the injection site, nausea and vomiting.

Results: There was a deviation from the lower limits of normal in the study group in terms of hemoglobin level in 9 patients (35 %), in the control group in 6 patients (40 %), in neutrophil levels in 1 patient in the study group (3.8 %), in platelet level in 6 patients in the study group (23 %), in 5 patients in the control group (33.3 %), in the level of lymphocytes in 6 patients in the study group (23 %), which is associated with the underlying disease. The minimum values of the indicators did not require correction.

Conclusions: The first results of therapy with a domestic drug based on radium-223 chloride are comparable with the original drug.

Keywords: castration-resistant prostate cancer (CRPC), bone metastases, radionuclide therapy, radium-223 chloride, single-photon emission computed tomography, positron emission tomography

For citation: Sychev PV, Udalov YuD. Results of Evaluation of Four Cycles of Radionuclide Therapy with a Domestic Radiopharmaceutical Based on Radium-223 Chloride for the Treatment of Bone Metastases. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):113–118. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-113-118

Введение

Кастратионно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами имеет крайне неблагоприятный прогноз, характеризуется снижением общей выживаемости (ОВ) и качества жизни пациентов. Смерть от рака предстательной железы (РПЖ) обычно является результатом метастатического КРРПЖ (МКРРПЖ). Исторически медиана выживаемости мужчин с МКРРПЖ составляла менее двух лет [1]. Лечение болевых ощущений в костях у пациентов с РПЖ традиционно включает использование анальгетиков, гормональной терапии, химиотерапии, бисфосфонатов, дистанционной лучевой терапии и радионуклидной терапии с РФЛП, излучающих бета-частицы. Тем не менее, несмотря на это, многие пациенты продолжают испытывать постоянные болевые ощущения, даже при применении мощных опиоидных анальгетиков [2–3]. В этой связи, приобретает актуальность поиск альтернативных подходов к лечению костных метастазов в целях улучшения качества жизни пациентов и снижения нежелательных побочных эффектов.

Альфа-излучающие радиофармацевтические препараты предлагают инновационный метод лечения, обеспечивающий местное облучение на коротких расстояниях (менее 100 мкм) с высокой линейной передачей энергии (high-LET). Это способствует формированию локализованных зон интенсивного облучения, эффективно вызывающих двухцепочечные разрывы ДНК в раковых клетках и ограничивающих проникновение радиации в окружающие здоровые ткани, в отличие от РФЛП, испускающих бета-частицы. Особое внимание заслуживает радия хлорид [^{223}Ra], обладающий высокой специфичностью к костной ткани. Этот препарат продемонстрировал свои противоопухолевые свойства в экспериментальных моделях скелетных метастазов клеток рака молочной железы человека, что открывает перспективы для его применения в клинической практике [4, 5].

Радия хлорид [^{223}Ra] – целенаправленный альфа-излучатель, который избирательно связывается с участками повышенного метаболизма костной ткани в костных метастазах и излучает альфа-частицы высокой энергии с коротким треком (<100 мкм). Имитируя кальций, радий-223 встраивается во вновь образованную костную строму, особенно в микроокружении остеобластических или склеротических метастазов, образуя комплексы с костным минералом гидроксиапатитом. Высокоэнергетическое альфа-излучение в основном вызывает двухцепочечные разрывы ДНК, приводя к мощному и локализованному цитотоксическому эффекту в целевых областях. Опираясь на данные зарубежных клинических исследований, можно сделать вывод о том, что радия хлорид [^{223}Ra] – первый радиофармацевтический препарат, обладающий такой низкой гематологической токсичностью.

Цель: Оценка эффективности и безопасности отечественного радиофармацевтического лекарственного препарата на основе радия-223 хлорида у пациентов с метастазами в кости в сравнении с импортным оригинальным препаратом.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 36 пациентов. Все пациенты были случайным образом распределены в две группы. Исследовательская группа включила 22 чел., которые получили 4 цикла радионуклидной терапии разработанным отечественным радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе радия-223 хлорида. В контрольную группу вошли 14 пациентов, которые получили оригинальный РФЛП.

Исследовательскую группу составили более возрастные пациенты. По стадированию онкологического процесса и прогностическим группам получилось сопоставимое распределение. Продолжительность всего курса лечения для большинства пациентов составила 24 нед (4 нед этапа скрининга, не менее 16 нед периода лечения с кратностью 1 инъекция в 4 нед и 4 нед этапа последующего наблюдения).

Перед включением в исследование и через 4 цикла лечения пациентам было выполнено комплексное инструментально-диагностическое обследование, включающее остеосцинтиграфию (ОСГ) и ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA, общий и биохимический анализы крови перед каждым введением, на 3, 4 и 14-е сут после введения. Пациентам, включенным в исследование, было предложено ведение дневника самонаблюдения с последующим анализом полученных результатов врачом-радиологом.

Эффективность лечения отечественным препаратом оценивалась в сравнении с импортным аналогом по степени подавления болевого синдрома, снижению потребления анальгетиков, гематологической токсичности и результатам диагностических исследований.

Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Для оценки показателей провели оценку NPAR TESTS (непараметрические критерии для двух независимых выборок).

Результаты

На момент начала исследования в исследовательской группе 7 пациентов (27 %) не отмечали болевого синдрома, 15 пациентов (59 %) оценивали болевой синдром на 1–3 балла, 2 (7 %) пациентов – на 4–6 баллов и 2 (7 %) пациентов – на 7–9 баллов по шкале ВАШ. Из них обезболивающую терапию не получали 19 пациентов (73,1 %), сильнодействующую обезболивающую терапию получали 3 пациентов (11,5 %), 4 пациента принимали НПВС.

В контрольной группе 9 пациентов (59 %) не отмечали болевого синдрома, 4 пациента (27 %) оценивали болевой синдром на 1–3 балла, 1 пациент (7 %) – на 4–6 и

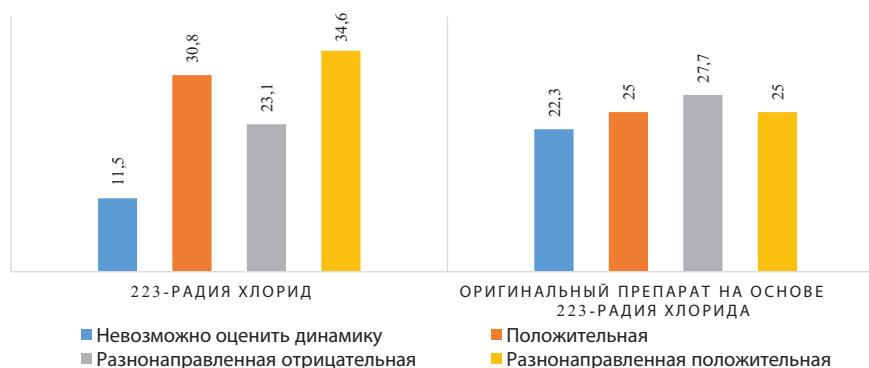


Рис. 1. Данные остеосцинтиграфии исследовательской (слева) и контрольной (справа) групп после проведения 4 циклов РНТ
Fig. 1. Bone scintigraphy data of the research (left) and control (right) groups after 4 cycles of RNT

1 пациент (7 %) – на 7–9 по шкале ВАШ. Из них обезболивающую терапию не получали 11 пациентов (73,3 %), сильнодействующую обезболивающую терапию получал 1 пациент (6,7 %), 3 пациента (20,0 %) принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

В исследовательской группе 22 пациента (84,6 %), а в контрольной группе 14 пациентов (93,3 %) получили 4 цикла лечения. Летальный исход констатирован в исследовательской группе у 3 чел. (11,5 %), в контрольной у 1-го больного (6,7 %) с диагнозом COVID-19.

Общее состояние пациентов на момент проведения четвертого цикла было удовлетворительным, побочные эффекты в виде покраснения в месте введения лекарственных препаратов, тошнота и рвота отсутствовали.

На рис. 1 представлены данные остеосцинтиграфии двух групп пациентов в сравнении после 4-го цикла РНТ.

После 4 циклов у 9 пациентов (34,6 %) в исследовательской группе отмечалась разнонаправленная положительная динамика метаболического процесса в костной ткани. Визуально на рис. 2 отмечается снижение метаболической активности в более чем 50 % ранее определяемых очагах.



Рис. 2. Разнонаправленная положительная динамика по результатам сцинтиграфии. Исследование до начала РНТ (слева) и исследование после 4 циклов РНТ (справа)

Fig. 2. Multidirectional positive dynamics of the scintigraphy picture. A study before the start of RNT (left) and a study after 4 cycles of RNT (right)

У 6 чел. (23,1 %) выявлена разнонаправленная отрицательная динамика, продемонстрированная на остеосцинтиграфическом изображении одного из пациентов (рис. 3).

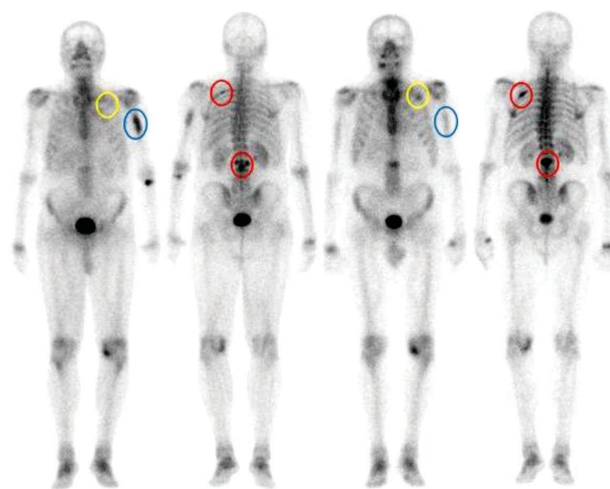


Рис. 3. Разнонаправленная отрицательная динамика по результатам сцинтиграфии. Исследование до начала РНТ (слева) и исследование после 4 циклов РНТ (справа)

Fig. 3. Multidirectional negative dynamics of the scintigraphy picture. A study before the start of RNT (left) and a study after 4 cycles of RNT (right)

Визуально на рис. 3 отмечается незначительное снижение метаболической активности в ранее определяемых очагах (синим цветом), в некоторых очагах метаболическая активность увеличилась (красным цветом), появился «свежий» очаг в проекции переднего отдела 2 ребра слева (желтым цветом).

У 8 чел. (30,8 %) присутствовала положительная динамика метаболического процесса в костной ткани (рис. 4). Визуально отмечается снижение метаболической активности по всем ранее определяемым очагам.

Практически во всех метаболически активных очагах, определяемых при остеосцинтиграфии, при сопоставлении КТ-данных, полученных во время исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA на фоне лечения, вне зависимости от динамики метаболической активности, отмечалось нарастание склерозирования. На рис. 5 отражено снижение метаболической активности по данным остеосцинтиграфии.

Повышение метаболической активности при склерозировании на фоне терапии представлено на рис. 6.

В исследовательской группе после 4 циклов радионуклидной терапии по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA у 7 пациентов (27 %) отмечалась разнонаправленная положительная динамика. У 8 чел. (30,8 %) выявлена разнонаправленная отрицательная динамика. У 5 чел. (19,2 %) выявлена отрицательная динамика. У 3 чел. (11,5 %) присутствовала положительная динамика.

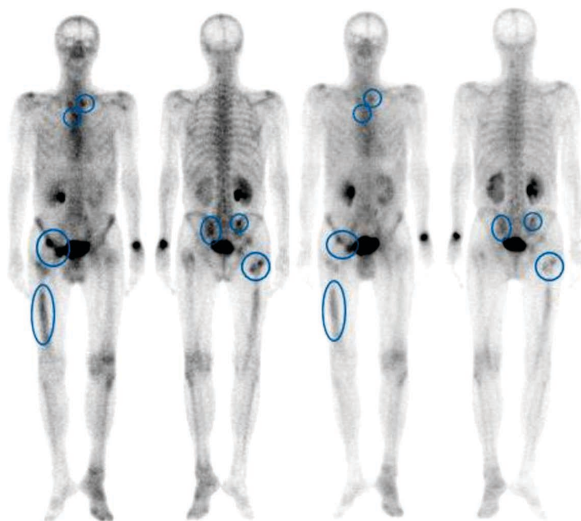


Рис. 4. Положительная динамика по результатам скинтиграфии
Fig. 4. Positive dynamics of the scintigraphy picture

В контрольной группе после 4 циклов радионуклидной терапии оригинальным препаратом на основе ^{223}Ra хлорида по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -PSMA у 5 пациентов (33,3 %) отмечалась разнонаправленная положительная динамика. У 5 чел. (33,3 %) выявлена разнонаправленная отрицательная динамика. У 2 чел. (13,3 %) выявлена отрицательная динамика. У 2 чел. (13,3 %) присутствовала положительная динамика.

Оценка гематологической токсичности осуществлялась путем анализа гемоглобина, тромбоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, забор общего анализа

крови проводился перед каждым циклом введения РФЛП. Перед первым циклом лечения анализ средних показателей крови в исследовательской и контрольной группах не выходил за пределы допустимых значений. Отмечалось отклонение от нижних границ нормы в исследовательской группе по уровню гемоглобина у 9 пациентов (35 %), в контрольной группе – у 6 пациентов (40 %), по уровню нейтрофилов у 1 пациента в исследовательской группе (3,8 %), по уровню тромбоцитов – у 6 пациентов в исследовательской группе (23 %) и у 5 пациентов в контрольной группе (33,3 %), по уровню лимфоцитов – у 6 пациентов в исследовательской группе (23 %), что связано с основным заболеванием. Минимальные значения показателей не требовали коррекции. Дополнительно оценивался уровень щелочной фосфатазы, как одного из ферментных опухолевых маркеров костных метастазов при раке предстательной железы. Превышение максимального нормального значения уровня щелочной фосфатазы отмечалось в исследовательской группе у 8 пациентов (31 %), отклонение составляло 146 % от верхней границы нормы, в контрольной группе у 5 пациентов (33,3 %), отклонение составляло 106 % от верхней границы нормы.

По результатам четырех циклов терапии средние показатели крови по-прежнему остались в пределах допустимых значений (табл. 1).

Отклонение от нижних границ нормы на 4-ом цикле лечения отмечалось в исследовательской группе по уровню гемоглобина у 11 пациентов (50 %), в контрольной группе – у 5 пациентов (36 %), у 9 из них в исследовательской группе и у 5 в контрольной группе отмечалась анемия легкой степени тяжести, у 2 пациентов в исследовательской группе отмечалась анемия средней

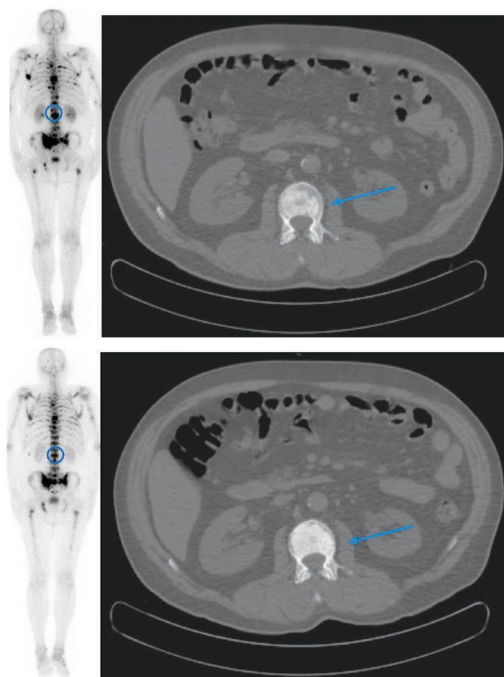


Рис. 5. Визуальное снижение метаболической активности в очаге в проекции L2 позвонка по данным ОСГ до лечения (слева сверху) и ОСГ после 4 циклов РНТ (слева снизу). Склерозирование по данным КТ в том же очаге до терапии (справа сверху) и после 4 циклов РНТ (справа снизу)

Fig. 5. Visual decrease in metabolic activity in the lesion in the projection of the L2 vertebra according to OSG before treatment (top left) and OSG after 4 cycles of RNT (bottom left). Sclerosis according to CT data in the same lesion before therapy (top right) and after 4 cycles of RNT (bottom right)

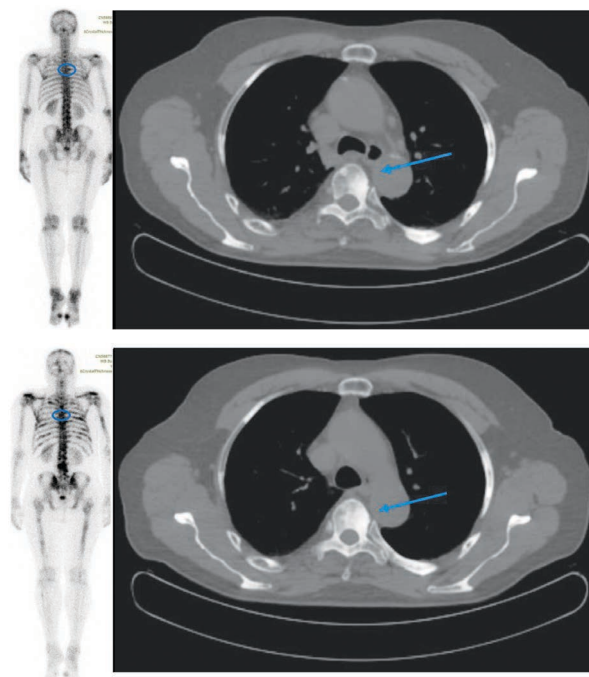


Рис. 6. Визуальное повышение метаболической активности в очаге в проекции Th4 позвонка по данным ОСГ (эффект «вспышки») до лечения (слева сверху) и ОСГ после 4 циклов РНТ (слева снизу). Склерозирование по данным КТ в том же очаге до терапии (справа сверху) и после 4 циклов РНТ (справа снизу)

Fig. 6. Visual increase in metabolic activity in the lesion in the projection of the Th4 vertebra according to OSG (the “flash” effect) before treatment (top left) and OSG after 4 cycles of RNT (bottom left). Sclerosis according to CT data in the same lesion before therapy (top right) and after 4 cycles of RNT (bottom right)

Таблица 1

Гематологические показатели для двух независимых выборок
Hematological levels for two independent samples

Исследовательская группа (разработанный препарат на основе ^{223}Ra хлорида)								
Показатель	N	Среднее	Среднекв. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
						25	50-я (медиана)	75-я
Гемоглобин Hb4	22	114,64	17,778	75	137	105,00	119,50	126,25
Нейтрофилы Neut4	22	3,064	1,1337	1,4	5,1	2,250	2,850	3,725
Тромбоциты PLT4	22	227,82	62,497	137	373	173,25	220,50	265,00
Лимфоциты Lymph4	22	1,127	0,3844	0,4	1,9	0,875	1,100	1,225
Щелочная фосфатаза Alp4	22	104,94	78,047	43	314	53,65	66,85	128,70
Контрольная группа (оригинальный препарат на основе ^{223}Ra хлорида)								
Гемоглобин Hb4	14	118,50	15,001	87	137	105,00	122,50	130,75
Нейтрофилы Neut4	14	3,407	1,0557	1,9	4,9	2,450	3,200	4,450
Тромбоциты PLT4	14	209,21	68,618	110	345	154,75	205,00	255,75
Лимфоциты Lymph4	14	1,869	1,7305	0,5	7,2	1,075	1,250	1,800
Щелочная фосфатаза Alp4	14	96,14	60,047	5	216	61,53	82,50	136,25

степени тяжести, что потребовало коррекции показателей гемоглобина. По уровню нейтрофилов показатели не выходили за минимальные значения нормы в обеих группах. По уровню тромбоцитов у 6 пациентов в исследовательской группе (27 %) и у 5 пациентов в контрольной группе (36 %) отмечалась тромбоцитопения легкой степени тяжести. По уровню лимфоцитов у 6 пациентов в исследовательской группе (27 %) и у 2 пациентов в контрольной группе (14,3 %) отмечалась относительная лимфопения.

По средним значениям показателей крови в обеих группах также не отмечалось значительного отклонения от первого до четвертого цикла (рис. 7).

Следует отметить, что средний уровень щелочной фосфатазы к 4-му циклу снизился на 25 % в исследовательской и на 30 % в контрольной группе.

Превышение максимального нормального значения уровня щелочной фосфатазы на 4-ом цикле отмечалось в исследовательской группе у 4 пациентов (18 %), в контрольной группе – у 3 пациентов (21,4 %) (рис. 8).

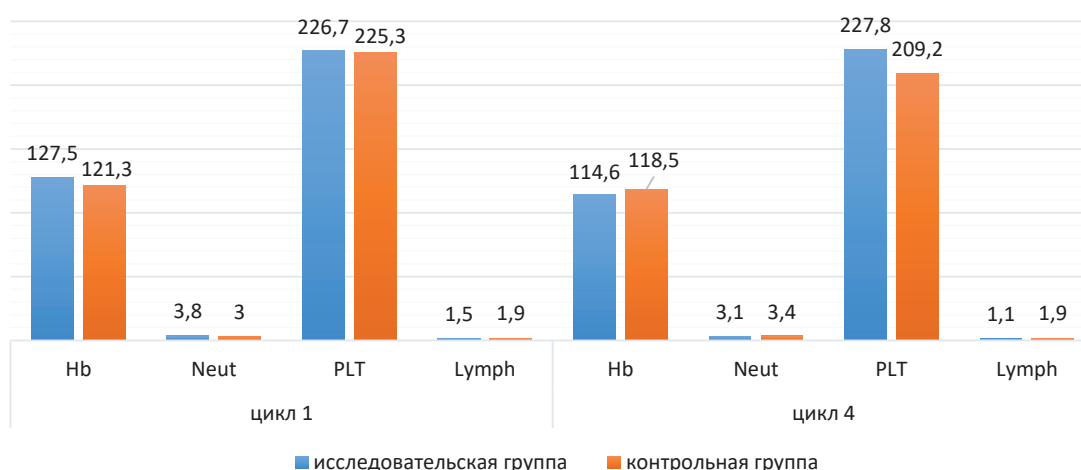


Рис. 7. Разница значений средних показателей крови между 1-ым и 4-ым циклами в исследовательской и контрольной группах
 Fig. 7. Difference in average blood counts between cycles 1 and 4 in the study and control groups

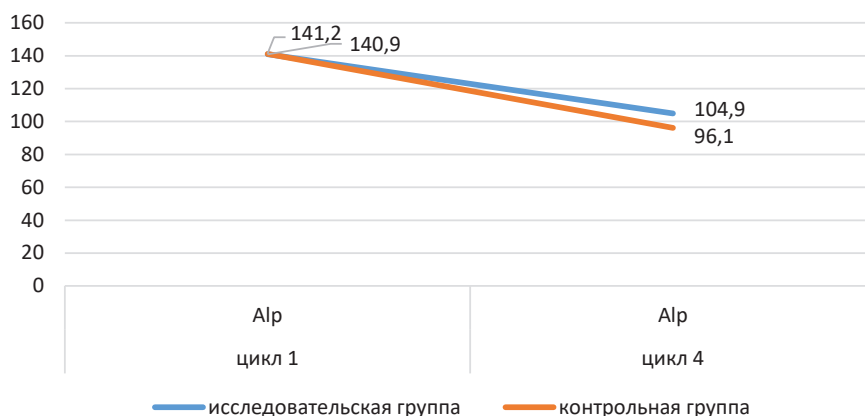


Рис. 8. Динамика снижения уровня щелочной фосфатазы между 1-ым и 4-ым циклами в исследовательской и контрольной группах
 Fig. 8. Dynamics of decrease in alkaline phosphatase levels between cycles 1 and 4 in the study and control groups

Таким образом, на момент проведения контрольных обследований после 4-ого цикла радионуклидной терапии радия-223 хлоридом статистически значимых различий не выявлено. Не отмечено явных нежелательных явлений у пациентов обеих групп. Все гематологические отклонения купировались самостоятельно и не требовали коррекции.

Заключение

Разработанный отечественный радиофармацевтический лекарственный препарат уже после 4 циклов радионуклидной терапии не имеет статистически значимых различий по эффективности и по безопасности в сравнении с оригинальным препаратом. Это позволяет его использовать в клинической практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Lowrance W.T., Murad M.H., Oh W.K., Jarrard D.F., Resnick M.J., Cookson M.S. Castration-Resistant Prostate Cancer. AUA Guideline Amendment. J Urol. 2018 Dec;200;6:1264-1272. doi: 10.1016/j.juro.2018.07.090. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30086276.
2. Yau V., Chow E., Davis L., et al. Pain Management in Cancer Patients with Bone Metastases Remains a Challenge. J Pain Symptom Manage. 2004;27:1-3.
3. Sartor O. Radiopharmaceutical and Chemotherapy Combinations in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: a New Beginning? J Clin Oncol. 2009;27:2417-2418.
4. Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R., et al. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the Alpha-Emitter 223Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities. Clin Cancer Res. 2006;12:6250s-6257s.
5. Henriksen G., Bristol K., Bruland O.S., et al. Significant Antitumor Effect from Bone-Seeking, Alpha-Particle-Emitting (223)Ra Demonstrated in an Experimental Skeletal Metastases Model. Cancer Res. 2002;62:3120-3125.
6. Saad F., Carles J., Gillessen S., Heidenreich A., Heinrich D., Gratt J., Lévy J., Miller K., Nilsson S., Petrenciuc O., Tucci M., Wirth M., Federhofer J., O'Sullivan J.M. Radium-223 International Early Access Program Investigators. Radium-223 and Concomitant Therapies in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: an International, Early Access, Open-Label, Single-Arm Phase 3b trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17;9:1306-16. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
7. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fosså S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johannessen D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzén L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland O.S., Sartor O. ALSYMPCA Investigators. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369;3:213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
8. Shore N., Higano C.S., George D.J., et al. Concurrent or Layered Treatment with Radium-223 and Enzalutamide or Abiraterone/Prednisone: Real-World Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Prostate Cancer Prostatic. 2020;23:680-688. doi: 10.1038/s41391-020-0236-0.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.12.2024. Принята к публикации: 25.01.2025.

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: 20.12.2024. Accepted for publication: 25.01.2025.

В.А. Манукова, И.П. Асланиди, О.В. Мухортова,
М.В. Метелкина, И.В. Екаева, А.С. Румянцев, А.В. Сильченко

ОДНОДНЕВНАЯ МЕТОДИКА ПЭТ/КТ С ДВУМЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Вероника Алексеевна Манукова, e-mail: mmmvvvaa@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить влияние однодневной методики ПЭТ/КТ с двумя радиофармпрепаратами – ^{11}C -метионином (^{11}C -MET) и 2- ^{18}F фтор-2-дезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) – на их физиологическое распределение у больных множественной миеломой (ММ).

Материал и методы: В исследовании проанализированы 60 ПЭТ/КТ-изображений у 40 пациентов с множественной миеломой: в первой группе ($n = 20$) 20 исследований с ^{11}C -MET и 20 исследований с ^{18}F -ФДГ, всего 40 исследований; во второй группе ($n = 20$) 20 исследований с ^{18}F -ФДГ. Полученные изображения оценивали визуально и количественно.

Результаты: Сравнительный анализ физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в двух группах больных – с последовательным выполнением ПЭТ/КТ с ^{11}C -MET и ^{18}F -ФДГ при использовании однодневной методики и с выполнением ПЭТ/КТ только с ^{18}F -ФДГ – не выявил статистически значимых различий у больных ММ. В двух группах проведен расчет показателей физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в паренхиме правой доли печени, в восходящем отделе аорты и в головке поджелудочной железы – SUL_{max} и SUL_{mean} . Средние значения SUL_{max} печени составили: в первой группе – $2,37 \pm 0,36$, во второй группе – $2,46 \pm 0,40$, $p = 0,1$. Средние значения SUL_{mean} печени составили: в первой группе – $1,74 \pm 0,23$, во второй группе – $1,60 \pm 0,54$, $p = 0,13$. Средние значения SUL_{max} аорты составили: в первой группе – $1,42 \pm 0,25$, во второй группе – $1,51 \pm 0,37$, $p = 0,11$. Средние значения SUL_{mean} аорты составили: в первой группе – $1,09 \pm 0,20$, во второй группе – $1,15 \pm 0,26$, $p = 0,12$. Средние значения SUL_{max} в головке поджелудочной железы составили: в первой группе – $1,43 \pm 0,26$, во второй группе – $1,59 \pm 0,36$, $p = 0,08$. Средние значения SUL_{mean} в головке поджелудочной железы составили: в первой группе – $1,15 \pm 0,23$, во второй группе – $1,16 \pm 0,23$, $p = 0,43$.

Выводы: Однодневная методика выполнения ПЭТ/КТ с последовательным введением двух РФЛП – ^{11}C -метионина и ^{18}F -ФДГ – не влияет на фармакокинетику ^{18}F -ФДГ и может использоваться у пациентов ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, однодневная методика ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФДГ, ^{11}C -MET, физиологическое накопление

Для цитирования: Манукова В.А., Асланиди И.П., Мухортова О.В., Метелкина М.В., Екаева И.В., Румянцев А.С., Сильченко А.В. Однодневная методика ПЭТ/КТ с двумя радиофармпрепаратами у больных множественной миеломой // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 119–125. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-119-125

V.A. Manukova, I.P. Aslanidis, O.V. Mukhortova,
M.V. Metelkina, I.V. Ekaeva, A.S. Rumyantsev, A.V. Silchenko

^{11}C -Methionine and ^{18}F -Fluorodeoxyglucose PET/CT in Multiple Myeloma Patients – One-Day Investigation

A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Contact person: V.A. Manukova, e-mail: mmmvvvaa@mail.ru

ABSTRACT

Background: To evaluate the impact of PET/CT with ^{11}C -Methionine (MET) and ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) on physiological distribution of FDG in patients with multiple myeloma (MM).

Material and methods: 40 patients with a history of MM were included in the analysis, 60 PET/CT exams were conducted: in the 1st group – 20 doubled PET/CT (MET PET/CT followed by FDG PET/CT); in the 2nd group – 20 FDG PET/CT.

Results: Comparative analysis of the physiological accumulation of FDG in two groups of patients with MM – one group passed one day ^{11}C -MET PET/CT followed by ^{18}F -FDG PET/CT and another group passed standard ^{18}F -FDG PET/CT – revealed no statistically significant difference. SUL_{max} and SUL_{mean} was calculated in the right lobe of the liver, in the ascending aorta and in the head of the pancreas. The mean values of liver SUL_{max} were: in the first group – 2.37 ± 0.36 , in the second group – 2.46 ± 0.40 , $p = 0.1$. The mean values of aortic SUL_{max} were: in the first group – 1.42 ± 0.25 , in the second group – 1.51 ± 0.37 , $p = 0.11$. The mean SUL_{max} values in the pancreatic head were: in the first group – 1.43 ± 0.26 , in the second group – 1.59 ± 0.36 , $p = 0.08$.

Conclusion: A one-day MET and FDG PET/CT does not affect the pharmacokinetics of FDG and can be used in MM patients.

Keywords: multiple myeloma, PET/CT, ^{11}C -Methionine, ^{18}F -Fluorodeoxyglucose, one-day investigation

For citation: Manukova VA, Aslanidis IP, Mukhortova OV, Metelkina MV, Ekaeva IV, Rumyantsev AS, Silchenko AV. ^{11}C -Methionine and ^{18}F -Fluorodeoxyglucose PET/CT in Multiple Myeloma Patients – One-Day Investigation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):119–125. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-119-125

Введение

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), является гибридным диагностическим методом, позволяющим оценить как анатомические изменения, так и метаболические процессы. Традиционно ПЭТ/КТ применяется в онкологии, кардиологии и неврологии [1, 2]. Спектр радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), используемых для ПЭТ/КТ, в настоящее время достаточно широк. Каждый из РФЛП характеризуется специфической фармакокинетикой, отражающей определенные метаболические пути, рецепторный статус, перфузию и т.д. Использование различных РФЛП позволяет более точно оценить особенности патологического процесса, необходимые для диагностики заболевания, контроля эффективности проводимой терапии и своевременной коррекции её у резистентных пациентов.

Множественная миелома (ММ) – злокачественное заболевание, характеризующееся пролиферацией клона плазматических клеток, происходящих из β -клеток костного мозга. Это вторая по частоте встречаемости гематологическая опухоль у взрослых и самая распространенная форма онкологического заболевания с первичным поражением скелета [3]. Одной из основных характеристик ММ является её клиническая и биологическая гетерогенность, что может являться одной из причин диагностических ошибок.

ПЭТ/КТ у пациентов с ММ традиционно выполняется с 2-[^{18}F]фтор-2-дезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Для опухолевых клеток характерен повышенный гликолиз (эффект Варбурга) за счет увеличения на их поверхности белков транспортеров (в первую очередь GLUT-1), высокой активности митохондриально-связанной гексокиназы, ответственной за стимуляцию гликолиза, и низкой активности глюкозо-6-фосфатазы, которая снижает скорость расщепления глюкозо-6-фосфата. Все вышеуказанные процессы обеспечивают патологическое накопление ^{18}F -ФДГ в опухолевых клетках [4].

Однако совершенно очевидно, что ^{18}F -ФДГ имеет невысокую диагностическую точность у больных ММ как при оценке распространенности опухолевого процесса, так и при оценке эффективности лечения. Одна из наиболее частых причин ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ при ММ связана с генетически обусловленным снижением активности гексокиназы, которая встречается примерно у 10–15 % пациентов [5].

В литературе ведется дискуссия о выборе РФЛП, обеспечивающего более высокие диагностические показатели при ММ. Одним из таких препаратов является метионин, меченый ^{11}C (^{11}C -МЕТ), повторяющий в организме физиологический путь нерадиоактивного метионина. Метионин – это аминокислота, уровень которой в плазматических клетках повышен за счет включения в состав вновь синтезированных иммуноглобулинов, а также взаимодействия с легкими цепями иммуноглобулинов [6, 7]. В исследовании Isoda A. et al показано, что измененные плазматические клетки экспрессируют транспортер аминокислот L-типа 1, что способствует патологическому накоплению метионина опухолевыми клетками. Также авторы выявили, что уровень экспрессии указанного транспортера коррелирует со степенью пролиферации и биологической активности ММ [8].

В отдельных исследованиях проведена сравнительная оценка диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -МЕТ, которая подтвердила более высокую точность ^{11}C -МЕТ [8, 9]. В указанных работах каждому больному ПЭТ/КТ выполнялась с двумя РФЛП после-

довательно в различные дни, в большинстве случаев, с интервалом от двух дней до трех недель.

В ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ) разработана однодневная методика проведения ПЭТ/КТ с последовательным использованием двух РФЛП – ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ. Стандартный технологический процесс ПЭТ-центра ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ подразумевает ежедневное использование от двух до трех РФЛП. Обследование пациентов с ММ планируются в дни, когда выполняются исследования с ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ, таким образом, последовательное выполнение одному больному ПЭТ/КТ с двумя РФЛП не влияет на технологический процесс ПЭТ-центра.

Однодневная методика выполнения ПЭТ/КТ с двумя РФЛП имеет ряд преимуществ: исключает необходимость повторного визита пациентов в ПЭТ-центр, что важно при выраженном болевом синдроме, исключает повторную подготовку к исследованию, связанную с голоданием, что имеет значение при наличии сопутствующих хронических заболеваний. Также применение однодневной методики позволяет сократить сроки обследования больных и своевременно начать лечение. С другой стороны, выполнение исследований с двумя РФЛП за один день увеличивает продолжительность пребывания пациента в ПЭТ-центре и может негативно отразиться на состоянии больных с болевым синдромом или, например, при наличии сопутствующего сахарного диабета.

Цель

Изучить физиологическое распределение ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ при однодневной методике проведения ПЭТ/КТ с двумя РФЛП у больных ММ.

Материал и методы

В исследование было включено 40 пациентов с ММ в процессе лечения, обследованных в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, из них 16 мужчин и 24 женщины. Средний возраст составил $58,6 \pm 4,2$ лет (от 37 до 84).

Пациенты были разделены на две группы: в первой группе больным в один день последовательно выполнялось ПЭТ/КТ с двумя РФЛП – ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ ($n = 20$), во второй группе ПЭТ/КТ выполнялось с одним РФЛП – ^{18}F -ФДГ ($n = 20$).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на выполнение ПЭТ/КТ.

Наработка радионуклидов ^{11}C и ^{18}F осуществлялась в радиохимической лаборатории ПЭТ-центра в день исследования на циклотроне RDS-111 (СТИ, США). Затем осуществлялся синтез РФЛП: ^{11}C -МЕТ – методом метилирования, ^{18}F -ФДГ – методом нуклеофильного радиофторирования фтором-18 соответствующего предшественника по методу Хамахера. После завершения синтеза в лаборатории осуществлялся контроль качества изготовленных РФЛП, включающий оценку основных параметров: подлинность по радионуклиду и действующему веществу, радиохимическую чистоту, стерильность, апиrogenность и т.д.

В обеих группах подготовка к исследованию включала предшествующее шестичасовое голодание.

В первой группе больных ($n = 20$), обследованных с двумя РФЛП, исследование проводилось в два этапа. Первый этап включал выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ,

который вводился внутривенно активностью 450–550 МБк (5,5–6,5 МБк/кг). Через 20 минут после введения выполнялось сканирование в режиме обследования всего тела от макушки до средней трети бедра, при необходимости применялся расширенный протокол с включением нижних конечностей, либо КТ проводилась с введением йодсодержащего контрастного препарата. По окончании первого этапа исследования начиналась подготовка к проведению второго этапа – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, которая продолжалась 60–70 мин. Подготовка пациента включала релаксацию – минимальную двигательную активность, пероральную гидратацию – 1000–1200 мл рентгеноконтрастного препарата (3 % раствора Омнипака) или такого же объема воды. Через 60–70 мин после начала гидратации выполнялось внутривенное введение ^{18}F -ФДГ активностью 175–350 МБк (3–4 МБк/кг). Непосредственно перед введением РФЛП проводилось измерение уровня глюкозы в крови. Среднее значение глюкозы в крови в первой группе составило $4,8 \pm 0,6$ ммоль/л; во второй группе составило $5,2 \pm 0,7$. Для улучшения качества ПЭТ-изображений (соотношения очаг/фон), ускорения выведения ^{18}F -ФДГ мочевыделительной системой и снижения лучевой нагрузки на пациента одновременно с ^{18}F -ФДГ внутривенно вводилось 20–40 мг лазикса. Гидратация завершалась через 20–30 мин после введения РФЛП. Сканирование начиналось через 90 мин после инъекции ^{18}F -ФДГ, т.е. через 10 периодов полураспада ^{11}C -МЕТ после его введения на первом этапе обследования. Схема однодневного протокола ПЭТ/КТ с двумя РФЛП представлена на рис. 1.

Во второй группе больных ($n = 20$), обследованных только с ^{18}F -ФДГ – ПЭТ/КТ выполнялось по стандартному для онкологических больных протоколу, который со-

ответствовал второму этапу вышеописанного протокола первой группы пациентов. Схема протокола ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ представлена на рис. 2.

Всем больным ($n = 40$) исследования проводились на гибридных ПЭТ/КТ-сканерах: Biograph-64 True Point или mCT фирмы Siemens (Германия), состоящих из 64-срезового спирального рентгеновского компьютерного томографа и высокоскоростного позитронно-эмиссионного томографа. Ежедневно перед началом сканирования осуществлялась проверка технического состояния ПЭТ/КТ сканеров, состоящая из двух этапов: первого – контроля состояния КТ-гантри – проведение теста Checkup и второго – контроля состояния ПЭТ-гантри – проведение теста Daily Check. Успешное завершение данных процедур свидетельствовало о стабильной работе сканера и гарантировало качество получаемых диагностических изображений.

При исследовании последовательно выполнялись КТ- и ПЭТ-сканирование. КТ-сканирование проводилось в низкодозном режиме (120 кВ, 70–120 мА, FOV 700 мм, с толщиной среза 5,0 мм и перекрытием срезов 2,0 мм); ПЭТ-сканирование проводилось в каудокраниальном направлении по три минуты на каждое положение стола сканера. Реконструкция ПЭТ-данных осуществлялась по итерационному алгоритму OSEM (2 итерации и 14 подмножеств), при обработке ПЭТ-данных коррекция поглощения осуществлялась по данным КТ. Реконструкция КТ-данных проводилась с толщиной 3 мм в мягкотканном (Kernel B30f medium smooth), легочном (Kernel B70f very sharp) и костном (Kernel B70f very sharp) режимах. Совмещение реконструкций данных ПЭТ и КТ (fusion) осуществлялось автоматически.

У 3 из 40 обследуемых для исключения сопутствующей патологии стандартный протокол ПЭТ/КТ был рас-

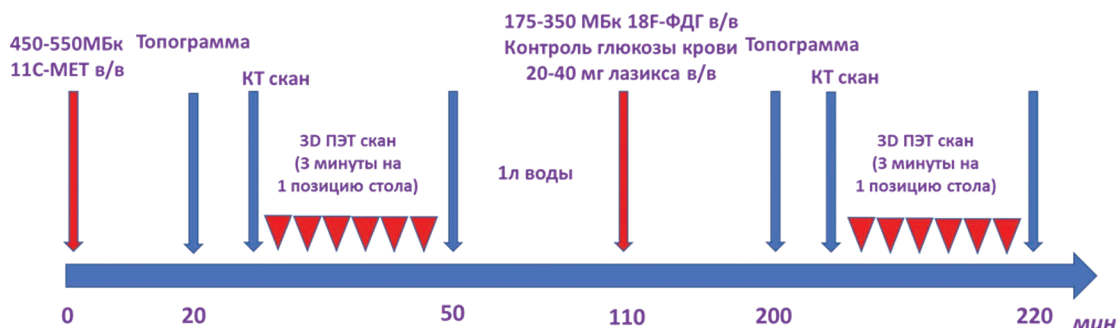


Рис. 1. Однодневная методика ПЭТ/КТ с двумя РФЛП (^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ) в режиме обследования всего тела

Fig. 1. ^{11}C -MET and ^{18}F -FDG PET/CT whole body in one-day investigation

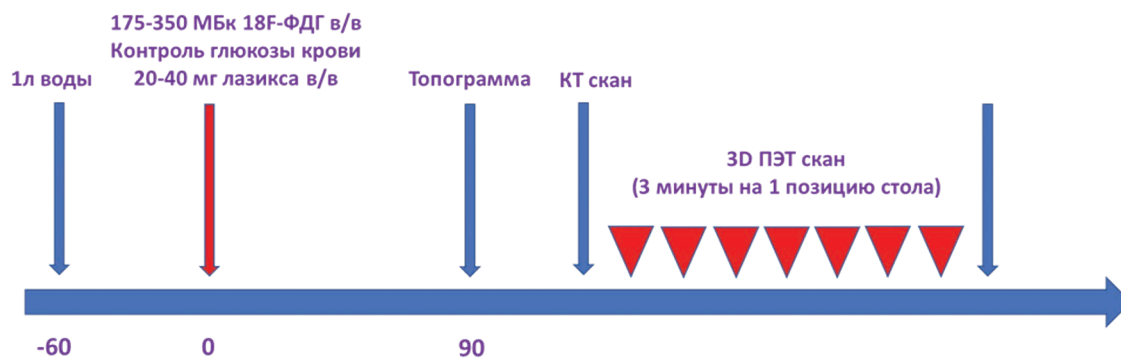


Рис. 2. Методика ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в режиме обследования всего тела

Fig. 2. ^{18}F -FDG PET/CT whole body

ширен – КТ сканирование проводилось с внутривенным введением йодсодержащего контрастного препарата. Решение о выполнении КТ с контрастным усилением принималось врачом ПЭТ-центра, проводившим исследование, после сбора анамнеза и изучения медицинской документации пациента.

У 2 из 40 обследуемых стандартный протокол исследования также был расширен с включением в зону сканирования нижних конечностей.

Лучевая нагрузка на пациента при выполнении ПЭТ/КТ складывалась из лучевой нагрузки при выполнении КТ и лучевой нагрузки при выполнении ПЭТ. В первой группе больных лучевая нагрузка рассчитывалась как сумма эффективных доз, полученных при выполнении КТ и ПЭТ с ^{11}C -MET и при выполнении КТ и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Во второй группе больных лучевая нагрузка рассчитывалась как сумма эффективных доз при выполнении КТ и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Эффективные дозы у пациентов первой группы больных находились в диапазоне от 15,7 до 40,6 мЗв (в среднем $28,5 \pm 13,1$), во второй группе – от 11,3 до 29,9 мЗв (в среднем $17,4 \pm 8,8$). Указанные значения не превышали референсные лучевые нагрузки на пациентов при выполнении диагностических исследований.

Обработка результатов ПЭТ/КТ-исследований проводилась с применением коммерческого программного обеспечения syngo.via (Siemens).

Оценка полученных ПЭТ/КТ-изображений осуществлялась с использованием двух методов: визуального и количественного.

Визуальная оценка ПЭТ-, КТ- и совмещенных изображений проводилась в трех проекциях (корональной, трансаксиальной и сагиттальной), а также по виртуальному трехмерному изображению. Первоначально для улучшения качества диагностических ПЭТ-изображений проводилась отсечка тканевого фона. При достижении оптимальных для исследователя визуальных критериев оценивалось физиологическое распределение препаратов в органах и тканях.

Для количественного анализа изображений регистрировались время введения РФЛП и введенная активность, которая рассчитывалась как разница между измеренными на дозкалибраторе уровнями активности в шприце до и после введения РФЛП.

Количественный анализ ПЭТ-изображений применялся для сравнения физиологического накопления ^{18}F -ФДГ у пациентов двух анализируемых групп: в первой группе ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выполнялась через 10 периодов полураспада ^{11}C -MET, вводимого на первом этапе обследования, а во второй, как указывалось выше, ПЭТ/КТ выполнялась только с ^{18}F -ФДГ. Литературные данные свидетельствуют, что наиболее стабильное физиологическое накопление ^{18}F -ФДГ определяется в паренхиме правой доли печени и пуле крови в аорте [10, 11]. В настоящем исследовании при проведении полуколичественной оценки анализировались области интереса сферической формы с физиологическим накоплением ^{18}F -ФДГ: в паренхиме правой доли печени около 5 см в диаметре и в пуле крови на уровне восходящего отдела аорты около 1,5 см в диаметре. Учитывая, что максимальное физиологическое накопление ^{11}C -MET определяется в головке поджелудочной железы, дополнительно оценивалось физиологическое накопление ^{18}F -ФДГ в головке поджелудочной железы в области интереса сферической формы диаметром около 1,5 см.

Для количественного анализа в ПЭТ/КТ-диагностике большинство исследователей используют показатель SUV (Standard uptake value) – стандартизированное зна-

чение накопления РФЛП в выбранной зоне интереса, нормализованное к общей массе тела [12, 13]. Показатель рассчитывается автоматически по формуле:

$$SUV = \frac{A_1}{[A_0 / M]} \quad (1)$$

где: A_1 – концентрация активности в выбранной области интереса (МБк/кг); A_0 – введенная активность (МБк); M – масса тела (кг).

Известно, что величина SUV вариабельна и зависит от многих факторов, основные из которых – техническое состояние сканера, подготовка пациента к исследованию, протокол исследования, параметры реконструкции изображения, а также вес пациента. Установлено, что у больных с избыточной массой тела значения SUV могут быть завышены т.к. накопление различных РФЛП в жире минимально [13]. Поэтому в настоящее время наиболее стабильным и точным показателем количественной оценки считается показатель SUL – значение SUV с поправкой на мышечную (безжировую) массу тела (lean body mass – lbm). Показатель SUL позволяет учитывать изменения массы тела пациента, что важно при выполнении повторных ПЭТ/КТ исследований для оценки эффективности лечения. Существуют различные способы измерения lbm. Наиболее часто lbm рассчитывается по эмпирическим формулам с использованием роста и массы тела [14]. В настоящем исследовании расчет показателя SUL производился автоматически с использованием фильтра Janma.

Статистический анализ проводился с использованием программы Microsoft Excel версии 2406 (сборка 17726.20160) с расчетом t-критерия Стьюдента. При оценке результатов анализа статистически достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Проанализированы 60 ПЭТ/КТ-изображений у 40 пациентов с множественной миеломой: в первой группе ($n = 20$) 20 исследований с ^{11}C -MET и 20 исследований с ^{18}F -ФДГ, всего 40 исследований; во второй группе ($n = 20$) 20 исследований с ^{18}F -ФДГ.

При визуальной оценке физиологическое накопление ^{18}F -ФДГ определялось в головном мозге, лимфоидной ткани ротоглотки, миокарде, почках, мочевом пузыре, по ходу желудочно-кишечного тракта; физиологическое накопление ^{11}C -MET – в ротоглотке, слюнных и слезных железах, желудке, печени, поджелудочной железе, кишечнике, мочевом пузыре (рис. 3). Анализ патологических очагов накопления РФЛП не являлся целью настоящего исследования.

На ПЭТ-изображениях в обеих группах больных ($n = 60$) определялось стандартное физиологическое распределение ^{11}C -MET и ^{18}F -ФДГ; различий в физиологическом распределении ^{18}F -ФДГ у больных первой и второй групп не выявлено (рис. 4).

Следующим этапом в обеих группах больных был проведен расчет количественных показателей $SUL_{\max}$ и SUL_{mean} физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в паренхиме правой доли печени, в восходящем отделе аорты и в головке поджелудочной железы, которые представлены в табл. 1 и рис. 5.

Средние значения $SUL_{\max}$ печени составили: в первой группе – $2,37 \pm 0,36$, во второй группе – $2,46 \pm 0,40$, $p = 0,1$. Средние значения SUL_{mean} печени составили: в первой группе – $1,74 \pm 0,23$, во второй группе – $1,60 \pm 0,54$, $p = 0,13$ (табл. 1, рис. 5). Таким образом, достовер-

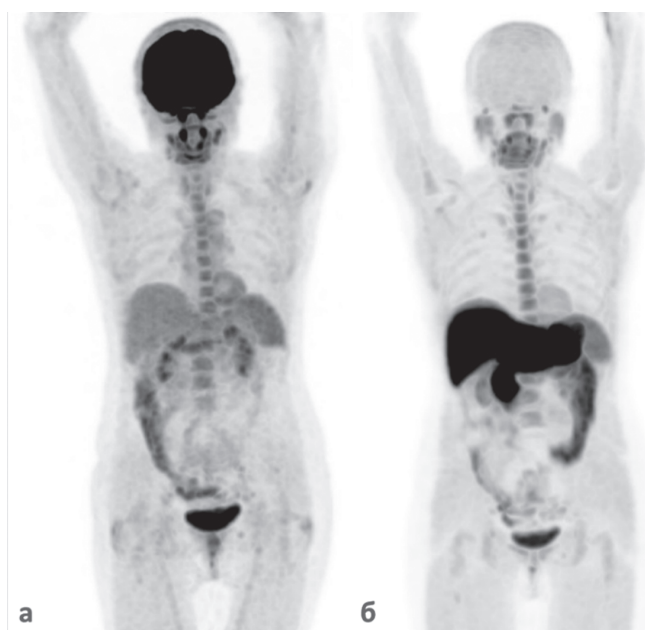


Рис. 3. Физиологическое распределение ^{18}F -ФДГ (а) и ^{11}C -МЕТ (б)
Fig. 3. Physiological distribution of ^{18}F -FDG (a) and ^{11}C -MET (б)

Таблица 1

Значения SUL_{max} и SUL_{mean} в печени, аорте и головке поджелудочной железы при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в первой и второй группах больных ($n = 40$)

SUL_{max} and SUL_{mean} values in the liver, aorta and pancreatic head on ^{18}F -FDG PET/CT in the first and second groups of patients ($n = 40$)

Средние значения в группе		I группа ($n = 20$)	II группа ($n = 20$)
SUL печени	max	$2,37 \pm 0,36$	$2,46 \pm 0,40$
	mean	$1,74 \pm 0,23$	$1,60 \pm 0,54$
SUL аорты	max	$1,42 \pm 0,25$	$1,51 \pm 0,37$
	mean	$1,09 \pm 0,20$	$1,15 \pm 0,26$
SUL поджелудочной железы	max	$1,43 \pm 0,26$	$1,59 \pm 0,36$
	mean	$1,15 \pm 0,23$	$1,16 \pm 0,23$

Примечание: SUL – Standard uptake value, стандартизированное значение накопления РФЛП в выбранной зоне интереса

ных различий в физиологическом накоплении ^{18}F -ФДГ в паренхиме печени у больных первой и второй групп выявлено не было.

Средние значения SUL_{max} аорты составили: в первой группе – $1,42 \pm 0,25$, во второй группе – $1,51 \pm 0,37$, $p = 0,11$. Средние значения SUL_{mean} аорты составили: в первой группе – $1,09 \pm 0,20$, во второй группе – $1,15 \pm 0,26$, $p = 0,12$ (табл. 1, рис. 6). Таким образом, достоверных различий в физиологическом накоплении ^{18}F -ФДГ в пуле крови грудного отдела аорты у больных первой и второй групп выявлено не было.

Средние значения SUL_{max} в головке поджелудочной железы составили: в первой группе – $1,43 \pm 0,26$, во второй группе – $1,59 \pm 0,36$, $p = 0,08$. Средние значения SUL_{mean} в головке поджелудочной железы составили: в первой группе – $1,15 \pm 0,23$, во второй группе – $1,16 \pm 0,23$, $p = 0,43$. (табл. 1, рис. 7). Таким образом, достоверных различий в физиологическом накоплении ^{18}F -ФДГ в головке поджелудочной железы у больных первой и второй групп выявлено не было.

Таким образом, при визуальной и количественной оценке физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в двух группах больных ММ – с последовательным выполнением ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ по однодневной методике и с выполнением ПЭТ/КТ только с ^{18}F -ФДГ – статистически значимых различий выявлено не было.

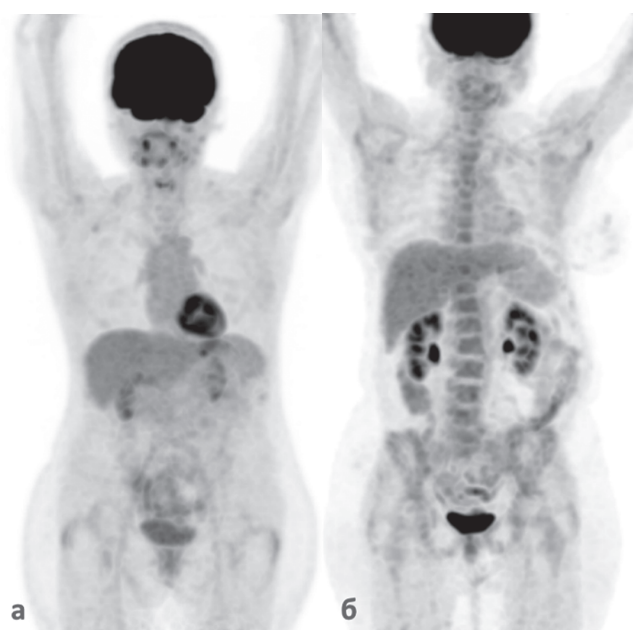


Рис. 4. Физиологическое распределение ^{18}F -ФДГ у больных первой (а) и второй (б) групп

Fig. 4. Physiological distribution of ^{18}F -FDG in patients of the first (a) and second (б) groups

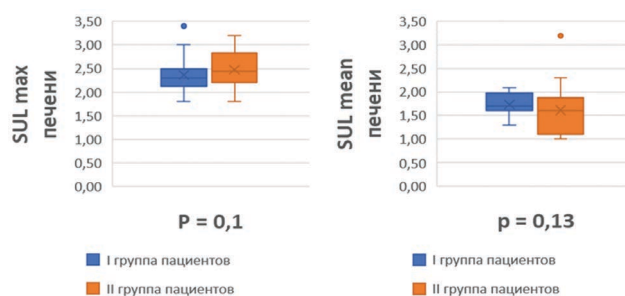


Рис. 5. Сравнение SUL_{max} и SUL_{mean} печени у пациентов двух групп: первой – с последовательным выполнением ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ и второй – с выполнением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

Fig. 5. Comparison of liver SUL_{max} and SUL_{mean} in two groups: the first group ^{11}C -MET and ^{18}F -FDG PET/CT, and the second ^{18}F -FDG PET/CT

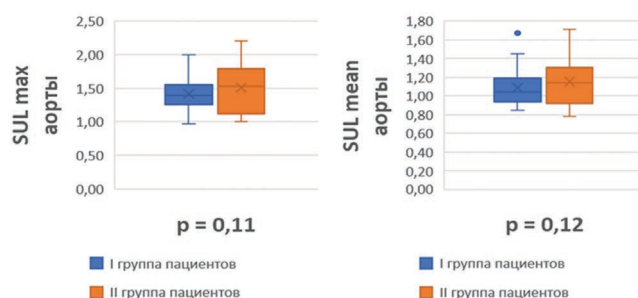


Рис. 6. Сравнение SUL_{max} и SUL_{mean} в пуле крови грудного отдела аорты у пациентов двух групп: первой – с последовательным выполнением ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ и второй – с выполнением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

Fig. 6. Comparison of SUL_{max} and SUL_{mean} in the thoracic aortic blood pool in two groups: the first ^{11}C -MET and ^{18}F -FDG PET/CT, and the second ^{18}F -FDG PET/CT

Обсуждение

Результаты немногочисленных исследований, по сравнительному анализу ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ и с ^{18}F -ФДГ у больных ММ показали преимущества использова-

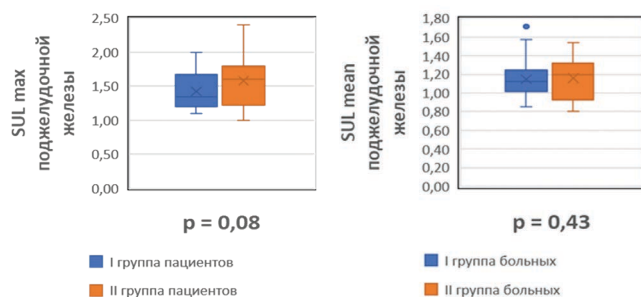


Рис. 7. Сравнение SUL_{max} и SUL_{mean} в головке поджелудочной железы у пациентов двух групп: первой – с последовательным выполнением ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ и второй – с выполнением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

Fig. 7. Comparison of SUL_{max} and SUL_{mean} in the head of the pancreas in two groups of patients: the first ^{11}C -MET and ^{18}F -FDG PET/CT, and the second ^{18}F -FDG PET/CT

ния ^{11}C -МЕТ [9, 15]. Тем не менее, в настоящее время ряд объективных причин – отсутствие возможности синтеза ^{11}C -МЕТ в большинстве ПЭТ-центров, отсутствие стандартизированных критериев оценки ПЭТ/КТ-изображения с ^{11}C -МЕТ и т.д. – ограничивают широкое использование данного РФЛП. С другой стороны, многие исследователи доказали, что результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных ММ имеют важное прогностическое значение [16, 17]. Таким образом, выполнение ПЭТ/КТ с каждым из РФЛП имеет свои преимущества, которые необходимо учитывать при использовании метода в клинической практике.

В исследованиях по сравнению точности двух РФЛП, ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ выполняли в различные временные промежутки с интервалом от 3 дней до 3 недель [18, 19], что могло внести погрешность в полученные результаты, в частности при обследовании пациентов, находящихся в процессе лечения.

В ПЭТ-центре НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ с 2016 г. обследования пациентов с ММ проводятся с двумя РФЛП по разработанной однодневной методике с последовательным введением ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ. Как указывалось выше, однодневная методика имеет ряд преимуществ для пациентов, особенно старшей возрастной группы. Однократный визит в диагностическое отделение и, соответственно, однократная подготовка к исследованию, подразумевающая 6-часовое голодание, являются важными факторами для пациентов с наличием сопутствующих заболеваний. С другой стороны, однодневная методика удлинит время нахождения пациента в отделении почти вдвое (с 2 до 3,6 ч) и может тяжело переноситься больными, особенно с выраженным болевым синдромом. Однако следует заметить, что после предварительного обсуждения с пациентами и их сопровождающими возможностей проведения исследований, предпочтение отдавалось одно-

дневной методике выполнения ПЭТ/КТ с двумя РФЛП. В анализируемой группе больных ухудшения их состояния после проведения ПЭТ/КТ по разработанной однодневной методике выявлено не было.

ПЭТ-центр оснащен циклотронно-радиохимическим комплексом и ПЭТ/КТ сканерами, что позволяет ежедневно синтезировать и проводить исследования с двумя-тремя РФЛП. Четкое предварительное планирование очередности выполнения различных методик также позволяет сократить время нахождения пациента в диагностическом отделении.

При выполнении однодневной методики ПЭТ/КТ с двумя РФЛП необходимо соблюдение следующих условий: ^{11}C -МЕТ, как РФЛП с более коротким периодом полураспада ($T_{1/2} = 20$ мин), вводится пациенту первым; ^{18}F -ФДГ ($T_{1/2} = 110$ мин) вводится вторым не ранее, чем через 9–10 периодов полураспада ^{11}C -МЕТ. Соблюдение этих условий позволяет получать качественные диагностические изображения, что было подтверждено оценкой физиологического распределения ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ у больных ММ.

В анализируемой группе большинству больных ПЭТ/КТ выполнялось в стандартном объеме – от макушки до средней трети бедра. В зависимости от клинических задач объем обследования расширялся с включением нижних конечностей или проведения КТ с введением йодсодержащих контрастных препаратов.

В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и российских исследователей у больных ММ для оценки костной системы КТ выполняется в низкодозовом режиме [20, 21], что позволяет получить полноценную диагностическую информацию без увеличения лучевой нагрузки на пациента. Следует отметить, что у многих больных ММ заболевание протекает с поражением почек, что может ограничивать применение КТ с введением йодсодержащих контрастных препаратов. В настоящем исследовании ПЭТ/КТ с контрастным усилением выполнялась для уточнения сопутствующей патологии у 8 % больных (3 из 40 пациентов), не имеющих признаков почечной недостаточности и с нормальными значениями креатинина крови.

Заключение

Сравнительный анализ физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в двух группах больных ММ не выявил статистически значимых различий. Таким образом, однодневная методика выполнения ПЭТ/КТ с последовательным введением двух РФЛП не влияет на фармакокинетику ^{18}F -ФДГ и может использоваться у пациентов ММ.

Соблюдение временного интервала между введениями РФЛП – не менее 10 периодов полураспада ^{11}C -МЕТ – является важным условием для получения точных результатов ПЭТ/КТ при выполнении исследований по разработанной однодневной методике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Пурсанова Д.М., Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В., Екаева И.В., Трифонова Т.А. ПЭТ/КТ в диагностике инфекционного эндокардита: факторы, влияющие на информативность // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2022. Т.23. №3. С.117 [Pursanova D.M., Aslanidi I.P., Mukhortova O.V., Shurupova I.V., Yekayeva I.V., Trifonova T.A. PET/CT in the Diagnosis of Infective Endocarditis: Factors Affecting the Information Content. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii im. A.N. Bakuleva RAN. Serdechno-Sosudistyye Zabolevaniya* = Bulletin of the A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery. Russian Academy of Sciences. Cardiovascular Diseases. 2022;23;3:117 (In Russ.)].
- Асланиди И.П., Шурупова И.В., Мухортова О.В., Трифонова Т.А., Пурсанова Д.М., Шавман М.Г. Отдел ядерной диагностики центра им. А.Н.Бакулева: современные достижения и взгляд в будущее // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021. Т.22. №2. С.162-170 [Aslanidi I.P., Shurupova I.V., Mukhortova O.V., Trifonova T.A., Pursanova D.M., Shavman M.G. Department of Nuclear Diagnostics of the A.N. Bakulev Center: Current Achievements and a Look into the Future. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii Im. A.N. Bakuleva RAN. Serdechno-Sosudistyye Zabolevaniya* = Bulletin of the A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery. Russian Academy of Sciences. Cardiovascular Diseases. 2021;22;2:162-170 (In Russ.)].

3. Huang J., Chan S.C., Lok V., Zhang L., Lucero-Prisco D.E. 3rd, Xu W., Zheng Z.J., Elcarte E., Withers M., Wong M.C.S. Non-Communicable Disease Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities. The Epidemiological Landscape of Multiple Myeloma: a Global Cancer Registry Estimate of Disease Burden, Risk Factors, and Temporal Trends. *Lancet Haematol.* 2022 Sep;9:e670-e677. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00165-X. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35843248.
4. Kwee T.C., Basu S., Saboury B., Ambrosini V., Torigian D.A., Alavi A. A New Dimension of FDG-PET Interpretation: Assessment of Tumor Biology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Jun;38;6:1158-70. doi: 10.1007/s00259-010-1713-9. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21225422.
5. Rasche L., Angtuaco E., McDonald J.E., Buros A., Stein C., Pawlyn C., Thanendrarajan S., Schinke C., Samant R., Yaccoby S., Walker B.A., Epstein J., Zangari M., van Rhee F., Meissner T., Goldschmidt H., Hemminki K., Houlston R., Barlogie B., Davies F.E., Morgan G.J., Weinhold N. Low Expression of Hexokinase-2 is Associated with False-Negative FDG-Positron Emission Tomography in Multiple Myeloma. *Blood.* 2017 Jul 6;130;1:30-34. doi: 10.1182/blood-2017-03-774422. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28432222. PMCID: PMC5501152.
6. Lapa C., Knop S., Schreder M., Rudelius M., Knott M., Jörg G., Samnick S., Herrmann K., Buck A.K., Einsele H., Lückerrath K. 11C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: Correlation with Clinical Parameters and Bone Marrow Involvement. *Theranostics.* 2016 Jan 1;6;2:254-61. doi: 10.7150/thno.13921. PMID: 26877783. PMCID: PMC4729773.
7. Okasaki M., Kubota K., Minamimoto R., Miyata Y., Morooka M., Ito K., Ishiwata K., Toyohara J., Inoue T., Hirai R., Hagiwara S., Miwa A. Comparison of (11)C-4'-Thiothymidine, (11)C-Methionine, and (18)F-FDG PET/CT for the Detection of Active Lesions of Multiple Myeloma. *Ann Nucl Med.* 2015 Apr;29;3:224-32. doi: 10.1007/s12149-014-0931-9. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25421383; PMCID: PMC4385147.
8. Isoda A., Kaira K., Iwashina M., Oriuchi N., Tominaga H., Nagamori S., Kanai Y., Oyama T., Asao T., Matsumoto M., Sawamura M. Expression of L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1) as a Prognostic and Therapeutic Indicator in Multiple Myeloma. *Cancer Sci.* 2014 Nov;105;11:1496-502. doi: 10.1111/cas.12529. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220100. PMCID: PMC4462375.
9. Filippi L., Frantellizzi V., Bartoletti P., Vincentis G., Schillaci O., Evangelista L. Head-to-Head Comparison between FDG and 11C-Methionine in Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jun 9;13;12:2009. doi: 10.3390/diagnostics13122009. PMID: 37370904. PMCID: PMC10296945.
10. Kluge R., Chavdarova L., Hoffmann M., Kobe C., Malkowski B., Montravers F., Kurch L., Georgi T., Dietlein M., Wallace W.H., et al. Inter-Reader Reliability of Early FDG-PET/CT Response Assessment Using the Deauville Scale after 2 Cycles of Intensive Chemotherapy (OEPA) in Hodgkin's Lymphoma. *PLoS ONE.* 2016;11:e0149072. doi: 10.1371/journal.pone.0149072.
11. Siefert J., Kaufmann J., Thiele F., Walter-Rittel T., Rogasch J., Biesen R., Burmester G.R., Amthauer H., Schneider U., Furth C. Performance of Deauville Criteria in [18F]FDG-PET/CT Diagnostics of Giant Cell Arteritis. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 3;13;1:157. doi: 10.3390/diagnostics13010157. PMID: 36611449. PMCID: PMC9818714.
12. Lucignani G., Paganelli G., Bombardieri E. The Use of Standardized Uptake Values for Assessing FDG Uptake with PET in Oncology: a Clinical Perspective. *Nucl Med Commun.* 2004;25:651-656.
13. Sarikaya I., Albatineh A.N., Sarikaya A. Revisiting Weight-Normalized SUV and Lean-Body-Mass-Normalized SUV in PET Studies. *J Nucl Med Technol.* 2020 Jun;48;2:163-167. doi: 10.2967/jnm.119.233353. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31604893.
14. Riauka T.A., Baracos V.E., Reif R., Juengling F.D., Robinson D.M., Wieler M., McEwan A.J.B. Rapid Standardized CT-Based Method to Determine Lean Body Mass SUV for PET-A Significant Improvement over Prediction Equations. *Front Oncol.* 2022 Jul 7;12:812777. doi: 10.3389/fonc.2022.812777. PMID: 35875083. PMCID: PMC9302197.
15. Okasaki M., Kubota K., Minamimoto R., Miyata Y., Morooka M., Ito K., Ishiwata K., Toyohara J., Inoue T., Hirai R., Hagiwara S., Miwa A. Comparison of (11)C-4'-Thiothymidine, (11)C-Methionine, and (18)F-FDG PET/CT for the Detection of Active Lesions of Multiple Myeloma. *Ann Nucl Med.* 2015 Apr;29;3:224-32. doi: 10.1007/s12149-014-0931-9. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25421383. PMCID: PMC4385147.
16. Morales-Lozano M.I., Rodriguez-Otero P., Sancho L., Nuñez-Cordoba J.M., Prieto E., Marcos-Jubilar M., Rosales J.J., Alfonso A., Guillen E.F., San-Miguel J., Garcia-Velloso M.J. 11C-Methionine PET/CT in Assessment of Multiple Myeloma Patients: Comparison to 18F-FDG PET/CT and Prognostic Value. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 31;23;17:9895. doi: 10.3390/ijms23179895. PMID: 36077292. PMCID: PMC9456410.
17. Bailly C., Leforestier R., Jamet B., Carlier T., Bourgeois M., Guérard F., Touzeau C., Moreau P., Chérel M., Kraeber-Bodéré F., Bodet-Milin C. PET Imaging for Initial Staging and Therapy Assessment in Multiple Myeloma Patients. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 18;18;2:445. doi: 10.3390/ijms18020445. PMID: 28218709. PMCID: PMC5343979.
18. Jamet B., Bailly C., Carlier T., Touzeau C., Nanni C., Zamagni E., Barré L., Michaud A.V., Chérel M., Moreau P., Bodet-Milin C., Kraeber-Bodéré F. Interest of Pet Imaging in Multiple Myeloma. *Front Med (Lausanne).* 2019 Apr 9;6:69. doi: 10.3389/fmed.2019.00069. PMID: 31024917. PMCID: PMC6465522.
19. Nakamoto Y., Kurihara K., Nishizawa M., Yamashita K., Nakatani K., Kondo T., Takaori-Kondo A., Togashi K. Clinical Value of 11C-Methionine PET/CT in Patients with Plasma Cell Malignancy: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;40:708-715. doi: 10.1007/s00259-012-2333-3.
20. Callander N.S., Baljevic M., Adekola K., Anderson L.D., Campagnaro E., Castillo J.J., Costello C., Devarakonda S., Elsedawy N., Faiman M., Garfall A., Godby K., Hillengass J., Holmberg L., Htut M., Huff C.A., Hulcrantz M., Kang Y., Larson S., Liedtke M., Martin T., Omel J., Sborov D., Shain K., Stockerl-Goldstein K., Weber D., Berardi R.A., Kumar R., Kumar S.K. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Jan;20;1:8-19. doi: 10.6004/jnccn.2022.0002. PMID: 34991075.
21. Костина И.Э., Гитис М.К., Менделеева Л.П., Баграмян А.Ю., Соловьев М.В., Грибанова Е.О., Савченко В.Г. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике и мониторинге поражения костей при множественной миеломе с использованием низкодозового и стандартного протоколов сканирования // Гематология и трансфузиология. 2018. Т.63. №2. С.113-123 [Kostina I.E., Gitis M.K., Mendeleyeva L.P., Bagramyan A.Yu., Solov'yev M.V., Gribanova Ye.O., Savchenko V.G. X-ray Computed Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Bone Lesions in Multiple Myeloma Using Low-Dose and Standard Scanning Protocols. *Gematologiya i Transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology. 2018;63;2:113-123 (In Russ.)]. doi: 10.25837/HAT.2018.13.2.002

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Разработка концепции и дизайна исследования, методик исследования, сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных, написание и научное редактирование текста – В.А. Манукова, И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, М.В. Метелкина, И.В. Екаева, А.С. Румянцев, А.В. Сильченко – в равных частях.

Поступила: 20.12.2024. **Принята к публикации:** 25.01.2025.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Development of the research concept and design, research methods, collection and analysis of literary material, statistical data processing, writing and scientific editing of the text – V.A. Manukova, I.P. Aslanidi, O.V. Mukhortova, M.V. Metelkina, I.V. Yekaveva, A.S. Rumyantsev, A.V. Silchenko – in equal parts.

Article received: 20.12.2024. **Accepted for publication:** 25.01.2025.

Ю.Е. Квачева

**ВСПОМИНАЯ ПРОФЕССОРА В.В. ШИХОДЫРОВА
(К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

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

Контактное лицо: Юлия Евгеньевна Квачева, e-mail: fmbc@fmbamail.ru

РЕФЕРАТ

Статья посвящена описанию жизненного и профессионального пути видного отечественного ученого-радиобиолога, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Ленинской и дважды лауреата Государственной премии СССР, доктора медицинских наук, профессора В.В. Шиходырова и приурочена к 100-летию со дня его рождения. Биографические и научные сведения дополнены личными воспоминаниями автора.

Ключевые слова: *Шиходыров, радиобиология, радиационная патология, видные ученые-радиобиологи, история науки*

Для цитирования: Квачева Ю.Е. Вспоминая профессора В.В. Шиходырова (к 100-летию со дня рождения) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 2. С. 126–129. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-126-129

Yu.E. Kvacheva

**Memorizing Professor V.V. Shikhodyrov
(to the 100th Anniversary of Birth)**

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

Contact person: Yu. E. Kvacheva, e-mail: fmbc@fmbamail.ru

ABSTRACT

This article describes life and professional path of a prominent Russian scientist-radiobiologist, Honored Scientist of the RSFSR, laureate of the Lenin Prize and twice laureate of the USSR State Prize, Doctor of Medical Sciences, Professor V.V. Shikhodyrov and is dedicated to the 100th anniversary of his birth. Biographical and scientific information is supplemented by the author's personal memories.

Keywords: *Shikhodyrov, radiobiology, radiation pathology, prominent scientists-radiobiologists, history of science*

For citation: Kvacheva YuE. Memorizing Professor V.V. Shikhodyrov (to the 100th Anniversary of Birth). Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(2):126–129. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-2-126-129

В 2025 г. исполняется 100 лет со дня рождения видного отечественного ученого-радиобиолога, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Ленинской и дважды лауреата Государственной премии СССР, доктора медицинских наук, профессора Владимира Владимировича Шиходырова.

В.В. Шиходыров родился 23 мая 1925 г. в г. Нижнем Новгороде в семье служащих. В 1943 г. по окончании средней школы был призван в армию в Военно-морское авиационно-техническое училище (ВМАТУ) имени В.М. Молотова (г. Молотов, ныне Пермь), где служил курсантом. Впоследствии по состоянию здоровья перевелся в гражданский вуз, выбрав областью своих профессиональных интересов медицину. С 1943 по 1945 гг. обучался на лечебном факультете в Молотовском (Пермском) медицинском институте, затем продолжил учебу во 2-ом Московском медицинском институте им. И.В. Сталина (в настоящее время РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Еще в студенческие годы В.В. Шиходыров проявляет значительный интерес к научной работе, делая свои первые исследовательские шаги на кафедре патологической анатомии под руководством академиков АМН СССР И.В. Давыдовского и М.А. Сквиры. В 1948 г.

по приказу Министерства здравоохранения СССР юный выпускник получает направление в Институт биофизики (первоначально радиационную лабораторию) Академии медицинских наук СССР для дальнейшего обучения в ординатуре по специальности «Патологическая анатомия».

По завершении учебного курса последиplomной подготовки трудолюбие, пылкий ум и стремление к постоянному совершенствованию профессионального мастерства позволили молодому ученому быстро начать двигаться вперед. В 1950 г. сразу же по окончании ординатуры он становится старшим лаборантом, еще через год избирается по конкурсу младшим научным сотрудником лаборатории радиационной патоморфологии Института, возглавляемой выдающимся отечественным ученым, главным патологоанатомом Советской армии в годы Великой Отечественной войны, членом-корреспондентом (с 1960 г. академиком) АМН СССР Н.А. Краевским. В 1953 г. под научным руководством Николая Александровича В.В. Шиходыров успешно защищает кандидатскую диссертацию «Морфологические изменения рыхлой соединительной ткани при лучевой болезни».



Профессор В.В. Шиходуров
Professor V.V. Shikhodurov

Этапными вехами дальнейшей научной карьеры В.В. Шиходурова становятся защита диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальной тематике в 1963 г. (первым в своем поколении ученых Института биофизики!) с последующим присвоением ученого звания профессора (1968 г.) и начало руководства лабораторией, а затем отделом радиобиологии неионизирующих излучений. В новой должности раскрылись новые грани его профессионального и организаторского таланта. В 1976 г. за заслуги в разработке приоритетных направлений медицинской науки В.В. Шиходурову присваивается почетное звание «Заслуженный деятель науки РСФСР». В 1987 г. профессор Шиходуров занимает пост заместителя директора Института биофизики МЗ СССР по научной работе, с 1991 г. вплоть до выхода на заслуженный отдых в 2006 г. исполняя обязанности главного научного сотрудника Института.

В течение многих лет В.В. Шиходуров вел масштабную научно-организационную и общественную работу. Он был членом Всесоюзного общества патологоанатомов, членом Ученого совета АМН СССР, биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Института физико-технических проблем и других крупнейших научных центров страны. Возглавлял ряд проблемных комиссий 3-го Главного управления при Минздраве СССР, был заместителем председателя специализированного диссертационного совета Института биофизики. Активно сотрудничал в журналах «Медицинская радиология и радиационная безопасность», «Радиационная биология. Радиоэкология», «Архив патологии», «Патологическая физиология и экспериментальная терапия» и ряде других высокорейтинговых медицинских изданий. Являлся членом редколлегий и редактором раздела патоморфологических исследований журнала «Бюллетень радиационной медицины», был ответственным за выпуски его тематических номеров. В качестве научного консультанта патологоанатомического отделения Клинической больницы № 6 внес значительный вклад в организационную систему медицинских мероприятий по преодолению последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Был награжден орденами «Знак Почета» (1962 г.), Красной Звезды (1990 г.) и многими медалями. В 1969 г. и 1982 г.

дважды становился лауреатом Государственной премии СССР. В 1990 г. за работы в области радиационной медицины профессор В.В. Шиходуров был удостоен Ленинской премии по науке и технике.

В нашей стране и за ее пределами широко известны профессиональные достижения профессора В.В. Шиходурова, большинство из которых и сегодня имеют не только историческое значение. Научное наследие Владимира Владимировича составляют более 250 опубликованных работ, включая пять монографий. Основные научные труды начального этапа его исследовательской деятельности (1950-60-е гг.) были посвящены радиационной патологии рыхлой соединительной ткани как важной части внутренней среды организма [1]. Работы В.В. Шиходурова по изучению ее клеточно-волоконного состава при местных лучевых поражениях и типичной форме острой лучевой болезни по праву можно считать фундаментом современного учения о мезенхимальных стромальных элементах, ассоциируемых с «краеугольными камнями» регенеративной медицины настоящего времени. Важнейшей задачей медицинской радиобиологии, решаемой в те годы профессором Шиходуровым, явилось также установление закономерностей и особенностей течения воспалительной реакции при острых и хронических поражениях от внешних и инкорпорированных источников ионизирующего излучения, впоследствии составивших основу для разработки системы профилактических (радиозащитных) и терапевтических мероприятий в клинике радиационной медицины.

Возглавляемая В.В. Шиходуровым морфологическая лаборатория являлась лидером научно-исследовательских работ Института по изучению канцерогенного действия ионизирующей радиации и механизмов канцерогенеза, представлявших от имени страны в Международное агентство по изучению рака (МАИР) [2]. В 1981 г. В.В. Шиходуров с участием сотрудников лаборатории подготовил и опубликовал специализированное издание по патологической анатомии лучевой болезни, ставшее ценным вкладом в отечественную литературу по радиационной биологии [3]. В предисловии к монографии академик АМН СССР Н.А. Краевский отмечал, что «авторы, признанные специалисты в области патологической анатомии лучевых поражений, обобщают итоги своих 25-летних исследований, а также высказывают собственные взгляды на различные стороны патогенеза лучевой болезни и ее отдаленных последствий», особо подчеркивая, что представляемая читателю книга – уникальное «пособие для широкого круга клиницистов, санитарно-промышленных врачей, профпатологов, радиологов, патологоанатомов, а также радиобиологов и других медицинских работников».

В последующие десятилетия (1970–2000-е гг.) фактически впервые в истории отечественной радиобиологии под руководством профессора В.В. Шиходурова детальное изучение получила проблематика биологического действия лазерного излучения на живой организм [4]. В экспериментах на лабораторных животных были получены уникальные материалы, касающиеся структурно-функциональных эффектов влияния электромагнитных полей и инфразвука. Результаты проведенных В.В. Шиходуровым и его коллегами фундаментальных исследований нашли свое практическое воплощение в установлении предельно допустимых уровней различных видов неионизирующего излучения и разработке нормативных санитарно-гигиенических документов, регламентирующих его применение. Разнообразие открытых научной школой профессора В.В. Шиходурова эффектов послужило основанием для формирования комплекса мероприятий по их использова-

нию в медицинской практике лечебно-реабилитационной направленности. Заслуживает также упоминания тот факт, что научная деятельность Владимира Владимировича Шиходырова не ограничивалась рамками радиобиологической дисциплины. Специалистам хорошо известны его исследования в других областях прикладной морфологии. Как и многие видные деятели медицинской науки XX века, он всегда оставался врачом широкого профиля, проявляя живой интерес к вопросам нормальной гистологии, эмбриологии, возрастной патологии, иммунологии, вакцинологии, космической биологии и др. [5].

За лаконичными строчками официальной биографии и перечнями научных достижений, однако, как обычно остаются скрытыми многие человеческие эпизоды жизненной мозаики, восстановить которые представляется особенно важным в преддверии столетней годовщины со дня рождения. И начать стоит, пожалуй, с воспоминаний самого Владимира Владимировича, в своих рассказах о первых шагах в науке нередко называвшего себя в шутку одним из троицы институтских «первопроходцев». Дело в том, что первыми «землями», которые предстояло освоить новобранцам только-только формируемого в 1948 г. Института биофизики, оказались несколько строений на территории Балтийского поселка в районе нынешней станции метро «Сокол». Принадлежали они бывшему Всесоюзному институту экспериментальной медицины (ВИЭМ) им. А.М. Горького. Ввиду его уже вовсю развернутой реорганизации в многочисленные учреждения Академии медицинских наук перед молодыми учеными довольно быстро возникла отнюдь не научная проблема: количество рабочих столов в отведенных им помещениях превосходило количество стульев. Такое арифметическое неравенство превращало начало каждого нового трудового дня в шутовское состязание за полноценное «посадочное» место.

В рассказах В.В. Шиходырова о ежеутренних «боях» и, конечно же, одержанных победах то и дело мелькали имена двух его «соперников», звучавшие по привычке студенческой юности предельно неформально – Борька и Наташка. Возможно, этот не самый существенный эпизод первых научных будней благополучно канул бы в историю дальнейших событий институтской жизни... Возможно, если бы не оказался удивительным образом вписан в большую историю российской науки. За дружески-неофициальными лицами «соперников» Владимира Владимировича скрывались имена двух других будущих корифеев отечественной радиобиологии – академика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Борисовича Мороза и доктора медицинских наук, профессора Наталии Георгиевны Даренской!

Как ученого и врача-патологоанатома Владимира Владимировича Шиходырова отличало высочайшее профессиональное мастерство. Он виртуозно владел техникой секционных исследований, в том числе экспериментальных животных – от мелких грызунов, извлечь у которых на вскрытии, к примеру, эпифиз возможно только с помощью сильной лупы, до таких крупных представителей млекопитающих как верблюды. «Корабли пустыни», к слову, долгое время оставались приоритетными объектами научных исследований Института в связи с испытаниями на Семипалатинском ядерном полигоне. Авторитет профессора В.В. Шиходырова как диагноста-макроскописта был непрекращаем. И тому были все основания: зачастую он удивлял даже более опытных коллег-патологоанатомов способностью поставить диагноз буквально у секционного стола.

Не менее блистательным было его владение разнообразными приемами гистологической техники и микро-

скопии. Владимир Владимирович умел и любил все делать своими руками, не прибегая, как правило, к помощи лаборантов. Так, одним из первых в нашей стране им была освоена весьма «капризная» в исполнении методика выявления структур нервной ткани, предложенная в свое время Сантьяго Рамон-и-Кахалем. В память о покорении знаковой для патологической морфологии профессиональной вершины портрет выдающегося испанского гистолога, наряду с портретом учителя профессора В.В. Шиходырова – академика Николая Александровича Краевского, занимал почетное место в его рабочем кабинете. Одним из первых в Советском Союзе В.В. Шиходыров стал применять цито- и гистохимические методы исследования. В 1970-е годы при его непосредственном участии в Институте было создано новое самостоятельное морфологическое подразделение – кабинет электронной микроскопии, а на рубеже веков усилиями Владимира Владимировича в арсенале ученых Института биофизики прочно обосновались высокотехнологичные методики иммуногистохимического окрашивания препаратов.

Много сил и времени В.В. Шиходыров отдавал преподавательской работе. В педагогику послевузовского образования он пришел в 1954 г., сразу после защиты кандидатской диссертации начав преподавать одновременно на двух кафедрах – патологической анатомии и радиационной гигиены Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ), в 1994 г. преобразованного в Российскую медицинскую академию непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава РФ. По воспоминаниям слушателей, профессора Шиходырова отличала особая манера педагогического общения. Научные азы не самой простой для восприятия учебной дисциплины – радиационной патологии приоткрывались им не сухими фразами учебников, а яркими примерами из копилки собственного опыта, дополняемыми живыми комментариями наставника. Чрезвычайно серьезное внимание Владимир Владимирович уделял вопросам дифференциальной патологоанатомической диагностики лучевых поражений и их отдаленных последствий от общераспространенных нозологических форм болезней. В целях совершенствования практических навыков обучающихся на занятиях им демонстрировались уникальные коллекции макро- и микроскопических препаратов, включавших наблюдения радиационной травмы при разных вариантах лучевого воздействия.

За более чем пять десятилетий преподавательской деятельности профессором В.В. Шиходыровым были воспитаны сотни врачей и экспериментаторов, работавших в различных уголках нашей страны. В отечественной радиобиологии трудно найти другие примеры столь продолжительной работы на ниве подготовки высококвалифицированных кадров. Результаты проведенных В.В. Шиходыровым и его учениками экспериментальных и клинических исследований легли в основу выполненных под его руководством 6 докторских и 35 кандидатских диссертаций. Учиться к нему ехали специалисты из всех бывших республик Советского Союза и стран социалистического содружества. В свою очередь, сам он нередко становился зачинщиком выездных тематических циклов ЦОЛИУВ, попутно налаживая «на местах» работу патоморфологических лабораторий научно-исследовательских институтов и учреждений системы практического здравоохранения Закавказья, Средней Азии и Прибалтики времен СССР.

Особой любовью профессора Шиходырова были книги. Его личная библиотека могла поистине соперни-

чать с научной библиотекой Института, а в части собрания тематических изданий по патологической анатомии превосходила её. При этом Владимир Владимирович, не только разрешал своим ученикам свободно пользоваться ее богатствами, но и с мудростью настоящего учителя мягко «подталкивал» их к этому. Делал он это в довольно редкой для маститого ученого манере: услышав вопрос ученика, мог легко сослаться на собственную «некомпетентность», тут же безошибочно называя издание, автора, а порой и страницы, к которым следует обратиться в поисках ответа. Стоит ли говорить, что это не только не умаляло авторитет наставника, а напротив, многократно умножало его!

В Институте биофизики МЗ СССР в течение продолжительного времени профессор В.В. Шиходыров от лица руководства курировал работу Совета молодых ученых и отдела аспирантуры и ординатуры. По завещанному им порядку встречи с научной молодежью проводились на строго регулярной основе, и об их очередной дате каждого (!) участника обязательно оповещала по телефону секретарь Владимира Владимировича. В неформальной обстановке с неизменным чаепитием заместитель директора одного из крупнейших отечественных НИИ вдумчиво и кропотливо вникал в проблематику исследований молодых специалистов, расспрашивал о трудностях и помощи, которая необходима для их преодоления. Во многом усилиями и «золотым ключиком» авторитета профессора Шиходырова в тяжелые для научной отрасли 1990-е годы открывались двери ведущих исследовательских учреждений страны с необходимым специальным оборудованием, добывались редкие реактивы и легко, как будто сами собой, организовывались консультации видных экспертов, если это требовалось для выполнения диссертационных тем «рядовых» аспирантов.

Для начинающих свой путь в науке врачей и естествоиспытателей общение с Владимиром Владимировичем Шиходыровым становилось большой школой во всем. Он был человеком редкого обаяния и широко-

го круга интересов. Хорошо знал искусство, в частности, монументальную скульптуру, в чем мог дать фору многим столичным искусствоведам-профессионалам; был блестяще образован, начитан, обладал прекрасным музыкальным слухом и голосом, артистично играл на скрипке. По воспоминаниям сотрудников, даже за работой, переключаясь из бюкса в бюкс гистологической «батареи» предметные стекла со срезами, он часто и с удовольствием что-нибудь напевал, а иногда исполнял арии из опер. Изображая, к примеру, Демона из одноименной оперы А.Г. Рубинштейна, водружался на стул и пел, завернувшись в темно-красную скатерть, которой покрывали стол в конференц-зале Института [6].

Запомнился Владимир Владимирович своим современникам и как заядлый автомобилист. Будучи одним из немногих в Институте счастливых обладателей престижной «Победы», он никогда не отказывал коллегам в просьбе «подбросить» до ближайшей станции метро, а часто и до порога дома, если рабочие эксперименты в лаборатории затягивались допоздна. Было у него и еще одно необычное увлечение «для души» – коллекционирование старинных пишущих машинок, восстановленных своими руками. Несмотря на свою большую научную и административную нагрузку, он был доступен и для помощи сослуживцам – любой сотрудник Института, кто обращался к нему за поддержкой, обязательно ее получал...

Непререкаемый авторитет в науке, талантливый организатор и замечательный педагог, человек неиссякаемой творческой энергии и внимательного отношения к окружающим – таким навсегда вошел в историю отечественной науки Владимир Владимирович Шиходыров. Для нынешнего и грядущих поколений радиобиологов он останется истинным примером верности профессиональному долгу и служения Отчизне во имя ее процветания. Все, кто знал Владимира Владимировича, учились у него и работали под его руководством, всегда будут помнить о нем с самыми теплыми чувствами и огромной благодарностью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шиходыров В.В. Изменение рыхлой соединительной ткани при острой лучевой болезни, вызванной введением в организм радиоактивного стронция (^{89}Sr и ^{90}Sr) и иттрия (^{91}Y): влияние радиоактивного стронция на животный организм. М., 1961. С. 54-60.
2. Шиходыров В.В., Лебедева Г.А., Лебедев Б.И. и др. Изучение blastomogenic действия ионизирующей радиации на собак // Вопросы онкологии. 1971. №5. С. 55-60.
3. Иванов А.Е., Куршакова Н.Н., Шиходыров В.В. Патологическая анатомия лучевой болезни. М.: Медицина, 1981. 303 с.
4. Видные отечественные ученые в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности: Биобиблиографический справочник / Под общей ред. Л.А.Ильина, А.С.Самойлова, И.Б.Ушакова. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. 616 с.
5. Федоренко Б.С. Радиобиологические эффекты корпускулярных излучений: радиационная безопасность космических полетов / Под ред. В.В.Шиходырова. М.: Наука, 2006. 189 с.
6. Лебедева Г.А. Моя жизнь в Стране Советов. М.: Геоинформсервис, 2002. 208 с.

REFERENCES

1. Shikhodyrov V.V. *Izmeneniye Rykhloy Soyedinitel'noy Tkani pri Ostroy Luchevoy Bolezni, Vyzvannoy Vvedeniyem v Organizm Radioaktivnogo Strontsiya (^{89}Sr i ^{90}Sr) i Ittriya (^{91}Y): Vliyaniye Radioaktivnogo Strontsiya na Zhivotnyy Organizm* = Changes in Loose Connective Tissue in Acute Radiation Sickness Caused by the Introduction of Radioactive Strontium (^{89}Sr and ^{90}Sr) and Yttrium (^{91}Y) into the Body: Effect of Radioactive Strontium on the Animal Organism. Moscow Publ., 1961. P. 54-60 (In Russ.).
2. Shikhodyrov V.V., Lebedeva G.A., Lebedev B.I. Study of Blastomogenic Effect of Ionizing Radiation on Dogs. *Voprosy Onkologii* = Questions of Oncology. 1971;5:55-60 (In Russ.).
3. Ivanov A.Ye., Kurshakova N.N., Shikhodyrov V.V. *Patologicheskaya Anatomiya Luchevoy Bolezni* = Pathological Anatomy of Radiation Sickness. Moscow, Meditsina Publ., 1981. 303 p. (In Russ.).
4. *Vidnyye Otechestvennyye Uchenyye v Oblasti Radiobiologii, Radiatsionnoy Meditsiny i Bezopasnosti* = Prominent Russian Scientists in the Field of Radiobiology, Radiation Medicine and Safety. Biobibliographic Handbook. Ed. L.A.Ill'in, A.S.Samoylov, I.B.Ushakov. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2021. 616 p. (In Russ.).
5. Fedorenko B.S. *Radiobiologicheskiye Effekty Korpuskulyarnykh Izlucheniyy: Radiatsionnaya Bezopasnost' Kosmicheskikh Poletov* = Radiobiological Effects of Corpuscular Radiation: Radiation Safety of Space Flights. Ed. V.Shikhodyrov. Moscow, Nauka Publ., 2006. 189 p. (In Russ.).
6. Lebedeva G.A. *Moya Zhizn' v Strane Sovetov* = My Life in the Land of Soviets. Moscow, Geoinformservis Publ., 2002. 208 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с одним участием автора.

Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. The article was prepared with the sole participation of the author.

Article received: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.



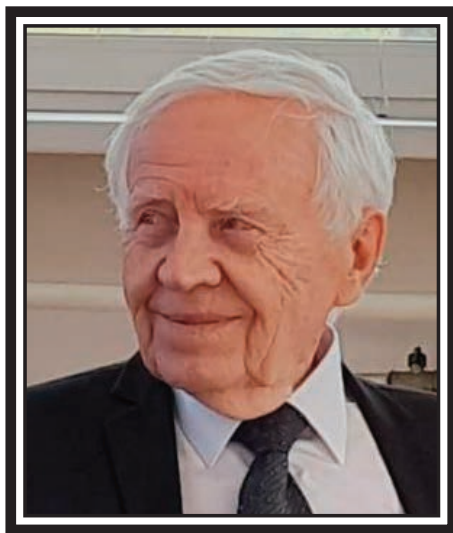
Нина Александровна Кошурникова
24.12.1926–13.02.2025

13 февраля на 99-м году ушла из жизни известный ученый, доктор медицинских наук, профессор, почетный гражданин города Озерска Нина Александровна родилась в г. Томске. В трудные военные годы она, как и все ее сверстники, кроме учебы в школе работала (расчищали железнодорожные переезды). После окончания в 1949 г. Новосибирского медицинского института работала акушером-гинекологом, заведующей родильным отделением в МСО–71 в г. Челябинск-40 (г. Челябинск-65, ныне г. Озёрск). Нагрузка была большая, иногда приходилось по 2-е суток дежурить на скорой помощи. С 1953 по 1956 гг. Нина Александровна проходила обучение в клинической ординатуре и аспирантуре НИИ акушерства и гинекологии МЗ СССР. Защитив кандидатскую диссертацию в 1958 г. получила направление в Филиал № 1 Института биофизики МЗ СССР (с 2005 г. – Южно-уральский институт биофизики ФМБА России), пройдя трудовой путь от младшего до главного научного сотрудника. Она высококвалифицированный специалист в области профессиональной патологии и радиационной эпидемиологии, занималась изучением отдаленных эффектов радиационного воздействия в эксперименте, а далее в эпидемиологических исследованиях. Она автор и соавтор более 230 научных работ, в том числе 5 монографий. Под ее руководством и при непосредственном ее участии разрабатывались и решались актуальные важнейшие научные и практические вопросы профессиональной патологии. Результаты исследований, проведенных под ее руководством, были использованы при разработке норм радиационной безопасности, легли в основу федерального закона «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие аварии в 1957 г. на производственном объединении «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Теча». По инициативе Кошурниковой Н.А. и при ее непосредственном участии в 1992 г. в Филиале создана лаборатория радиационной эпидемиологии для исследования последствий воздействия радиации на персонал ПО «Маяк» и население, проживающее в зоне влияния предприятия атомной промышленности. В лаборатории созданы медико-дозиметрический регистр персонала ПО «Маяк», детский регистр для оценки состояния здоровья потомков 1-го и 2-го поколений персонала предприятия и детского населения г. Озёрска, расположенного в зоне влияния ПО «Маяк», регистр учета случаев онкологических заболеваний жителей г. Озёрска, регистр ликвидаторов аварии 1957 г. Результаты научных исследований, выполненных на этих Регистрах, имеют исключительно важное научное значение и использованы при разработке норм радиационной безопасности.

Нина Александровна уделяла много внимания молодым специалистам под ее руководством успешно защищены восемь кандидатских диссертаций и одна докторская. Неоценим вклад Кошурниковой Нины Александровны в трудные для предприятия 90-е годы. Благодаря ее умению определять главное и не бояться трудностей Филиал Института биофизики был сохранен. Одна из первых она установила совместные научные контакты с учеными Японии, США, Германии, Франции и других стран. Нина Александровна является признанным и заслуженным авторитетом в зарубежном научном мире. Научные совещания, конференции, симпозиумы за рубежом, так же как и в России, были немыслимы без ее активного участия. Большую научно-педагогическую работу Н.А. Кошурникова успешно сочетала с общественной деятельностью – много лет была членом Горкома профсоюза, внештатным лектором в Общественном университете профсоюзного движения. Многогранная научная, организаторская и общественная деятельность Н.А. Кошурниковой отмечена государственными наградами: орден Трудового Красного Знамени, медаль «Ветеран труда», орден «За заслуги перед Отечеством IV степени», орден Пирогова, ведомственный знак – «Отличнику здравоохранения», «Ветеран атомной энергетики и промышленности»; нагрудный знак «Академик А.И. Бурназян», Золотой крест» ФМБА России, почетные грамоты губернатора Челябинской области и Федерального медико-биологического агентства. Лауреат премии губернатора Челябинской области. Пытливый ум и неиссякаемая жизненная энергия позволили Нине Александровне до 90-летнего возраста заниматься наукой, любимым делом всей ее жизни.

В свободное время она любила собирать грибы, работать на своем садовом участке, ходить на лыжах, управлять яхтой. Неравнодушная к чужим проблемам, она старалась помочь всем, кто обращался к ней за помощью.

Для нас Нина Александровна человек–легенда.



ЯЦЕНКО ВЛАДИМИР НАУМОВИЧ
29.12.1940 — 09.02.2025

С глубоким прискорбием сообщаем, что на 85-м году жизни скончался заведующий лабораторией радиометрических и спектроскопических исследований человека и окружающей среды ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кандидат технических наук Владимир Наумович Яценко.

В 1970 году Владимир Наумович поступил на работу в Институт биофизики МЗ СССР на должность инженера.

С 1990-1998 гг. работал в должности заместителя директора Специализированного Центра экстренной медицинской помощи «Защита» ФМБА России. В 1998 г. вернулся в Государственный научный центр Российской Федерации Институт биофизики, далее Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, на должность заведующего лабораторией Радиометрических и спектроскопических исследований человека и окружающей среды отдела Радиационной безопасности населения, далее лабораторией Радиометрических и спектроскопических исследований человека и окружающей среды Центра специальных исследований.

В 1970-1980-х годах принимал активное участие в многофакторных научных исследованиях при испытаниях ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, имеющих важное государственное и оборонное значение. Его научные интересы лежали в области проблем обеспечения радиационной безопасности персонала и населения в районе ядерных объектов, физики защиты при специальном и мирном использовании ядерной энергии. В составе первых аварийных бригад участвовал в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Владимир Наумович щедро делился своими знаниями в области радиационной защиты с коллегами, читал лекции, проводил семинары, вовлекал молодежь в активную научную деятельность. В общественной жизни был центром притяжения. Оставался активным участником хора МИФИ, музыкального коллектива «Братина». В нашей памяти останутся его доброта, искрометный юмор, талант превосходного рассказчика, незаурядные организаторские способности.

Владимир Наумович был награжден орденом Мужества, медалью «За трудовую доблесть», многими ведомственными знаками отличия Госкорпорации «Росатом», ФМБА России его научные достижения отмечены Благодарностью президента Российской Федерации.

Руководство и коллектив ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России выражает искренние соболезнования родным и близким Владимира Наумовича. Память о прекрасном человеке навсегда останется в наших сердцах.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: «РАКУРС (223Ra)»

**ФМБА России получило регистрационное удостоверение
на импортозамещенный радиофармпрепарат «Ракурс (223Ra)»,
разработанный на основе отечественного сырья.**



Ракурс – препарат двойного действия. Во-первых, он уничтожает метастазы в костях, давая возможность человеку с диагнозом «рак предстательной железы» продлить жизнь на фоне заболевания. Препарат селективно накапливается в костях, включая костные метастазы.

Результатом такого лечения становится высоколокализованный противоопухолевый эффект. Во-вторых, радий-223 воздействует на болевой синдром и дает возможность отказаться от применения обезболивающей лекарственной терапии, что значительно повышает качество жизни пациента.

Препарат разработан на базе Федерального научно-клинического центра медицинской радиологии и онкологии (ФНКЦРиО) ФМБА России в Димитровграде и имеет большие перспективы для расширения показаний при лечении метастатического поражения костей при других локализациях опухолевого процесса.

Регистрация отечественного препарата позволит снизить логистические задержки и увеличить доступность данной методики лечения для граждан Российской Федерации.

Радионуклид [223Ra] поставляется Государственным научным центром «НИИ атомных реакторов» – крупнейшим российским научно-исследовательским экспериментальным комплексом атомной энергетики, входящим в Научный дивизион Госкорпорации «Росатом». Препарат применяется для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастатическим поражением костей.

Дополнительно необходимо отметить, что ФНКЦРиО ФМБА России подтверждает высокое звание флагмана протонной терапии в России. Если в 2020 году количество пациентов, пролеченных методом протонной терапии в Центре, составляло 350 человек в год, то за 2024 год уже пролечено 1010 человек.

Обращаем ваше внимание, что отечественный препарат для лечения рака предстательной железы: «Ракурс (223Ra)» (РУ ЛП-№(008170) (РГ-РУ)), разработанный на базе Федерального научно-клинического центра медицинской радиологии и онкологии ФМБА России, **является радиофармацевтическим и не может быть реализован через аптечную сеть.**

Для решения вопроса о лечении в ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России вы можете направить медицинские документы для проведения "Заочной консультации".

