

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

1956 — 2025

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

2025 70 4

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST

Уважаемые читатели!

С огромным удовольствием представляю вам новый выпуск журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность». В этом номере мы собрали материалы, которые отражают последние достижения в области радиологии, радиационной диагностики и защиты от ионизирующего излучения.



Современная медицина немыслима без использования радиологических технологий, которые позволяют не только точно диагностировать заболевания, но и эффективно лечить их. Однако с развитием этих технологий возрастает и ответственность за обеспечение радиационной безопасности как пациентов, так и медицинского персонала.

В этом выпуске вы найдете статьи, посвященные инновационным методам лучевой диагностики, новым подходам к радиационной терапии, а также актуальным вопросам радиационной защиты. Мы также уделили внимание исследованиям, направленным на минимизацию рисков, связанных с использованием ионизирующего излучения в медицине.

Особое внимание хотелось бы обратить на материалы, посвященные междисциплинарному взаимодействию. Сегодня успех в радиологии невозможен без тесного сотрудничества врачей, физиков, инженеров и других специалистов. Мы надеемся, что публикуемые исследования станут стимулом для дальнейшего развития этого важного направления.

Благодарю авторов за их вклад в создание этого номера, а читателей — за интерес к нашему журналу. Уверен, что представленные материалы будут полезны как для практикующих врачей, так и для исследователей, работающих в области радиологии и радиационной безопасности.

Желаю вам продуктивного чтения и новых открытий!

Главный редактор журнала
«Медицинская радиология и радиационная безопасность»

Ю.Д. Удалов

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

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

2025. Том 70. № 4

Периодичность издания: шесть выпусков в год

Учредители:

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

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

Главный редактор: *Удалов Ю.Д.* – д.м.н., доцент;
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 06.07.2025. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 14,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2025
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2025. Vol. 70. No 4

Frequency of publication: six issues per year

Founders:

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

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: *Udalov Yu.D.* – Dr. Sci. Med.;

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

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

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

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

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

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

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

Electronic version of the journal: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>
Reviews of articles are presented on the NDJ website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru
Requirements: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.

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

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

The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814

Signed to print 01.06.2025. Format 60×90/8. Offset printing. 14,0 printed sheets. 1000 copies. Order 2024

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

СОДЕРЖАНИЕ

- РАДИАЦИОННАЯ
БИОЛОГИЯ
- 5 **Исследование комбинированного действия протонов и химиопрепарата доксорубицина на экспрессию генов BIRC5 (Survivin) и PMAIP1 (Noxa) в клетках линии MCF-7**
Мельникова А.А., Афонин А.А., Комарова Л.Н., Сабуров В.О.
- 10 **Чувствительность к химиолучевым воздействиям клеток немелкоклеточного рака легкого человека, выживших после фракционированного облучения в суммарной дозе 20 Гр**
Молодцова Д.В., Котенкова Е.А., Полищук Е.К., Осипов А.А., Гурьев Д.В., Чигасова А.К., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н.
- 16 **Исследование влияния пучка протонов на динамику роста и жизнеспособность 3D клеточных сфероидов, сформированных из клеток карциномы линии 4T1**
Мысина Е.А., Попова Н.Р., Шемяков А.Е., Савинцева И.В., Чукавин Н.Н., Попов А.Л.
- 21 **Экспериментальное исследование радиозащитной эффективности индралина при облучении аутбредных мышей ICR (CD-1) SPF-категории импульсным тормозным фотонным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH)**
Соловьев В.Ю., Бушманов А.Ю., Ушаков И.Б., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Иванов А.А., Федотов Ю.А., Ганжелюк М.Л., Меришин Л.Ю., Кретов А.С., Гимадова Т.И., Алексеев Дмитрий М., Алексеев Даниил М., Осипов А.Н.
- 25 **Роль клеток-эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе радиационно-индуцированного канцерогенеза. Обзор (часть 1)**
Кодинцева Е.А., Аклев А.А.
- 33 **Оценка применения препарата модифицированного гидрогеля при лечении местных лучевых поражений кожи у лабораторных животных**
Меркулов М.В., Астрелина Т.А., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Яшин Н.П., Михадаркина О.Г., Никитина В.А., Маливанова Т.Ф., Дубова Е.А., Лищук С.В., Павлов К.А., Серова О.Ф.
- РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ
- 39 **Цифровой двойник и цифровой профиль как основа сбора и анализа медицинских данных**
Баранов Л.И., Бушманов А.Ю., Е.В. Васильев, А.Н. Царев, Думанский С.М., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М., Попова Е.В., Смирнов Ю.Е., Калинина М.В.
- 46 **Использование технологий искусственного интеллекта для обеспечения радиационной безопасности при выводе из эксплуатации радиационных и ядерных объектов**
Барчуков В.Г., Болотов А.А., Жирнов Е.Н., Самойлов А.С., Шинкарев С.М., Ушаков И.Б., Теснов И.К., Галузин А.С., Кудинова Д.А., Лизунов В.Ю.
- РАДИАЦИОННАЯ
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- 55 **Оценка радиационных рисков болезней органов пищеварения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с учётом влияния других болезней, выявленных у них за период наблюдения**
Чекин С.Ю., Горский А.И., Максютов М.А., Карпенко С.В., Туманов К.А., Щукина Н.В., Кочергина Е.В.
- 66 **Отраслевые библиографические базы данных: перспективы использования в ФМБА России для научной экспертизы при принятии решений. Сообщение 2. База данных по медико-биологическим и иным эффектам у шахтеров урановых рудников**
Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Буланова Т.М., Богданенко Н.А.
- ЛУЧЕВАЯ
ДИАГНОСТИКА
- 78 **Компьютерная томография новообразования мелких сосудов печени в дифференциальном диагнозе гиперваскулярных образований (клинический случай)**
Башков А.Н., Шабалин М.В., Веселкова А.Ю., Дубова Е.А., Маткевич Е.И., Дунаев А.П.
- 82 **Аваскулярный некроз и инфаркт костного мозга как проявление постковидного синдрома**
Зайнагутдинова А.М., Суровцев Е.Н., Пышкина Ю.С., Капшиников А.В.
- 87 **Непрямая радионуклидная лимфосцинтиграфия в оценке лимфостаза верхних конечностей после лечения рака молочной железы**
Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Филимонов А.В.
- ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ
- 96 **Сравнительная оценка дозных распределений при протонной и фотонной терапии у пациентов с рецидивами глиом высокой степени злокачественности**
Медведева К.Е., Адарова А.И., Минаева Н.Г., Гулидов И.А., Корякин С.Н.
- 102 **Особенности лучевых реакций у больных раком предстательной железы с метаболическим синдромом на фоне тероморрадиотерапии**
Ефанова Е.В., Старцева Ж.А., Фурсов С.А., Чернышова А.Л., Ткачук О.А.
- ЯДЕРНАЯ
МЕДИЦИНА
- 106 **ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА в стадировании и диагностике лимфомы Ходжкина**
Муравлева А.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е., Шамсимухаметова Е.А., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Рыбина А.Н., Гольдберг А.В.

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	5	Investigation of the Combined Effect of Protons and the Chemotherapy Drug Doxorubicin on the Expression of BIRC5 (Survivin) Genes and PMAIP1 (Noxa) in MCF-7 Cells <i>Melnikova A.A., Afonin A.A., Komarova L.N., Saburov V.O.</i>
	10	Sensitivity to Chemoradiation Effects of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells Surviving Fractionated Irradiation with a Total Dose of 20 Gy <i>Molodtsova D.V., Kotenkova E.A., Polishchuk E.K., Osipov A.A., Guryev D.V., Chigasova A.K., Vorobyeva N.Yu., Osipov A.N.</i>
	16	Study of Proton Beam Influence on the Growth Dynamics and Viability of 3D Cell Spheroids Formed From 4T1 Carcinoma Cells <i>Mysina E.A., Popova N.R., Shemyakov A.E., Savintseva I.V., Chukavin N.N., Popov A.L.</i>
	21	Experimental Study of Radioprotective Efficiency of Indralin in Outbred Mice ICR (CD-1) SPF-Category Irradiation with Pulsed Bremsstrahlung X-Rays in Ultra-High Dose Rate (FLASH) Mode <i>Soloviev V.Yu., Bushmanov A.Yu., Ushakov I.B., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Ivanov A.A., Fedotov Yu.A., Ganzhelyuk M.L., Mershin L.Yu., Kretov A.S., Gimadova T.I., Alekseev Dmitriy M., Alekseev Daniil M., Osipov A.N.</i>
	25	The Contribution of Effector Cells of the Innate and Adaptive Immunity to the Pathogenesis of Radiation-Induced Carcinogenesis. Review (Part 1) <i>Kodintseva E.A., Akleyev A.A.</i>
	33	Evaluation of the Use of a Modified Hydrogel in the Treatment of Local Radiation-Induced Skin Injuries of Laboratory Animals <i>Merkulov M.V., Astrelina T.A., Usupzhanova D.Yu., Brunchukov V.A., Kobzeva I.V., Suchkova Yu.B., Iashin N.P., Mikhadarkina O.G., Nikitina V.A., Malivanova T.F., Dubova E.A., Lishchuk S.V., Pavlov K.A., Serova O.F.</i>
RADIATION SAFETY	39	The Digital Twin and the Digital Profile as the Basis for the Collection and Analysis of Medical Data <i>Baranov L.I., Bushmanov A.Yu., Vasilev E.V., Tsarev A.N., Dumansky S.M., Dibirgadzhiyev I.G., Bulanova T.M., Popova E.V., Smirnov Yu.E., Kalinina M.V.</i>
	46	Using Artificial Intelligence Technologies for Radiation Protection during Decommissioning of Radiation and Nuclear Facilities <i>Barchukov V.G., Bolotov A.A., Zhirnov Y.N., Samoylov A.S., Shinkarev S.M., Ushakov I.B., Tesnov I.K., Galuzin A.S., Kudinova D.A., Lizunov V.U.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	55	Assessment of Radiation Risks of Digestive System Diseases among Chernobyl Liquidators, Considering the Influence of Other Diseases Identified in Them During the Follow-up Period <i>Chekin S.Yu., Gorski A.I., Maksimov M.A., Karpenko S.V., Tumanov K.A., Shchukina N.V., Kochergina E.V.</i>
	66	Industry Bibliographical Databases: Perspectives of Use in the FMBA of Russia for Scientific Expertise in Decision-Making. Report 2. Database on Health and Other Effects in Uranium Miners <i>Koterov A.N., Ushenkova L.N., Bulanova T.M., Bogdanenko N.A.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	78	Computed Tomography of Neoplasms of Small Vessels of the Liver in the Differential Diagnosis of Hypervascular Tumors (Clinical Case) <i>Bashkov A.N., Shabalin M.V., Veselkova A.Yu., Dubova E.A., Matkevich E.I., Dunaev A.P.</i>
	82	Avascular Necrosis and Bone Marrow Infarction as a Manifestation of Postcovid Syndrome <i>Zainagutdinova A.M., Surovtsev E.N., Pyshkina Yu.S., Kapishnikov A.V.</i>
	87	Indirect Radionuclide Lymphoscintigraphy in the Assessment of Upper Limb Lymphostasis after Breast Cancer Treatment <i>Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.A., Narkevich B.Ya., Filimonov A.V.</i>
RADIATION THERAPY	96	Comparative Assessment of Dose Distributions During Proton and Photon Therapy in Patients with Recurrent High-Grade Gliomas <i>Medvedeva K.E., Adarova A.I., Minaeva N.G., Gulidov I.A., Koryakin S.N.</i>
	102	Features of Radiation Reactions in Patients with Prostate Cancer with Metabolic Syndrome on the Background of Thermoradiotherapy <i>Efanova E.V., Startseva Zh.A., Fursov S.A., Chernyshova A.L., Tkachuk O.A.</i>
NUCLEAR MEDICINE	106	SPECT/CT with ^{99m}Tc-PSMA in the Staging and Diagnosis of Hodgkin Lymphoma <i>Muravleva A.V., Chernov V.I., Goldberg V.E., Shamsimukhametova E.A., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Popova N.O., Vysotskaya V.V., Rybina A.N., Goldberg A.V.</i>

А.А. Мельникова^{1,2}, А.А. Афонин¹, Л.Н. Комарова¹, В.О. Сабуров²

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТОНОВ И ХИМИОПРЕПАРАТА ДОКСОРУБИЦИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ BIRC5 (SURVIVIN) И PMAIP1 (NOXA) В КЛЕТКАХ ЛИНИИ MCF-7

¹ Обнинский институт атомной энергетики, Обнинск

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Анжелика Александровна Мельникова, e-mail: angelik_melnikova@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ экспрессии генов PMAIP1 и BIRC5 в клетках рака молочной железы после воздействия протонов как при монотерапии, так и в комбинации с доксорубицином.

Материал и методы: Объектом исследования являлись клетки линии MCF-7. Было сформировано четыре группы исследования: группа, подверженная воздействию ионизирующего излучения; группа, обработанная доксорубицином; группа комбинированного воздействия ионизирующего излучения и доксорубицина; необработанная контрольная группа. Облучение клеток проводили на комплексе протонного излучения «Прометеус» на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России сканирующим пучком протонов в дозе 4 Гр (энергия протонов 100 МэВ) в центре распределенного пика Брэгга. Клетки обрабатывали химиопрепаратом доксорубицин в концентрации 0,004 мг/мл за 24 ч до облучения. Тотальная РНК выделялась с помощью набора RNA Solo и количественно определена спектрофотометрически (NanoDrop ND-1000). Обратная транскрипция и амплификация проводились одновременно в режиме реального времени с использованием набора OneTube RT-PCR (Евроген) с SYBR Green I в качестве флуоресцентного индикатора.

Результаты: Анализ показал, что доксорубицин подавляет экспрессию BIRC5 (до 0,02), что согласуется с его известной апоптогенной активностью. Однако комбинированное воздействие доксорубицина и облучения приводит к повышению экспрессии BIRC5 (до 0,63) и одновременному снижению экспрессии PMAIP1 (до 0,0003). Это свидетельствует о запуске сложных компенсаторных механизмов выживания клеток, направленных на подавление апоптоза и усиление репарации ДНК в условиях комбинированного цитотоксического стресса. Менее выраженное снижение экспрессии BIRC5 при монотерапии ионизирующим излучением (до 0,16) по сравнению с доксорубицином (0,02), вероятно, объясняется различиями в характере и кинетике повреждения ДНК, индуцированного этими агентами. Полученные данные указывают на нелинейный характер клеточного ответа на комбинированное воздействие и подчеркивают сложность прогнозирования эффективности комбинированной радиохимиотерапии.

Ключевые слова: протонная терапия, доксорубицин, комбинированное действие, белки семейства Bcl-2, MCF-7, BIRC5, PMAIP1

Для цитирования: Мельникова А.А., Афонин А.А., Комарова Л.Н., Сабуров В.О. Исследование комбинированного действия протонов и химиопрепарата доксорубицина на экспрессию генов BIRC5 (Survivin) и PMAIP1 (Noxa) в клетках линии MCF-7 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 5–9. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-5-9

А.А. Melnikova^{1,2}, А.А. Afonin¹, L.N. Komarova¹, V.O. Saburov²

Investigation of the Combined Effect of Protons and the Chemotherapy Drug Doxorubicin on the Expression of BIRC5 (Survivin) Genes and PMAIP1 (Noxa) in MCF-7 Cells

¹ National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russia

² A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: A.A. Melnikova, e-mail: angelik_melnikova@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Analysis of PMAIP1 and BIRC5 gene expression in breast cancer cells after proton exposure, both as monotherapy and in combination with doxorubicin.

Material and methods: The object of the study was MCF-7 cells. Four study groups were formed: a group exposed to ionizing radiation; a group treated with doxorubicin; a group of combined exposure to ionizing radiation and doxorubicin; and an untreated control group. The cells were irradiated at the Prometheus proton radiation complex at the A.F. Tsyb MRSC, with a scanning proton beam at a dose of 4 Gy (proton energy of 100 MeV) in the center of the distributed Bragg peak. The cells were treated with the chemotherapy drug doxorubicin at a concentration of 0.004 mg/ml 24 hours before irradiation. Total RNA was isolated using an RNA Solo kit and quantified spectrophotometrically (NanoDrop ND-1000). Reverse transcription and amplification were performed simultaneously in real time using the OneTube RT-PCR kit with SYBR Green I as a fluorescent indicator.

Results: The analysis showed that doxorubicin suppresses the expression of BIRC5 (up to 0.02), which is consistent with its known apoptogenic activity. However, the combined effect of doxorubicin and radiation leads to an increase in BIRC5 expression (up to 0.63) and a simultaneous decrease in PMAIP1 expression (up to 0.0003). This indicates the launch of complex compensatory cell survival mechanisms aimed at suppressing apoptosis and enhancing DNA repair under conditions of combined cytotoxic stress. A less pronounced decrease in BIRC5 expression during ionizing radiation monotherapy (up to 0.16) compared with doxorubicin (0.02) is probably due to differences in the nature and kinetics of DNA damage induced by these agents. The data obtained indicate the nonlinear nature of the cellular response to combined exposure and emphasize the difficulty of predicting the effectiveness of combined radiotherapy.

Conclusion: The results demonstrate the antagonistic interaction of doxorubicin and ionizing radiation in the regulation of apoptosis in MCF-7 cells, emphasizing the need for further research to optimize combination cancer therapy.

Keywords: *proton therapy, doxorubicin, combined action, Bcl-2 family proteins, MCF-7, BIRC5, PMAIP1*

For citation: Melnikova AA, Afonin AA, Komarova LN, Saburov VO. Investigation of the Combined Effect of Protons and the Chemotherapy Drug Doxorubicin on the Expression of BIRC5 (Survivin) Genes and PMAIP1 (Noxa) in MCF-7 Cells. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(4):5–9. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-5-9

Введение

Согласно данным за 2023 г., в Российской Федерации было зарегистрировано 674 587 новых случаев злокачественных новообразований. Причём следует отметить, что 307 909 случаев были диагностированы у мужчин и 366 678 – у женщин. Примечательно, что этот показатель продемонстрировал восьмипроцентный рост по сравнению с 2022 г. [1].

В последние десятилетия протонная терапия получила широкое распространение в онкологии. Ежегодно в России регистрируется более 600 тыс. онкологических заболеваний, и, по меньшей мере, 10 % пациентов являются кандидатами на адронную лучевую терапию.

Радиорезистентность опухолей существенно ограничивает эффективность лучевой терапии, являющейся ключевым методом онкологического лечения. Следовательно, изучение молекулярных механизмов, определяющих выживаемость опухолевых клеток после воздействия ионизирующего излучения, является наиболее приоритетным направлением исследований. Для разработки эффективных стратегий противораковой терапии особенно важны исследования, направленные на понимание механизмов репарации ДНК и клеточной гибели, индуцируемых лечением. Действие радиации и других агентов, повреждающих ДНК, основывается на их способности активировать апоптоз в опухолевых клетках.

В этом процессе центральную роль играют белки семейства Bcl-2, которые могут как способствовать, так и подавлять выживание клетки [2]. Белок Bcl-2 индуцируемый Phorbol-12-мириристал-13-ацетатом белок 1 (Noxa) активируют несколько путей гибели клеток, что может быть достигнуто путём ингибирования антиапоптотического белка семейства Bcl-2, миелоидного лейкоза-1 (Mcl-1) и других белков [3–5].

Исследования взаимодействий Noxa с антиапоптотическими белками семейства Bcl-2 продемонстрировали его способность к связыванию с различными мишенями в зависимости от типа клеток и условий. Так, в клетках нейробластомы NB15-Bcl-xL показано взаимодействие Noxa как с Mcl-1, так и с Bcl-xL, что указывает на отсутствие строгой специфичности в связывании [6]. В клетках HeLa, подвергнутых воздействию УФ-излучения и тапсигаргина (индуктор стресса эндоплазматического ретикулума) или MG132 (ингибитор протеасом), была обнаружена посттрансляционно модифицированная форма белка Noxa, неспособная к взаимодействию с Mcl-1, но сохраняющая способность к связыванию с Bcl-xL и инициации апоптоза [7–8].

Survivin, эволюционно консервативный член семейства ингибиторов апоптоза (IAP), представляет собой мультифункциональный белок с тканеспецифической и онкогенной регуляцией экспрессии. Он играет критическую роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, ангиогенеза и малигнизации. Данные исследований указывают на корреляцию между повышенной экспрессией Survivin в G2/M фазе клеточного цикла и усилением пролиферации и митоза. Взаимодействие Survivin с митотическим веретеном через α -спиральный домен, осуществляющееся между метафазой и анафазой, регулирует

динамическую стабильность микротрубочек и ядерный морфогенез посредством взаимодействия с тубулином и другими компонентами митотического аппарата [9].

Взаимодействие ионизирующего излучения с опухолевыми клетками *in vitro* является предметом многочисленных исследований как в России, так и за рубежом [10–15]. В свете многочисленных работ, посвященных изучению воздействия ионизирующего излучения на различные клеточные линии *in vitro* (включая исследования с применением химиотерапевтических агентов), необходимо отметить, что механизмы клеточного ответа на плотноионизирующее излучение, особенно на облучение тяжёлыми заряженными частицами, остаются не до конца понятными.

В частности, недостаточно изучены молекулярные различия в реакциях клеток на различные типы ионизирующего излучения.

Целью нашего исследования является анализ экспрессии генов PMAIP1 и BIRC5 в клетках рака молочной железы после воздействия протонов как при монотерапии, так и в комбинации с доксорубицином.

Материал и методы

Объектом исследования были выбраны клетки аденокарциномы протоков молочной железы линии MCF-7. Культивирование клеток проходило в стандартных условиях в CO₂-инкубаторе (CB 53 Binder, Германия), при 5 % содержании CO₂ и температуре 37 °C в среде DMEM с 10 % эмбриональной телячьей сывороткой и гентамицином (50 мкг/мл).

Исследование включало четыре экспериментальные группы: группа, подверженная воздействию ионизирующего излучения; группа, обработанная доксорубицином; группа комбинированного воздействия ионизирующего излучения и доксорубицина; необработанная контрольная группа.

Обработка клеток противоопухолевым препаратом. Обработка клеток линии MCF-7 химиопрепаратом доксорубицин в концентрации 0,004 мг/мл осуществлялась за 24 ч до процедуры облучения.

Облучение клеток

Облучение проводили на комплексе протонного излучения «Прометеус» на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Клетки подвергали воздействию сканирующего пучка протонов в дозе 4 Гр (энергия протонов 100 МэВ) в центре распределенного пика Брэгга.

Перед началом облучения клетки снимали с культурального флакона раствором Трипсина–Версена в отношении 1:1 и разводили до концентрации 50 тыс. кл/мл. Далее суспензию клеток переносили в пробирки типа Эппендорф в объеме по 1,5 мл.

Выделение РНК из клеток

Выделение РНК проводили с помощью коммерческого набора для выделения суммарной РНК на микроцентрифужных колонках RNA Solo. Количество клеток для выделения РНК составляло 1×10^6 .

Определение концентрации РНК

Измерения выполнялись на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, США) с помощью программного обеспечения The NanoDrop 1000. Для оценки чистоты полученной РНК использовали соотношение оптической плотности $A_{260/280}$, которое составляло 2–2,2.

Анализ экспрессии генов PMAIP1 и BIRC5

Олигонуклеотидные последовательности праймеров были разработаны компанией ЗАО «Евроген» (Россия): для BIRC5 прямой 5'-CCACTGAGAACGAGCCAGACTT-3' и обратный 5'-GTATTACAGGCGTAAGCCACCG-3', для PMAIP1 (Noxa) прямой 5'-CCAGCCGCCAGTCAATCA-3' и обратный 5'-GTGCCTTGGAAACGGAAGA-3'. Для соотношения сигналов (нормализации) использовали кДНК GAPDH; праймеры для GAPDH: прямой 5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3' и обратный 5'-ACCACCTGTTGCTGTAGCCAA-3'.

Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR)

Обратная транскрипция и амплификация кДНК осуществлялись одновременно в одноступенчатой реакции ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов OneTube RT-PCR SYBR (Евроген), детектирование продуктов проводилось с помощью интеркалирующего красителя SYBR Green I.

Статистическая обработка данных

Оценку экспрессии генов для каждой пробы проводили в трех аналитических повторностях, данные по которым затем усредняли. Обработку результатов проводили с помощью метода $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Livak and Schmittgen, 2001). Данные количественной оценки экспрессии генов представляли в относительных единицах, рассчитанных при сравнении с уровнями экспрессии референсного гена GAPDH. Перед расчётами данные были проверены на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка в программе Microsoft Excel 2019. На основании полученных данных строили графики медианных значений относительного уровня экспрессии каждого гена. Были построены диаграммы размаха (box-plots) для визуального представления групп числовых данных через квартили. Бокс-диаграммы размаха показывают квартили Q1 и Q3, линия между которыми обозначает медиану, а «планки» указывают на степень разброса данных. Статистическую достоверность между группами данных рассчитывали при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты изменения экспрессии гена BIRC5 в клетках линии MCF-7 после облучения и комбинированного действия представлены на рис. 1.

Полученные результаты в линии клеток MCF-7 демонстрируют сложную взаимосвязь между воздействием доксорубицина, ионизирующего излучения и уровнем экспрессии гена BIRC5 (Survivin), играющего ключевую роль в регуляции апоптоза.

Значительное снижение экспрессии BIRC5 до 0,02 в группе, обработанной только доксорубицином, указывает на его сильное ингибирующее действие. Подавление экспрессии BIRC5 как ингибитора апоптоза согласуется с механизмом действия антрациклинового антибиотика, вызывающего повреждение ДНК и индуцирующего апоптоз.

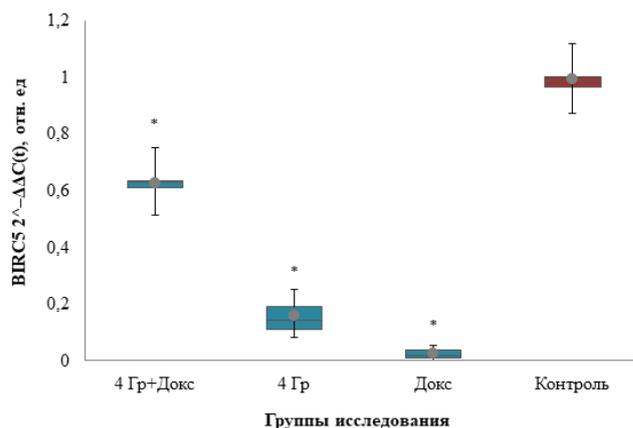


Рис. 1. Экспрессия гена BIRC5 в исследуемых группах.

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

Fig. 1. Expression of the BIRC5 gene in the studied groups.
* – differences between control and irradiated cells are statistically significant, $p < 0.05$

При этом комбинированное воздействие доксорубицина и ионизирующего излучения (протоны, 4 Гр) приводит к значительному повышению экспрессии BIRC5 до 0,63, вероятно, в качестве компенсаторного механизма, направленного на подавление апоптоза и репарацию ДНК, вызванных комбинированным цитотоксическим стрессом. Высокое увеличение экспрессии BIRC5 указывает на активацию мощных компенсаторных механизмов выживания в ответ на комбинированный цитотоксический стресс. Клетки пытаются противостоять массовой клеточной гибели, повышая уровень ингибитора апоптоза.

Группа, подвергнутая только воздействию ионизирующего излучения (4 Гр), демонстрирует снижение экспрессии BIRC5 до 0,16. Несмотря на активацию механизмов репарации ДНК, это указывает на преобладание цитотоксического эффекта излучения в данном случае, приводящего к подавлению экспрессии BIRC5 и потенциально способствующего увеличению апоптоза. Относительно высокое значение по сравнению с группой, обработанной только доксорубицином, может быть связано с различиями в механизмах повреждения ДНК, вызываемых этими агентами, а также с различной кинетикой ответа клеток на стресс.

Результаты свидетельствуют о том, что доксорубин эффективно подавляет экспрессию BIRC5, в то время как комбинированное воздействие доксорубицина и ионизирующего излучения приводит к комплексному ответу, включающему активацию защитных механизмов, проявляющихся в повышении экспрессии Survivin. Воздействие только ионизирующего излучения вызывает снижение экспрессии BIRC5, но в меньшей степени, чем монотерапия доксорубицином.

Результаты изменения экспрессии гена PMAIP1 в клетках линии MCF-7 после облучения и комбинированного действия представлены на рис. 2.

Результаты экспрессии гена PMAIP1 (Noxa) в клетках MCF-7 демонстрируют различную реакцию на действие доксорубицина и ионизирующего излучения, что указывает на сложную регуляцию апоптоза в этих условиях. Отсутствие экспрессии Noxa в контрольной группе (0,00) является ожидаемым, так как Noxa – проапоптотический белок, экспрессия которого индуцируется в ответ на стресс.

Значительное повышение экспрессии PMAIP1 (Noxa) (0,0260) в группе, обработанной только доксо-

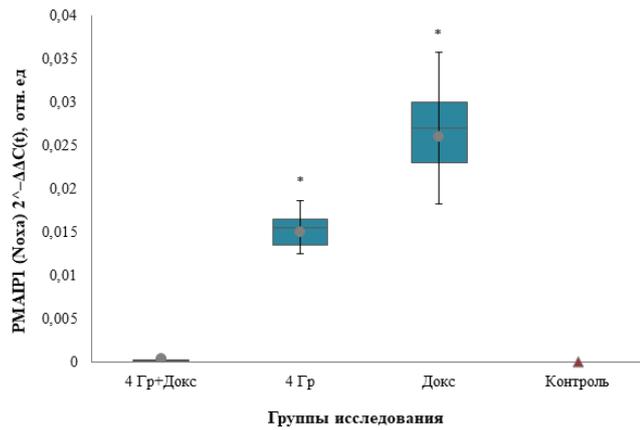


Рис. 2. Экспрессия гена PMAIP1 (Noxa) в исследуемых группах.

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

Fig. 2. PMAIP1 (Noxa) gene expression in the studied groups.

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

рубидином, соответствует его известному механизму действия – индукции апоптоза через повреждение ДНК. Повышенная экспрессия PMAIP1 (Noxa) подтверждает активацию внутреннего пути апоптоза в ответ на цитотоксическое воздействие доксорубидина.

Напротив, резкое снижение экспрессии PMAIP1 (0,0003) в группе с комбинированным воздействием доксорубидина и ионизирующего излучения может свидетельствовать о превалировании механизмов выживания клеток при комбинированном стрессе, что может быть обусловлено активацией сигнальных путей, ингибирующих транскрипцию гена Noxa или повышающих стабильность мРНК антиапоптотических белков, либо ускоренным протеолизом Noxa в условиях сильного повреждения ДНК.

Умеренное повышение экспрессии Noxa (0,015) в группе, обработанной только ионизирующим излучением, указывает на активацию апоптотического ответа, но менее выраженного, чем при действии доксорубидина. Это может отражать как различия в механизмах повреждения ДНК, вызываемых этими двумя агентами, так и различную скорость активации апоптотических путей.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено анализу влияния доксорубидина и ионизирующего излучения (доза 4 Гр), как в монотерапии, так и в комбинированном режиме, на

экспрессию генов BIRC5 (Survivin) и PMAIP1 (Noxa) в клеточной линии MCF-7. Актуальность работы обусловлена необходимостью оптимизации комбинированных схем противоопухолевой терапии, требующей детального понимания синергизма или антагонизма различных цитотоксических агентов для повышения эффективности и снижения токсического воздействия. Известно, что доксорубидин и ионизирующее излучение индуцируют апоптоз посредством повреждения ДНК. Однако предсказание результата комбинированного применения этих агентов затруднено из-за нелинейности клеточного ответа и отсутствия стабильного синергизма. Изучение лежащих в основе этого явления молекулярных механизмов является важной задачей.

Проведенный анализ выявил сложные молекулярные механизмы, регулирующие клеточную реакцию на комбинированное воздействие. Обнаруженное подавление экспрессии BIRC5 под действием доксорубидина подтверждает данные литературы о его апоптогенной активности. Наблюдаемое парадоксальное повышение экспрессии BIRC5 при комбинированном воздействии предполагает активацию компенсаторных механизмов выживания клеток, направленных на подавление апоптоза и усиление репарации ДНК. Одновременно, снижение экспрессии PMAIP1 в условиях комбинированной терапии может быть обусловлено модуляцией сигнальных путей, приводящей к ингибированию транскрипции гена или увеличению скорости деградации белка Noxa. Относительно меньшее снижение экспрессии BIRC5 при воздействии только ионизирующего излучения по сравнению с доксорубидином, вероятно, отражает различия в спектре и кинетике ДНК-повреждений, индуцированных этими агентами.

Заключение

Полученные результаты указывают на антагонистический эффект комбинированного применения доксорубидина и ионизирующего излучения на регуляцию апоптоза, что подчеркивает сложность клеточного ответа на комбинированную терапию и необходимость более глубокого изучения этих механизмов для оптимизации онкологических стратегий. Полученные данные могут служить основой для разработки новых терапевтических подходов, направленных на преодоление механизмов резистентности к комбинированному лечению. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с использованием различных клеточных моделей и *in vivo* экспериментов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2024. 262 с. [*Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2023 Godu = The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2023*. Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow. MNI OI im. P.A. Gertsena Publ., 2024. 262 p. (In Russ.)].
2. Keta O.D., Todorovic D.V., Bulat T.M., Cirrone P.G., Romano F., Cuttone G., Petrovic I.M., Ristic Fira A.M. Comparison of Human Lung Cancer Cell Radiosensitivity after Irradiations with Therapeutic Protons and Carbon Ions. *Exp Biol Med* (Maywood). 2017;242;10:1015-1024. doi:10.1177/1535370216669611.
3. Delgado Y., Torres A., Milian M. Apoptosis Activation Associated to BH3 only Domain and BCL-2 Homology Domain Proteins: New Way to Design Anti-Cancer Drugs. *J. Cancer Prev Curr Res*. 2019;10:54-59. doi: 10.15406/jcpr.2019.10.00391.
4. Greaves G., Milani M., Butterworth M., Carter R.J., Byrne D.P., Evers P.A., Luo X., Cohen G.M., Varadarajan S. BH3-Only Proteins are Dispensable for Apoptosis Induced by Pharmacological Inhibition of Both MCL-1 and BCL-X L. *Cell Death Differ*. 2019;26:1037-1047. doi: 10.1038/s41418-018-0183-7.
5. Huang K., O'Neill K.L., Li J., Zhou W., Han N., Pang X., Wu W., Struble L., Borgstahl G., Liu Z. BH3-only Proteins Target BCL-XL/MCL-1, Not BAX/BAK, to Initiate Apoptosis. *Cell Res*. 2019;29:942-952. doi: 10.1038/s41422-019-0231-y.
6. Hagenbuchner J., Ausserlechner M.J., Porto V., David R., Meister B., Bodner M., Villunger A., Geiger K., Obexer P. The Anti-Apoptotic Protein BCL2L1/Bcl-XL Is Neutralized by pro-Apoptotic PMAIP1/Noxa in Neuroblastoma, Thereby Determining Bortezomib Sensitivity Independent of Prosurvival MCL1 Expression. *J Biol Chem*. 2010;285:6904-6912. doi: 10.1074/jbc.M109.038331.
7. Lopez H., Zhang L., George N.M., Liu X., Pang X., Evans J.J., Targy N.M., Luo X. Perturbation of the Bcl-2 Network and an

- Induced Noxa/Bcl-XL Interaction Trigger Mitochondrial Dysfunction after DNA Damage. *J Biol Chem.* 2010;285:15016-15026. doi: 10.1074/jbc.M109.086231.
8. Zhang L., Lopez H., George N.M., Liu X., Pang X., Luo X. Selective Involvement of BH3-Only Proteins and Differential Targets of Noxa in Diverse Apoptotic Pathways. *Cell Death Differ.* 2011;18:864-873. doi: 10.1038/cdd.2010.152.
 9. Warriar N.M., Agarwal P., Kumar P. Emerging Importance of Survivin in Stem Cells and Cancer: the Development of New Cancer Therapeutics. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16:5:828-852. doi:10.1007/s12015-020-09995-4.
 10. Южаков В.В., Корчагина К.С., Фомина Н.К., Корякин С.Н., Соловьев А.Н., Ингель И.Э., Корецкая А.Е., Севаньяева Л.Е., Яковлева Н.Д., Цыганова М.Г. Действие γ -излучения и сканирующего пучка протонов на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 крыс // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2020. №2. С. 101-114 [Yuzhakov V.V., Korchagina K.S., Fomina N.K., Koryakin S.N., Solov'yev A.N., Ingel' I.E., Koretskaya A.Ye., Sevan'kayeva L.Ye., Yakovleva N.D., Tsyganova M.G. Effect of γ -Radiation and Scanning Proton Beam on the Morphofunctional Characteristics of Rat Sarcoma M-1. *Radiatsiya i Risk Byulleten' Prekrashcheniya Radiatsionno-epidemiologicheskogo Registra = Radiation and Risk Bulletin of the Termination of the Radiation Epidemiological Registry.* 2020;2:101-114. (In Russ.)]. doi: 10.21870/0131-3878-2020-29-2-101-114.
 11. Calaf G.M., Crispin L.A., Muñoz J.P., Aguayo F., Narayan G., Roy D. Cell Adhesion Molecules Affected by Ionizing Radiation and Estrogen in an Experimental Breast Cancer Model. *Int J Mol Sci.* 2022;23;20:12674. doi:10.3390/ijms232012674.
 12. Ritner C., Popovic J., Abouzeid A., Li Y., Paunesku T., Papieni R., Woloschak G. Gene Expression and Early Radiation Response of Two Distinct Neuroblastoma Cell Lines. *Oncology.* 2023;101;7:446-456. doi:10.1159/000530902.
 13. Kuchur O.A., Zavisrskiy A.V., Shtil A.A. Transcriptional Reprogramming Regulates Tumor Cell Survival in Response to Ionizing Radiation: a Role of p53. *Bull Exp Biol Med.* 2023;174;5:659-665. doi:10.1007/s10517-023-05764-8.
 14. Popescu R.C., Savu D.I., Bierbaum M., Grbenicek A., Schneider F., Hosser H., Vasile B.S., Andronescu E., Wenz F., Giordano F.A., Herskind C., Veldwijk M.R. Intracellular Delivery of Doxorubicin by Iron Oxide-Based Nano-Constructs Increases Clonogenic Inactivation of Ionizing Radiation in HeLa Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22;13:6778. doi:10.3390/ijms22136778.
 15. George N., Joshi M.B., Satyamoorthy K. DNA Damage-Induced Senescence is Associated with Metabolomic Reprogramming in Breast Cancer Cells. *Biochimie.* 2024;216:71-82. doi:10.1016/j.biochi.2023.09.021.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. А.А. Мельникова – проведение экспериментов, разработка теоретической основы исследования; А.А. Афонин – проведение экспериментов; Л.Н. Комарова – концепция исследования, научное руководство; В.О. Сабуров – проведение экспериментов.

Поступила: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. A.A. Melnikova – conducting experiments, developing a theoretical basis for research; A.A. Afonin – conducting experiments; L.N. Komarova – development of the research concept, scientific supervision; V.O. Saburov – conducting experiments.

Article received: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.

Д.В. Молодцова^{1,2}, Е.А. Котенкова³, Е.К. Полищук⁴, А.А. Осипов²,
Д.В. Гурьев¹, А.К. Чигасова^{1,2,5}, Н.Ю. Воробьева^{1,2}, А.Н. Осипов^{1,2,3}

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ХИМИОЛУЧЕВЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ КЛЕТОК НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА, ВЫЖИВШИХ ПОСЛЕ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ В СУММАРНОЙ ДОЗЕ 20 Гр

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

⁴ Экспериментальная клиника и научно-исследовательская лаборатория биологически активных веществ животного происхождения Федерального исследовательского центра пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН, Москва

⁵ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Контактное лицо: Дарья Викторовна Молодцова, e-mail: dmolodtsova@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Получить клетки немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) человека, выжившие и давшие устойчивый рост после фракционированного воздействия рентгеновского излучения в суммарной дозе 20 Гр, и провести оценку их чувствительности к дополнительному облучению и воздействию цисплатина.

Материал и методы: В работе использовали клеточную линию НМРЛ – А549, которую облучали в режиме фракционирования (5 фракций по 4 Гр) для получения сублинии выживших клеток – А549IR. Клетки А549 и А549IR подвергали тестирующему воздействию рентгеновского излучения или цисплатина. После чего проводили анализ пролиферативной активности, 2D-миграционной способности и эффективности репарации двунитевых разрывов ДНК (ДР) с помощью количественной оценки остаточных фокусов белков γ H2AX и 53BP1.

Результаты: Были получены клетки НМРЛ, которые выжили и дали устойчивый рост после фракционированного облучения рентгеновским излучением в суммарной дозе 20 Гр. Полученные клетки А549IR обладали измененной морфологией, пониженной пролиферативной активностью и повышенной миграционной способностью. Анализ остаточных фокусов 53BP1 после тестирующего облучения этих клеток в дозе 6 Гр свидетельствует о повышенной эффективности репарации радиационно-индуцированных ДР ДНК. Также было обнаружено, что клетки А549IR более устойчивы к воздействию цисплатина.

Заключение: В целом результаты исследования показывают, что комбинированную химиолучевую терапию для лечения НМРЛ следует назначать с осторожностью, если исследования на модели животных поддержат полученные выводы. Клетки НМРЛ, пережившие воздействие ИИ, могут приобретать резистентность к цисплатину. Для выбора подходящей терапии важно оценить как уже существующую радио- и химорезистентность опухолевых клеток, так и их резистентность к терапевтическим воздействиям, развившуюся во время лечения.

Ключевые слова: клетки НМРЛ, рентгеновское излучение, цисплатин, γ H2AX, 53BP1, остаточные фокусы, двунитевые разрывы ДНК

Для цитирования: Молодцова Д.В., Котенкова Е.А., Полищук Е.К., Осипов А.А., Гурьев Д.В., Чигасова А.К., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н. Чувствительность к химиолучевым воздействиям клеток немелкоклеточного рака легкого человека, выживших после фракционированного облучения в суммарной дозе 20 Гр // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 10–15. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-10-15

D.V. Molodtsova^{1,2}, E.A. Kotenkova³, E.K. Polishchuk⁴, A.A. Osipov²,
D.V. Guryev¹, A.K. Chigasova^{1,2,5}, N.Yu. Vorobyeva^{1,2}, A.N. Osipov^{1,2,3}

Sensitivity to Chemoradiation Effects of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells Surviving Fractionated Irradiation with a Total Dose of 20 Gy

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

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

³ Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Moscow Region, Dolgoprudny, Russia

⁴ Experimental clinic and research laboratory for bioactive substances of animal origin, V.M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems, Moscow, Russia;

⁵ N.M. Emanuel Institute for Biochemical Physics, Moscow, Russia

Contact person: D.V. Molodtsova, e-mail: dmolodtsova@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To obtain human non-small cell lung cancer (NSCLC) cells that survived and showed stable growth after fractionated exposure to X-rays at a total dose of 20 Gy and to evaluate their sensitivity to additional irradiation and cisplatin.

Material and methods: The NSCLC cell line A549 was used in the study, and it was irradiated in the fractionated mode (5 fractions of 4 Gy) to obtain a subline of surviving cells – A549IR. A549 and A549IR cells were subjected to testing exposure to X-rays or cisplatin. Then,

proliferative activity, 2D migration capacity and the efficiency of DNA double-strand break (DSB) repair were analyzed using a quantitative assessment of residual foci of the γ H2AX and 53BP1 proteins.

Results: The study yielded NSCLC cells that survived and showed stable growth after fractionated X-ray irradiation with a total dose of 20 Gy. The resulting A549IR cells had altered morphology, decreased proliferative activity, and increased migration capacity. Analysis of residual 53BP1 foci after test irradiation with a dose of 6 Gy indicates increased efficiency of repair of radiation-induced DNA DSBs. It was also found that A549IR cells are more resistant to cisplatin.

Conclusion: Overall, the study results show that combination CRT for the treatment of NSCLC should be prescribed with caution if studies based on the animal model support current conclusions. NSCLC cells that have survived IR exposure may acquire resistance to cisplatin. To select the appropriate therapy, it is important to assess both the existing radio- and chemo-resistance of tumor cells and their resistance to therapeutic effects that developed during treatment.

Keywords: NSCLC cells, X-ray irradiation, cisplatin, γ H2AX, 53BP1, residual foci, DNA double-strand breaks

For citation: Molodtsova DV, Kotenkova EA, Polishchuk EK, Osipov AA, Guryev DV, Chigasova AK, Vorobyeva NYu, Osipov AN. Sensitivity to Chemoradiation Effects of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells Surviving Fractionated Irradiation with a Total Dose of 20 Gy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):10–15. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-10-15

Введение

Химио-, лучевая и химиолучевая терапия (ХЛТ) в настоящее время являются одними из основных методов лечения злокачественных новообразований (ЗНО). Однако наличие радио- и химиорезистентных клеток может приводить к неудаче противоопухолевой терапии, которая обычно показывает достаточно хорошие результаты при лечении большинства типов ЗНО. ХЛТ может проводиться одновременно или последовательно до (неoadьювантно) или после (адьювантно) первичного лечения (хирургия или лучевая терапия) [1]. При последовательной ХЛТ неудача может быть обусловлена перекрестной резистентностью опухолевых клеток. Радиорезистентность и химиорезистентность – два разных фенотипа, и их взаимодействие очень сложное: в одних случаях они обеспечивают защитные эффекты при последующей химиотерапии или облучении, а в других – усиливают повреждающие эффекты. Исследования показывают, что радиорезистентные опухолевые клетки могут демонстрировать устойчивость к воздействию химиопрепаратов [2–5]. Так, показано, что длительная фракционированная лучевая терапия клеток аденокарциномы легких человека привела к снижению регуляции фолатного рецептора альфа, что снизило поглощение препарата во время последующего воздействия пеметрекседа [6]. Механизмы формирования резистентности к противоопухолевой терапии включают эффективную способность к восстановлению, отмену остановки клеточного цикла, уклонение от апоптоза, гетерогенность опухоли, активацию опухолевых стволовых клеток (ОСК), мутации и микроокружение опухоли [7]. Микроокружение опухоли способствует резистентности за счет ремоделирования внеклеточного матрикса, гипоксии, активности ОСК, набора стромальных клеток, таких как опухоль-ассоциированные фибробласты и макрофаги М2, и посредничества паракринной коммуникации [7, 8]. В ответ на противоопухолевую терапию опухолевые клетки выделяют различные паракринные факторы, включая цитокины, интерлейкины, мРНК, некодируемую РНК, такую как миРНК и днкРНК, и другие, которые являются специфичными для состояния терапевтической реакции и опосредуют межклеточную коммуникацию, помогая им адаптироваться [8]. Для оптимизации схем лечения онкологических заболеваний очень важно понимать механизмы формирования радио- и химиорезистентности опухолевых клеток.

Двунитевые разрывы (ДР) являются критическими повреждениями ДНК клеток, а неэффективная репарация приводит к их гибели, мутации или онкотрансформации [9]. Эффективность репарации двунитевых разрывов ДНК (ДР) изучалась путем количественного

анализа выхода остаточных фокусов γ H2AX и 53BP1 через 24 ч после облучения рентгеновским излучением в дозах 2, 4 и 6 Гр или через 24 ч после 24-часового воздействия цисплатина в дозах 2, 4 и 6 мкг/мл. Фосфорилированный гистон H2AX (γ H2AX) и p53-связывающий белок 1 (53BP1) образуются на фланкирующих ДР участках хроматина в процессе репарации и могут быть визуализированы с помощью иммуноцитохимического окрашивания [10]. Количество фокусов этих белков в ядре клетки отражает количество сайтов репарации ДНК, а также кинетику репарации. Максимальное количество фокусов обычно наблюдается в течение 15–60 мин после облучения, а затем их количество уменьшается по экспоненте [11–13]. Фокусы, присутствующие через 24 ч и большее время после облучения, называются остаточными [14]. Полагают, что они являются сайтами репарации сложных, потенциально летальных повреждений ДНК [14, 15]. Фосфорилирование H2AX может осуществляться киназами ATR и ATM, которая активируется в ответ на появление одноцепочечных участков ДНК, образующихся в результате эксцизионной репарации нуклеотидов, поэтому анализ количества фокусов γ H2AX не всегда специфичен для ДР, однако 53BP1 является консервативным белком контрольной точки со свойствами сенсора ДР ДНК [16, 17]. Поэтому оценка локализации фокусов γ H2AX и 53BP1 более специфична для изучения эффективности репарации ДР ДНК.

Целью настоящей работы было получение клеток немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) человека, выживших и давших устойчивый рост после фракционированного воздействия рентгеновского излучения в суммарной дозе 20 Гр, и оценка их чувствительности к дополнительному облучению и воздействию цисплатина. Для этого была проанализирована эффективность репарации ДР ДНК, пролиферативная активность и гибель клеток после воздействия ионизирующего излучения (ИИ) и цисплатина.

Материал и методы

Культура клеток

В работе использовали клеточную линию НМРЛ A549 (ATCC CRM-CCL-185). Клетки культивировали в питательной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л) (ПанЭко, Россия) с аланил-глутамином, 25000 ед/фл пенициллина, 50 мг/фл стрептомицина (Биолот, Россия) и 10 % фетальной сыворотки крупного рогатого скота (HyClone Cytiva, США). Культивирование клеток проводили в стандартных условиях CO₂-инкубатора (37 °C, 5 % CO₂, насыщенная влажность).

Облучение

Облучение клеток проводили на рентгеновской установке РУСТ-М1 (ООО «Диагностика-М», Москва, Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, при мощности дозы 0,85 Гр/мин (напряжение 200 кВ, анодный ток 2×5 мА, алюминиевый фильтр 1,5 мм).

Получение клеток, выживших после воздействия ИИ

Чтобы получить клетки A549, выжившие после ИИ, родительские клетки облучали дозой 4 Гр один раз в день в течение 5 последовательных дней для имитации гипофракционирования. Обычные клинические режимы гипофракционирования включают фракционные дозы 6–10 Гр [18], однако при таком режиме было невозможно получить активно делящиеся клетки A549, поэтому фракционную дозу уменьшили до 4 Гр. После последнего облучения клетки инкубировали до появления активно делящихся клеток, получивших кодовое название A549IR. Для анализа радиочувствительности клетки подвергали дополнительному облучению в дозах 2, 4 и 6 Гр.

Инкубация с цисплатином

Для сравнительной оценки чувствительности к воздействию цисплатина исходные клетки A549 и A549IR подвергали воздействию 2, 4, 6 и 8 мкг/мл цисплатина (Тева, Россия) в течение 24 ч.

Иммуноцитохимия

Клетки фиксировали на покровных стеклах в 4 % параформальдегиде в течение 15 мин при комнатной температуре, затем дважды промывали в фосфатно-солевом буфере (рН 7,4) и проводили пермеабиллизацию в блокирующем буфере (0,3 % Triton-X100 в фосфатно-солевом буфере, рН 7,4) с добавлением 5 % сыворотки козы для блокирования неспецифического связывания антител в течение 40 мин. Затем клетки инкубировали в течение 1 ч с первичными кроличьими моноклональными антителами против γ H2AX (фосфо S139) (разведение 1:800, клон EP854(2)Y, Abcam, Waltham, MA, USA) или с первичными мышиными моноклональными антителами против 53BP1 (разведение 1:400, клон BP13, Merck-Millipore, Burlington, VA, USA). После нескольких промывок в фосфатно-солевом буфере клетки инкубировали в течение 1 ч со вторичными антителами козы против мыши IgG (H+L) (конъюгированными Alexa Fluor 488, 1:1600; Abcam, Уолтем, Массачусетс, США) или козы против кролика IgG H&L (Alexa Fluor® 555, разбавление 1:1600; Abcam, Уолтем, Массачусетс, США). Затем покровные стекла трижды промывали в фосфатно-солевом буфере и монтировали на предметные стекла с нанесением капли ProLong Gold (Life Technologies, Карлсбад, Калифорния, США) с DAPI для контрастного окрашивания ДНК. Клетки просматривали и получали изображения с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Токио, Япония), оснащенного камерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Йена, Германия). Использовались следующие наборы фильтров: UV-2E/C (возбуждение 340–380 нм и эмиссия 435–485 нм), В-2E/C (возбуждение 465–495 нм и эмиссия 515–555 нм) и Y-2E/C (возбуждение 540–555 нм и эмиссия 600–660 нм). Для каждой точки данных было получено изображение в общей сложности 100 клеток. Фокусы подсчитывались вручную и с использованием программного обеспечения DARFI (<http://github.com/varnivey/darfi>; доступ 19 сентября 2016 г.).

Проточная цитометрия

Количественную оценку доли клеток на стадии раннего апоптоза и мертвых клеток проводили методом проточной цитометрии с использованием коммерческого набора красителей Vybrant Apoptosis Assay Kit #4 (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США; каталожный номер: V13243) с YO-PRO-1, селективно окрашивающим апоптотические клетки, и йодистым пропидием (PI), окрашивающим мертвые клетки. К каждому 0,5 мл, содержащему 5×10^5 клеток, добавляли 0,5 мкл исходного раствора YO-PRO-1 и 0,5 мкл исходного раствора PI. Окрашенные клетки инкубировали в темноте в течение 20–30 мин, после чего измеряли на проточном цитометре Guava EasyCyte (EMD Millipore Corporation, Биллерика, Массачусетс, США) количество апоптотических и мертвых клеток с возбуждением 488 нм с зеленой флуоресцентной эмиссией для YO-PRO-1 (т. е. полоса пропускания 525/30) и красной флуоресцентной эмиссии для PI (полоса пропускания 695/50). Для каждого образца было получено 5000 событий; полученные результаты анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo V10 (Becton Dickinson, Сан-Хосе, Калифорния, США).

Анализ миграционной активности с помощью скретч-теста

Клетки культивировали в 96-луночном планшете до достижения монослоя, после чего наносили «царапину» (англ. scratch) в середине монослоя с помощью стерильного наконечника микропипетки на 200 мкл. С помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония) с увеличением $\times 4$, получали изображения начальных «царапин» в нулевой момент времени ($t = 0$ ч) и через 24 ч ($t = \Delta$ ч). Миграционную активность клеток оценивали с использованием программы ImageJ. Миграционная активность клеток была представлена как площадь зарастания поверхности «царапины» % от исходной площади «царапины».

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий выборок использовали t -критерий Стьюдента ($p < 0.05$). Результаты исследований представлены как среднее арифметическое результатов трех независимых экспериментов \pm стандартная погрешность среднего ($M \pm SEM$).

Результаты

После завершения воздействия на родительские клетки A549, выжившие клетки вошли в фазу полиплоидных гигантских опухолевых клеток и оставались в состоянии покоя в течение 2 недель. Полиплоидные гигантские опухолевые клетки демонстрируют смешанный стареющий и покоящийся фенотип, и с наступлением благоприятных условий покоящиеся клетки дают начало активно пролиферирующим клеткам. Площадь поверхности полиплоидных гигантских опухолевых клеток была в 8 раз больше, чем у контрольных клеток. Через 2 недели появились активно делящиеся клетки (A549IR) и их использовали для дальнейших экспериментов.

Наличие характеристик резистентности в полученных клетках A549IR оценивали с помощью анализа клеточной гибели методом проточной цитометрии. После тестового воздействия ИИ в дозе 6 Гр доля мертвых клеток A549IR была ниже, чем у родительских клеток A549, однако эта разница была статистически незначима

(рис. 1). Морфология клеток A549IR свидетельствовала о признаках эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Это изменение направляет переход клеток из эпителиального в мезенхимальный тип, что может быть связано с прогрессированием опухоли и приобретением инвазивных характеристик злокачественных новообразований. Визуально клетки показывают увеличенные размеры, приобретают более веретенообразную клеточную границу с большим количеством цитоплазмы, с контактом между клетками через фокальные точки, а не скопления клеток.

Для определения повышенной инвазивности в линиях A549IR на основе наблюдения за признаками ЭМП морфологии клеток 2-D миграция клеток была оценена с помощью скретч-теста. Данные показали повышенную миграционную способность клеток A549IR по сравнению с исходными клетками A549, что свидетельствует о приобретении характеристик инвазивности (рис. 2).

Пролиферативная активность клеток A549IR была ниже (48 ч), чем в исходной клеточной линии (24 ч). Дополнительное воздействие ИИ в дозах 2, 4 и 6 Гр приводило к более выраженному ее замедлению по сравнению с исходными клетками A549 (рис. 3).

На рис. 4 представлены результаты иммуноцитохимического анализа остаточных фокусов γ H2AX, 53BP1 и их солокализации через 24 ч после облучения клеток A549 и A549IR в дозах 2, 4 и 6 Гр. Статистически значимое снижение количества остаточных фокусов в клетках

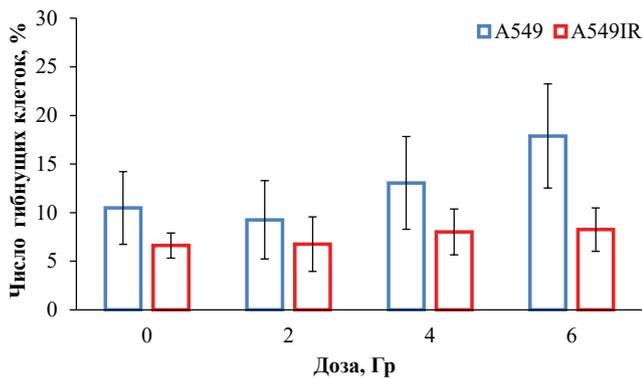


Рис. 1. Доля мертвых клеток (PI+), оцененная методом проточной цитометрии через 24 ч после облучения в дозах 2–6 Гр (n=3)

Fig. 1. The percent of dead cells (PI+) as assessed by flow cytometry 24 hours after exposure to different doses of IR (n=3)

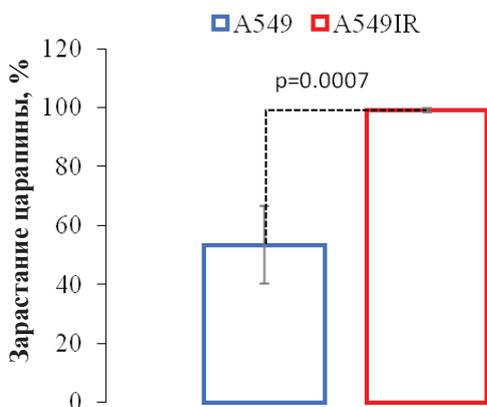


Рис. 2. 2D миграция клеток A549IR и A549 за 24 ч (n=3)

Fig. 2. 2D migration of A549IR and Control cells after 24 hours (n=3)

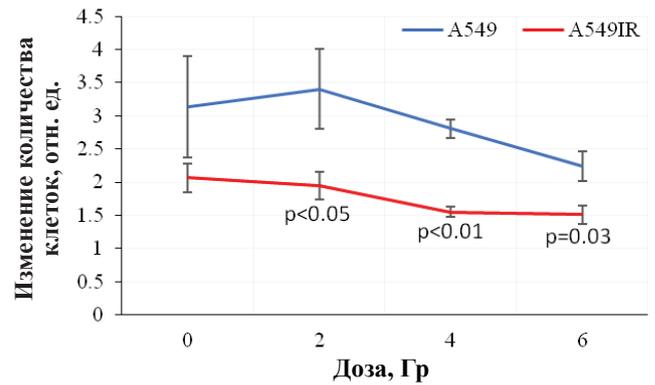


Рис. 3. Изменения количества клеток A549 и A549IR через 48 ч после облучения (n=3)

Fig. 3. Changes in the number of cells of the parent A549 and A549IR 48 hours after exposure to different doses of IR (n=3)

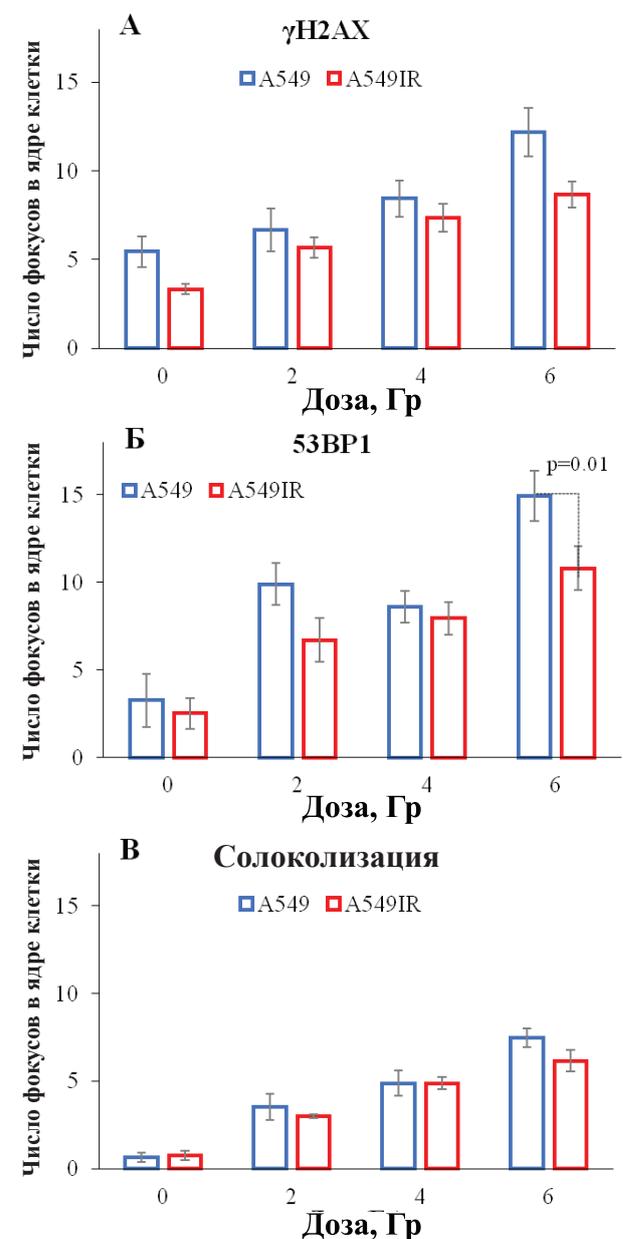


Рис. 4. Количество остаточных фокусов γ H2AX (A), 53BP1 (B) и их солокализация (B) в клетках A549IR и A549 через 24 ч облучения (n=3)

Fig. 4. Number of residual γ H2AX (A), 53BP1 (B) and colocalized (B) foci in previously irradiated A549IR and parental A549 cells 24 hours after X-ray irradiation with doses of 2, 4 and 6 Gy (n=3)

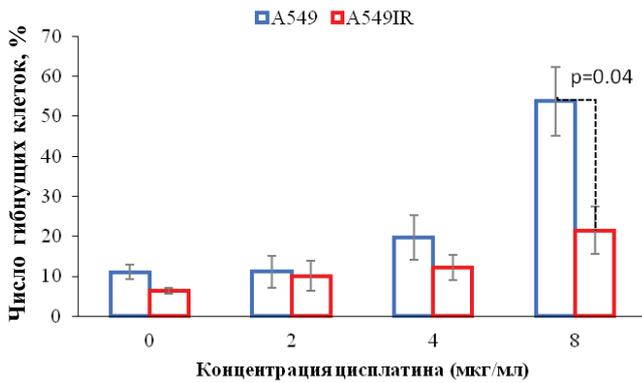


Рис. 5. Доля мертвых клеток (PI+), оцененная методом проточной цитометрии через 24 ч после воздействия цисплатина различных концентраций (n=3)

Fig. 5. The percent of dead cells (PI+) as assessed by flow cytometry 24 hours after exposure of A549IR cells to different concentrations of cisplatin (B) (n=3)

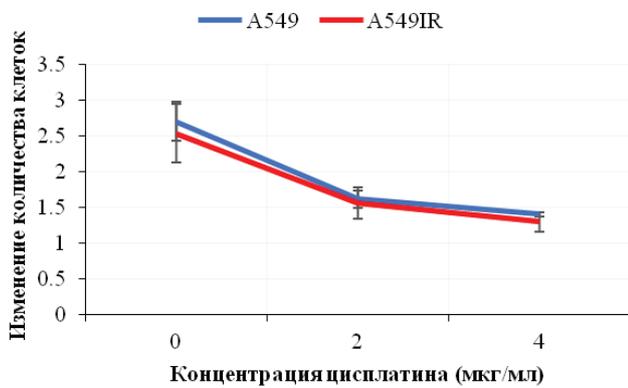


Рис. 6. Изменение количества клеток A549 и A549IR через 48 ч после воздействия цисплатина различных концентраций (n=3)

Fig. 6. Changes in the number of cells of the parent A549 and A549IR 48 hours after exposure to different doses of cisplatin (n=3)

A549IR по сравнению с клетками A549 было показано только для фокусов 53BP1 после облучения дозе 6 Гр.

Также была проведена оценка перекрестной резистентности клеток A549 и A549IR к цисплатину. Результаты анализа клеточной гибели с помощью проточной цитометрии показывают, что после воздействия на клетки A549IR 8 мкг/мл цисплатина процент клеток PI+ был значительно ниже, чем в исходной клеточной линии A549 (рис. 5). Это свидетельствует об их повышенной резистентности к воздействию цисплатина, возможно за счет механизма уклонения от гибели.

Не было отмечено различий в пролиферативной активности клеток A549IR и A549 после воздействия цисплатина в концентрации 2 и 4 мкг/мл (рис. 6).

Результаты анализа количества остаточных фокусов γ H2AX, 53BP1 и их солокализации через 24 ч после воздействия цисплатина в дозах 2, 4 и 6 мкг/мл на клетки A549IR и A549 представлены на рис. 7. При концентрации цисплатина 2 мкг/мл наблюдалось значительно меньшее количество остаточных фокусов 53BP1 в клетках A549IR по сравнению с клетками A549. Для всех других точек сравнения статистически значимых различий не было обнаружено.

Обсуждение

В ходе работы были получены клетки НМРЛ, которые выжили и дали устойчивый рост после фракциони-

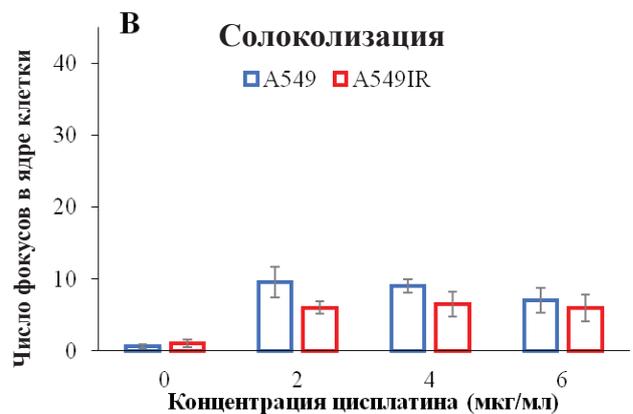
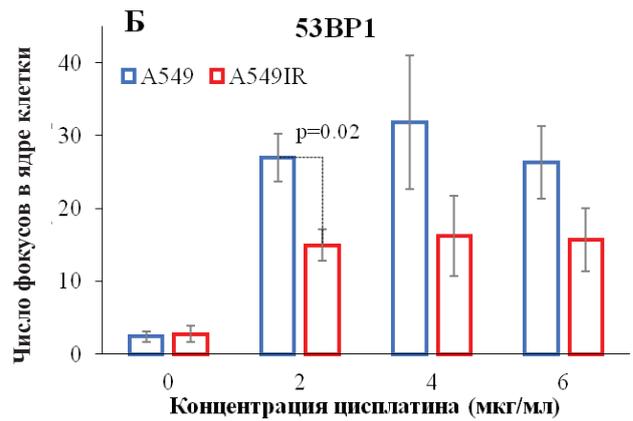
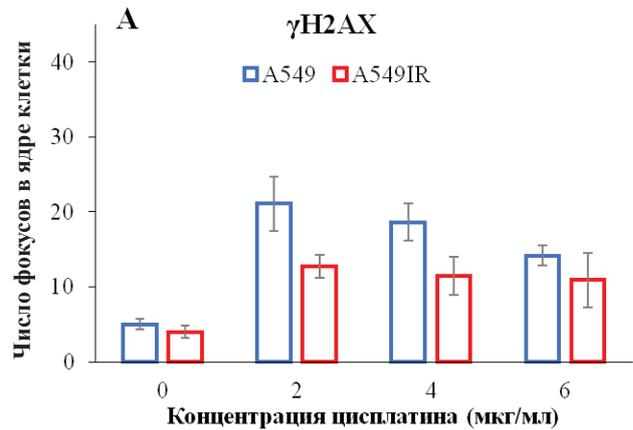


Рис. 7. Количество остаточных фокусов γ H2AX (А), 53BP1 (Б) и их солокализация (В) в контрольных и ранее облученных (A549IR) клетках через 24 ч после воздействия цисплатина различных концентраций (n=3)

Fig. 7. Amount of residual γ H2AX (A), 53BP1 (B) and colocalized (B) foci in control and previously irradiated (A549IR) cells 24 hours after a 24-hour incubation in cisplatin at a concentration of 2, 4 and 6 μ g/ml (n=3)

рованного облучения рентгеновским излучением в суммарной дозе 20 Гр (клетки A549IR). Полученные клетки обладали измененной морфологией, пониженной пролиферативной активностью и повышенной миграционной способностью. Анализ остаточных фокусов 53BP1 после тестирующего облучения этих клеток в дозе 6 Гр свидетельствует о повышенной эффективности репарации радиационно-индуцированных ДР ДНК. Также было обнаружено, что клетки A549IR более устойчивы к воздействию цисплатина.

Заключение

В целом результаты исследования показывают, что комбинированную ХЛТ для лечения НМРЛ следует назначать с осторожностью. Клетки НМРЛ, пережившие воздействие ИИ, могут приобретать резистентность к цисплатину. Для выбора подходящей терапии важно оценить как уже существующую радио- и химиорезистентность опухолевых клеток, так и их резистентность

к терапевтическим воздействиям, развившуюся во время лечения. Разработка диагностической панели для определения резистентности опухоли поможет в выборе эффективной онкологической терапии, поскольку уже существуют перспективные маркеры радио- и химиорезистентности, например специфические микроРНК, обнаруживаемые как внутриклеточно, так и в плазме крови [8].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Watanabe S-i., Nakagawa K., Suzuki K., Takamochi K., Ito H., Okami J., et al. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2017;47;12:1112-8. doi: 10.1093/jjco/hyx147.
2. Hao W., Wu L., Cao L., Yu J., Ning L., Wang J., et al. Radioresistant Nasopharyngeal Carcinoma Cells Exhibited Decreased Cisplatin Sensitivity by Inducing SLC1A6 Expression. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:629264. doi: 10.3389/fphar.2021.629264.
3. Gomez-Casal R., Epperly M.W., Wang H., Proia D.A., Greenberger J.S., Levina V. Radioresistant Human Lung Adenocarcinoma Cells that Survived Multiple Fractions of Ionizing Radiation are Sensitive to HSP90 Inhibition. *Oncotarget*. 2015;6;42:44306-22. doi: 10.18632/oncotarget.6248.
4. Wang Y., Huang J., Wu Q., Zhang J., Ma Z., Ma S., et al. Down-regulation of Breast Cancer Resistance Protein by Long-Term Fractionated Radiotherapy Sensitizes Lung Adenocarcinoma to SN-38. *Investigational New Drugs*. 2021;39;2:458-68. doi: 10.1007/s10637-020-01003-3.
5. Payton C., Pang L.Y., Gray M., Argyle D.J. Exosomes Derived from Radioresistant Breast Cancer Cells Promote Therapeutic Resistance in Naïve Recipient Cells. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11;12. doi: 10.3390/jpm11121310.
6. Wang Y., Huang J., Wu Q., Zhang J., Ma Z., Zhu L., et al. Decitabine Sensitizes the Radioresistant Lung Adenocarcinoma to Pemetrexed Through Upregulation of Folate Receptor Alpha. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:668798. doi: 10.3389/fonc.2021.668798.
7. Alhaddad L., Osipov A.N., Leonov S. The Molecular and Cellular Strategies of Glioblastoma and Non-Small-Cell Lung Cancer Cells Conferring Radioresistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23;21:13577 doi: 10.3390/ijms232113577.
8. Molodtsova D., Guryev D.V., Osipov A.N. Composition of Conditioned Media from Radioresistant and Chemoresistant Cancer Cells Reveals miRNA and other Secretory Factors Implicated in the Development of Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24;22:16498. doi: 10.3390/ijms242216498.
9. Babayan N., Grigoryan B., Khondkaryan L., Tadevosyan G., Sarkisyan N., Grigoryan R., et al. Laser-Driven Ultrashort Pulsed Electron Beam Radiation at Doses of 0.5 and 1.0 Gy Induces Apoptosis in Human Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20;20:51-40 doi: 10.3390/ijms20205140.
10. Shibata A., Jeggo P.A. Roles for 53BP1 in the Repair of Radiation-Induced DNA Double Strand Breaks. *DNA Repair*. 2020;93:102915. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102915.
11. Osipov A.N., Pustovalova M., Grekhova A., Eremin P., Vorobyeva N., Pulin A., et al. Low Doses of X-Rays Induce Prolonged and ATM-Independent Persistence of γ H2AX Foci in Human Gingival Mesenchymal Stem Cells. *Oncotarget*. 2015;6;29:27275-87. doi: 10.18632/oncotarget.4739.
12. 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.
13. Chigasova A.K., Pustovalova M.V., Osipov A.A., Korneva S.A., Eremin P.S., Yashkina E.I., et al. Post-Radiation Changes in The Number of Phosphorylated H2ax and Atm Protein Foci in Low Dose X-Ray Irradiated Human Mesenchymal Stem Cells. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69;1:15-9. doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-1-15-19.
14. Osipov A., Chigasova A., Belov O., Yashkina E., Ignatov M., Fedotov Y., et al. Dose Threshold for Residual γ H2AX, 53BP1, pATM and p-p53 (Ser-15) Foci in X-Ray Irradiated Human Fibroblasts. *International Journal of Radiation Biology*. 2025;101;3:1-10. doi: 10.1080/09553002.2024.2445581.
15. Osipov A., Chigasova A., Yashkina E., Ignatov M., Fedotov Y., Molodtsova D., et al. Residual Foci of DNA Damage Response Proteins in Relation to Cellular Senescence and Autophagy in X-Ray Irradiated Fibroblasts. *Cells*. 2023;12;8:1209 doi: 10.3390/cells12081209.
16. Djuzenova C.S., Zimmermann M., Katzer A., Fiedler V., Distel L.V., Gasser M., et al. A Prospective Study on Histone γ -H2AX and 53BP1 Foci Expression in Rectal Carcinoma Patients: Correlation with Radiation Therapy-Induced Outcome. *BMC Cancer*. 2015;15;1:856. doi: 10.1186/s12885-015-1890-9.
17. Katsube T., Mori M., Tsuji H., Shiomi T., Wang B., Liu Q., et al. Most Hydrogen Peroxide-Induced Histone H2AX Phosphorylation is Mediated by ATR and is not Dependent on DNA Double-Strand Breaks. *Journal of Biochemistry*. 2014;156;2:85-95. doi: 10.1093/jb/mvu021.
18. Arcangeli S., Greco C. Hypofractionated Radiotherapy for Organ-Confined Prostate Cancer: is Less More? *Nature Reviews Urology*. 2016;13;7:400-8. doi: 10.1038/nrurol.2016.106.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследования выполнены при поддержке Госзадания на НИР шифр «Сигнал» (№ регистрации в системе ЕГИСУ НИОКТР: 123011200048-4).

Участие авторов. Написание статьи: Д.В. Молодцова, А.Н. Осипов; Планирование экспериментов: Д.В. Молодцова, Н.Ю. Воробьева, А.Н. Осипов, Д.В. Гурьев; Выполнение экспериментов: Д.В. Молодцова, Н.Ю. Воробьева, Е.А. Котенкова, Е.К. Полищук, А.А. Осипов, А.К. Чигасова; Визуализация: А.Н. Осипов.

Поступила: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

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

Financing. The research was carried out with the support of the State Research Assignment cipher «Signal» (registration number in the EGISU R&D system: 123011200048-4).

Contribution. Writing: D.V. Molodtsova, A.N. Osipov; Experimental planning: D.V. Molodtsova, N.Yu. Vorobyeva, A.N. Osipov, D.V. Guryev; Experimental work: D.V. Molodtsova, N.Yu. Vorobyeva, E.A. Kotenkova, E.K. Polishchuk, A.A. Osipov, A.K. Chigasova; Visualization: A.N. Osipov.

Article received: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.

Е.А. Мысина¹, Н.Р. Попова¹, А.Е. Шемяков^{1,2}, И.В. Савинцева¹, Н.Н. Чукавин¹, А.Л. Попов¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПУЧКА ПРОТОНОВ НА ДИНАМИКУ РОСТА И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ 3D КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ, СФОРМИРОВАННЫХ ИЗ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ ЛИНИИ 4Т1

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино² ФТЦ Физического института РАН, Протвино

Контактное лицо: А.Л. Попов, e-mail: antonpopovleonid@gmail.com

РЕФЕРАТ:

Актуальность: Протонная терапия рассматривается как один из наиболее перспективных методов в лечении сложно локализованных опухолей, при этом до сих пор имеет некоторые недостатки, что требует разработки новых подходов к повышению ее эффективности. Одним из наиболее перспективных подходов является использование радиосенсибилизаторов, способных усиливать радиационно-индуцированные эффекты пучка протонов. При этом использование 2D моделей опухолевых клеток для скрининга потенциальных радиосенсибилизаторов является недостаточным для эффективной трансляции полученных экспериментальных данных на уровень *in vivo*. 3D клеточные сфероиды являются удобной и релевантной моделью для исследования новых подходов в терапии солидных опухолей, так как позволяют смоделировать условия микроокружения опухолевых клеток и смоделировать условия *in vivo*, включая наличие межклеточного матрикса и формирование определенной зональности.

Цель: Создание экспериментальной модели опухолевого сфероида на основе опухолевых клеток линии 4Т1 при их облучении пучком протонов для скрининга потенциальных нанорадиосенсибилизаторов.

Материал и методы: Оценка биологической действия *in vitro* выполнялась на культуре клеток линии 4Т1 (карцинома мыши). Для формирования клеточных сфероидов использовался метод «висячей капли». Облучение клеточных сфероидов проводили пучком протонов в пике Брэгга на терапевтической протонном комплексе «Прометеус» в дозе 0–12 Гр. Клоногенный тест использовали для анализа жизнеспособности и митотической активности клеток после облучения. Оценка динамики роста облученных 3D сфероидов оценивали путем анализа микроморфометрии в течение 8 дней после облучения.

Результаты: Показано дозозависимое снижение миграционной активности клеток после облучения пучком протонов в дозе от 1 до 12 Гр в модифицированном пике Брэгга. Установлено, что дозы 8, 10 и 12 Гр являются оптимальными для анализа веществ потенциального радиосенсибилизатора методом микроморфометрии для сфероидов, сформированных из клеток линии 4Т1.

Заключение: Определен дозовый ответ клеточных сфероидов, сформированных из опухолевых клеток линии 4Т1, на облучение пучком протонов в модифицированном пике Брэгга через анализ клоногенной активности и микроморфометрии. При этом стоит отметить, что данный метод анализа не всегда может быть использован, так как облучение ионизирующим излучением может приводить и к обратному эффекту: увеличению размеров сфероидов с повышением дозы облучения за счет разрушения межклеточных контактов, снижению плотности сфероида и увеличению его общего объема.

Ключевые слова: клеточный сфероид, модель опухоли, адронная терапия, протоны

Для цитирования: Мысина Е.А., Попова Н.Р., Шемяков А.Е., Савинцева И.В., Чукавин Н.Н., Попов А.Л. Исследование влияния пучка протонов на динамику роста и жизнеспособность 3D клеточных сфероидов, сформированных из клеток карциномы линии 4Т1 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 16–20. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-16-20

Е.А. Mysina¹, N.R. Popova¹, A.E. Shemyakov^{1,2}, I.V. Savintseva¹, N.N. Chukavin¹, A.L. Popov¹

Study of Proton Beam Influence on the Growth Dynamics and Viability of 3D Cell Spheroids Formed From 4T1 Carcinoma Cells

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia² PTC LPI, Protvino, Russia

Contact person: A.L. Popov, e-mail: antonpopovleonid@gmail.com

ABSTRACT

Background: Proton therapy is considered one of the most promising methods in the treatment of complex localized tumors, but still has some shortcomings, which requires the development of new approaches to improve its effectiveness. One of the most promising approaches is the use of radiosensitizers that can enhance the radiation-induced effects of a proton beam. However, the use of 2D tumor cell models for screening potential radiosensitizers is insufficient for the effective translation of the experimental data to the *in vivo* level. 3D cellular spheroids are a convenient and relevant model for studying new approaches in the therapy of solid tumors, since they allow simulating the conditions of the microenvironment of tumor cells and simulating *in vivo* conditions, including the presence of an intercellular matrix and the formation of a certain zonality.

Purpose: To create an experimental model of a tumor spheroid based on 4T1 tumor cells irradiated with a proton beam for screening potential nanoradiosensitizers.

Material and methods: *In vitro* biological activity was assessed using a 4T1 cell line (mouse carcinoma) culture. The hanging drop method was used to form cell spheroids. The spheroids were irradiated with a proton beam at the Bragg peak on at a dose of 0–12 Gr using the “Prometheus” therapeutic proton complex. The clonogenic test was used to analyze the viability and mitotic activity of the cells after irradiation. The growth dynamics of irradiated 3D spheroids has been assessing by analyzing micromorphometry for 8 days after irradiation.

Keywords: *cell spheroid, tumor model, hadron therapy, protons*

For citation: Mysina EA, Popova NR, Shemyakov AE, Savintseva IV, Chukavin NN, Popov AL. Study of Proton Beam Influence on the Growth Dynamics and Viability of 3D Cell Spheroids Formed From 4T1 Carcinoma Cells. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(4):16–20. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-16-20

Введение

3D клеточные сфероиды являются удобной экспериментальной моделью для исследования влияния ионизирующего излучения на опухолевые клетки, а также тестирования потенциальных терапевтических веществ или новых подходов к лечению в онкологии [1–5]. Такие структуры дают возможность обеспечить формирование определенной зональности как в опухолях *in vivo*, формируют внеклеточный матрикс в трехмерном пространстве, а также дают возможность быть сформированными из нескольких типов клеток, включая иммунные клетки, всего чего лишены 2D культуры. При этом стоит отметить, что 3D клеточные сфероиды также имеют некоторые недостатки (например, отсутствие микрокапиллярной сети), однако несмотря на них все равно значительно выигрывают у монослойных экспериментальных моделей. Несмотря на имеющиеся недостатки, 3D клеточные сфероиды остаются одним из наиболее релевантных и продвинутых подходов к моделированию солидных опухолей.

Использование 3D клеточных сфероидов для исследования радиосенсибилизирующих эффектов различных веществ широко применяется [6]. При этом существует несколько ключевых принципов, которые учитываются при разработке таких моделей, включая тип ионизирующего излучения, тип клеточной культуры, использование моно или гетерокультуры при формировании сфероида, наличие или отсутствие внеклеточного матрикса, условия оксигенации и т.д.

Анализ биологического действия ионизирующего излучения на опухолевые ткани при разработке экспериментальных моделей требует детального изучения, так как подбор схемы, дозы и энергии облучения являются ключевыми параметрами при разработке новых технологий лучевой терапии, включая бинарные технологии с использованием наночастиц [7–9]. Был проведен сравнительный анализ влияния фотонов, протонов и ионов углерода на 2D и 3D клеточных моделях, который подтвердил отличительные эффекты при воздействии на монослой культуры клеток или в ее 3D сфероиде. При этом максимальный повреждающий эффект наблюдался при облучении пучком ионов, что подтверждает перспективность адронной терапии опухолевых новообразований [10]. Также, используя гамма-облучение сфероидов, сформированных из опухолевых клеток линии BON1 и HCT116, показано, что облучение в дозе 6 Гр приводит к уменьшению размера сфероида в 2 раза через 7 дней после облучения. При этом авторами показано, что доля апоптотических клеток в сфероиде растет с увеличением дозы облучения, а вот увеличения уровня сенесцентных клеток не наблюдалось [11]. Сверхвысокая мощность дозы облучения (FLASH) недавно появилась как многообещающий подход к улучшению терапевтического соотношения лучевой терапии. Эффект FLASH обусловлен, по крайней мере частично, радиохимическим истощением кислорода из облученной ткани. В отличие от опухолевых ксенотрансплантатов *in vivo*, опухолевые сфероиды являются аваскулярными. Таким образом, их реакция на ионизирующее излучение не зависит от состояния сосудистой сети, циркуляции иммунных клеток в облученном поле и радиационного повреждения окружающих нормальных тканей, что делает их идеальной

моделью для исследования прорывных технологий радиотерапии таких как FLASH-облучение, молекулярный механизм которого обусловлен истощением кислорода под воздействием высоких доз в короткий промежуток времени [12].

Интересной является разработка новых подходов радиотерапии, где используется сочетанное действие двух разных видов излучений. Brünink S.C. et al разработали модели сочетанного воздействия различных факторов, например, гамма-излучения + гипертермии [13]. Используя 2 типа опухолевых клеток (HCT116 и CAL27) с однократным и комбинированным воздействием фотонного облучения (0–20 Гр) и гипертермии при 47 °C, они продемонстрировали реакцию 3D клеточных с точки зрения динамики их роста, жизнеспособности клеток и распределения доли живых/мертвых клеток. Было обнаружено, что чувствительность к теплу у сфероидов значительно ниже, чем у монослойных культур. Сфероиды демонстрировали различные закономерности уплотнения и повторного роста при воздействии тепла или радиации: нагретые сфероиды «сбрасывали» мертвые клетки в течение четырех дней после нагревания и демонстрировали более быстрый рост после воздействия, чем образцы, которые подвергались облучению или не подвергались лечению. Облученные сфероиды сохраняли плотную структуру и демонстрировали более длительную задержку роста, чем сфероиды, подвергавшиеся гипертермии или комбинированному воздействию. Авторами выдвинуто предположение о том, что в отличие от ионизирующего излучения, которое убивает активно делящиеся клетки, гибель клеток, вызванная гипертермией, влияет на клетки независимо от их статуса пролиферации. Это вызывает изменения микросреды, которые способствуют росту сфероидов.

Также существует подход, когда для формирования экспериментальных моделей на основе 3D клеточных сфероидов используют клинический материал пациентов с последующим анализом их ответа на облучение [14]. Такой персонализированный подход дает возможность оценить эффективность отклика конкретного пациента на лучевую терапию. Таким образом, использование 3D клеточных сфероидов как экспериментальной модели является актуальным и применимым для эффективного скрининга новых подходов к терапии онкологических заболеваний, включая бинарные технологии с использованием различных наноформуляций.

В рамках данной работы была создана экспериментальная модель реакции 3D опухолевого сфероида, сформированного на основе опухолевых клеток линии 4T1, при их облучении пучком протонов для скрининга потенциальных нанорадиосенсибилизаторов или разработки новых подходов к адронной терапии опухолей.

Материал и методы

Культура клеток

В качестве объекта исследований была использована культура клеток линии 4T1 (линия аденокарциномы молочной железы). Данная культура характеризуется относительно высокой радиочувствительностью и широко используется при исследовании влияния ионизирующего излучения *in vitro* и *in vivo*.

Формирование сфероидов

Клеточные сфероиды готовили с использованием техники «висячей капли». Клетки открепляли от субстрата с помощью раствора трипсин-ЭДТА (0,05 %), а затем промывали три раза центрифугированием при 1000 об/мин в течение 5 минут. Затем к клеткам добавляли ростовую среду DMEM/F12 с 10 % сыворотки. Затем к клеточной суспензии добавляли метилцеллюлозу (1 % в среде DMEM/F12) для того, чтобы увеличить межклеточные контакты в структуре сфероида. Количество клеток составляло 100 тыс. клеток/мл. Клетки высевали для формирования сфероида на крышку 60-миллиметровой пластиковой чашки Петри каплями объемом 20 мкл. Для предотвращения высыхания капель на дно чашки помещали 10-мл буфер Хэнкса. Затем крышку чашки аккуратно переворачивали и инкубировали в течение 72 ч в инкубаторе CO₂. После 24 ч инкубации клетки собрались в центре капли, сформировав сферическую структуру будущего сфероида.

Облучение клеточных сфероидов

Облучение проводили в центре коллективного пользования на базе комплекса протонной терапии «Прометеус» (ФТЦ ФИАН, Россия) в модифицированном пике Брэгга, сформированного методом сканирования пучками протонов с энергией от 110 до 125 МэВ. При облучении пробирки типа эппендорф (2 мл), содержащие сфероиды, полностью заполняли питательной средой и помещали в специально разработанный водный фантом. Подготовку и дозиметрический контроль облучения осуществляли с использованием радиохромной пленки ЕВТЗ (США) и ионизационной камеры РТW PinPoint (Германия).

Анализ динамики роста сфероидов

Анализ динамики роста клеточных сфероидов проводили путем получения микрофотографий на инвертированном микроскопе Celena S. (Ю. Корея) при увеличении $\times 40$ и последующим анализом их диаметра для получения среднего значения по 4–5 сфероидам.

Клоногенный анализ

Анализ клоногенной активности клеток проводили сразу после облучения протонным пучком. Сфероиды дезагрегировали на единичные клетки с помощью раствора трипсин-версен 0,025 % (ПанЭко, Россия). Клет-

ки высевали на 6-луночный планшет (SPL, Ю. Корея) с плотностью 1000 клеток на лунку. Через 8 сут образовавшиеся колонии клеток фиксировали 4 % параформальдегидом (ПанЭко, Россия) и окрашивали 0,1 % раствором кристаллического фиолетового (ПанЭко, Россия). Затем вручную подсчитывали количество колоний. Колониями считали клеточные агрегаты численностью 50 и более клеток.

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значимость отклонений между экспериментальной и контрольной группами подтверждалась с помощью t-критерия Стьюдента с значениями: $p < 0,0001$.

Результаты и обсуждение

Схема проведения дозиметрических исследований и облучения клеточных сфероидов продемонстрирована на рис. 1.

На рис. 2 представлены данные микроморфометрического анализа 3D клеточных сфероидов при облучении пучком протонов в широком диапазоне доз (0–12 Гр). На начальном этапе (1 день облучения) размер сфероидов составлял порядка 250 мкм (257 ± 13 мкм), а к окончанию эксперимента на 8 сут размер сфероида в необлученной контрольной группе удвоился ($453,3 \pm 27$ мкм). Выявлено, что облучение в дозе 4 Гр не приводит к статистически значимому снижению размера сфероида на протяжении всех 8 дней наблюдения. Облучение протонами дозой от 6 Гр и выше показало статистически значимое снижение размера сфероида на 8 день наблюдения. При этом стоит отметить, что дозы 8, 10 и 12 Гр приводили к практически полному отсутствию роста размера сфероида в течение 8 дней наблюдения, что говорит о ярко выраженных повреждениях ДНК, которые препятствуют митотической активности опухолевых клеток. Для клеточной культуры данного типа мы наблюдаем четкую динамику уменьшения размера сфероида и снижения жизнеспособности клеток после облучения. Однако стоит отметить, что ответ клеточного сфероида на облучение в виде уменьшения его диаметра не является универсальным, так как подобные виды воздействия, наоборот, могут увеличивать его диаметр, что связано с нарушением межклеточных контактов и разрыхлением его струк-

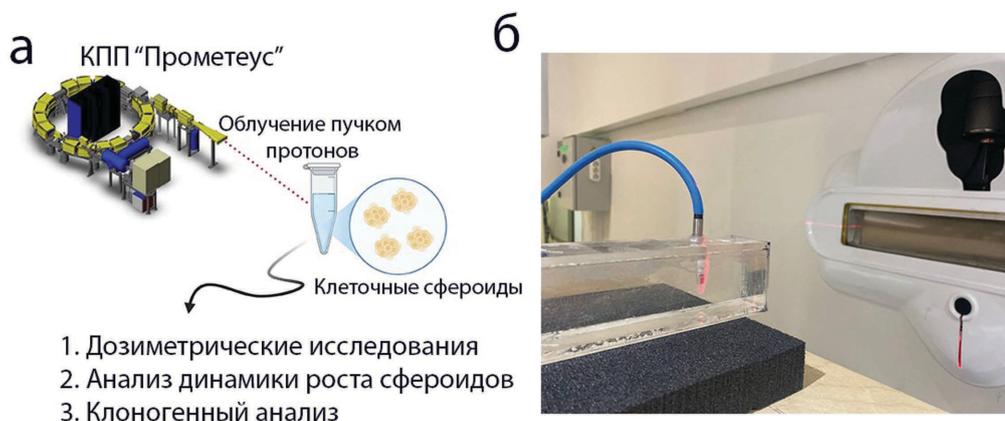


Рис. 1. Схема облучения клеточных сфероидов на протонном терапевтическом комплексе «Прометеус»(а) и демонстрация схемы проведения дозиметрических исследований для пробирки типа эппендорф объемом 2 мл (б)

Fig. 1. Scheme of irradiation of cellular spheroids on the Prometheus (a) proton therapeutic complex and demonstration of the scheme for conducting dosimetric studies for a 2 ml Eppendorf test tube (b)

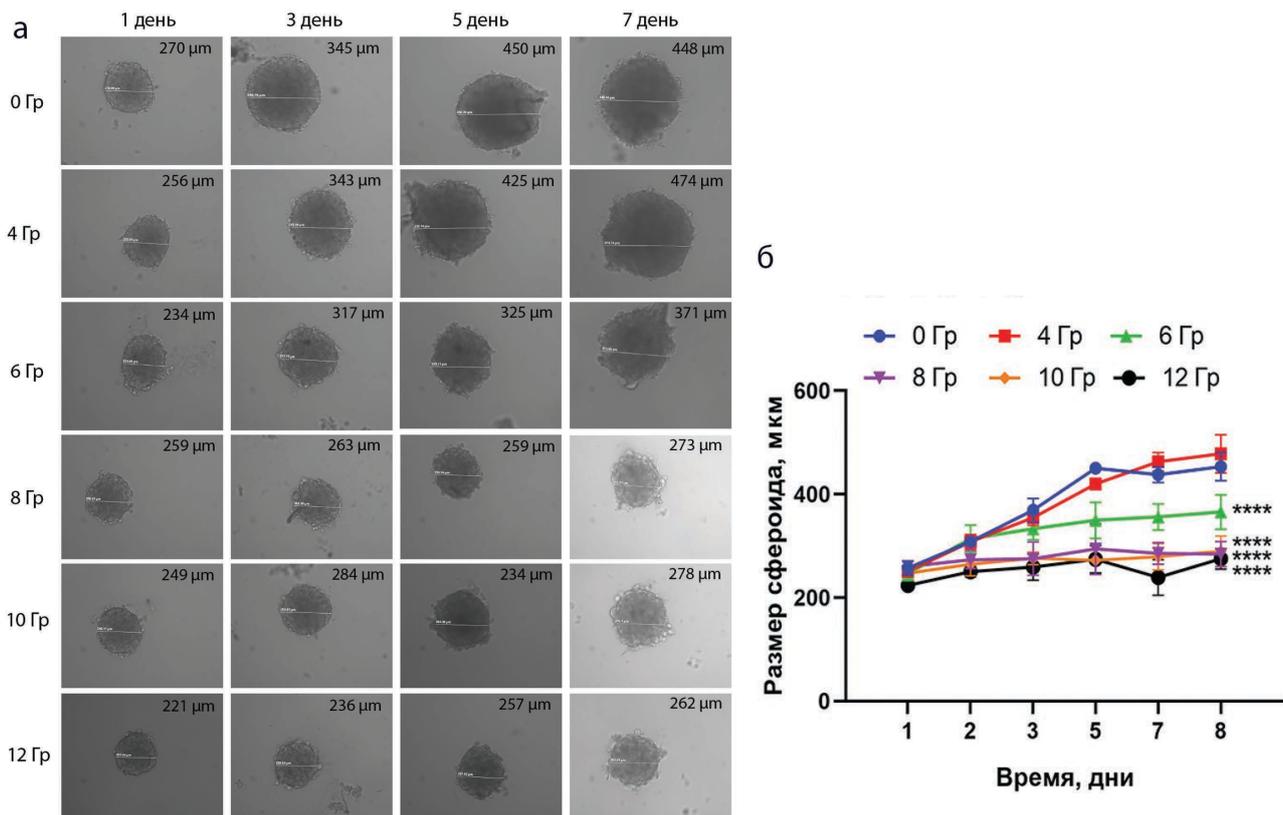


Рис. 2. Динамика роста 3D клеточных сфероидов в течение 8 дней после облучения пучком протонов в дозах 0–12 Гр. Данные представлены как SD± mean, **** $p \leq 0,005$

Fig. 2. Dynamics of growth of 3D cell spheroids formed from cells for 8 days after irradiation with a proton beam at doses of 0–12 Gy. Data are presented as SD± mean, **** $p \leq 0.005$

туры, но при этом анализ жизнеспособности клеток в таком сфероиде значительно снижен.

Клоногенный тест является «золотым стандартом» радиобиологических исследований, который дает возможность оценить действие ионизирующего излучения на митотическую активность клеток и способность клонального размножения [15]. Мы провели анализ клоногенной активности клеток, выделенных из сфероидов, после облучения пучком протонов, который также показал статистически значимые отличия от контрольной необлученной группы, начиная с дозы 4 Гр (рис. 3). Максимальные дозы в 10 и 12 Гр вовсе не давали сформироваться

ни одной колонии. Стоит отметить, что и клоногенный тест дает возможность оценить митотическую активность всех клеток, включая клетки, находящиеся в зоне гипоксии и зоне некроза, жизнеспособность которых минимальная.

Анализ клоногенной активности клеток в различных зонах сфероида является технически сложной задачей и может быть связан с различными артефактами при выполнении процедуры разделения с использованием поэтапной трипсинизации. При этом важным аспектом сравнительного анализа радиочувствительности 2D и 3D культур является тот факт, что радиочувствитель-

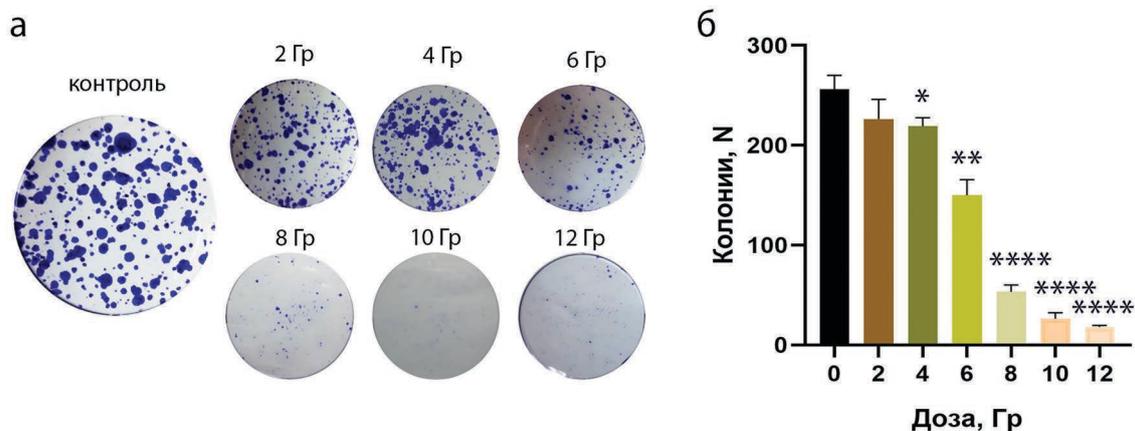


Рис. 3. Клоногенный анализ клеток 3D клеточного сфероида после облучения пучком протонов в дозах 0–12 Гр (а); $p: 0,01 < p < 0,05$ (*), $0,001 < p < 0,01$ (**), $p < 0,0001$ (****) (б)

Fig. 3. Clonogenic analysis of 3D cell spheroid cells after proton beam irradiation at doses of 0–12 Gy (a) colony photographs (б) quantitative analysis

ность опухолевых клеток в сфероиде гораздо ниже, чем у 2D культур, что видно по анализу клоногенной активности. Например, для клеток данной линии доза 2 Гр обеспечивает 2-кратное снижение числа колоний, а доза выше 4 Гр вовсе ингибирует образование колоний, чего мы не видим при тестировании этих доз в 3D клеточных сфероидах. Лишь только дозы выше 8 Гр полностью ингибируют образование колоний. Таким образом, можно говорить о том, что 3D культуры в большей степени отражают биологический ответ на воздействие ионизирующего излучения.

Заключение

Нами выявлено, что облучение пучком протонов в модифицированном пике Брэгга 3D клеточных сферидов, сформированных из культуры клеток линии 4T1, приводит к дозозависимому уменьшению их диаметра, начиная с дозы 8 Гр, а снижение клоногенной активности наблюдается уже с дозы 4 Гр. Показано, что данные параметры могут быть использованы для тестирования веществ, способных модулировать эффекты действия ионизирующего излучения на клетку.

Работа выполнена на базе ЦКП «Комплекс протонной терапии Прометеус».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Krukowski K., Grue K., Becker M., Elizarraras E., Frias E.S., Halvorsen A., Koenig-Zanoff M.C., Frattini V., Nimmagadda H., Feng X., Jones T., Nelson G., Ferguson A.R., Rosi S. The Impact of Deep Space Radiation on Cognitive Performance: from Biological Sex to Biomarkers to Countermeasures. *Sci Adv.* 2021;7;42:eabg6702. doi:10.1126/sciadv.abg6702.
- Weydert Z., et al. 3D Heterotypic Multicellular Tumor Spheroid Assay Platform to Discriminate Drug Effects on Stroma Versus Cancer Cells. *Slas Discovery: Advancing the Science of Drug Discovery.* 2020;25;3:265-276. doi: 10.1177/2472555219880194.
- Zanoni M., et al. 3D Tumor Spheroid Models for in vitro Therapeutic Screening: a Systematic Approach to Enhance the Biological Relevance of Data Obtained. *Scientific Reports* 2016;6;1:19103. doi: 10.1038/srep19103.
- Barbosa Mélanie A.G., et al. 3D Cell Culture Models as Recapitulators of the Tumor Microenvironment for the Screening of Anti-Cancer Drugs. *Cancers* 2021;14;1:190. doi: 10.3390/cancers14010190.
- Mittler F., et al. High-Content Monitoring of Drug Effects in a 3D Spheroid Model. *Frontiers in Oncology.* 2017;7:293. doi: 10.3389/fonc.2017.00293.
- Kolmanovich D.D., Chukavin N.N., Pivovarov N.A., Ivanov V.K., Popov A.L. Cellular Uptake of FITC-Labeled $Ce_{0.8}Gd_{0.2}O_2$ Nanoparticles in 2D and 3D Mesenchymal Stem Cell Systems. *Nanosystems: Phys. Chem. Math.* 2024;15;3:352-360. doi: 10.17586/2220-8054-2024-15-3-352-360.
- Brüningk S.C., Ziegenhein P., Rivens I., et al. A Cellular Automaton Model for Spheroid Response to Radiation and Hyperthermia Treatments. *Sci Rep.* 2019;9:17674. doi: 10.1038/s41598-019-54117-x.
- Zavestovskaya I.N., Filimonova M.V., Popov A.L., Zelepukin I.V., Shemyakov A.E., et al. Bismuth Nanoparticles-Enhanced Proton Therapy Concept and Biological Assessment. *Materials Today Nano.* 2024;100508. doi: 10.1016/j.mtnano.2024.100508.
- Popov A.L., Kolmanovich D.D., Chukavin N.N., et al. Boron Nanoparticle-Enhanced Proton Therapy: Molecular Mechanisms of Tumor Cell Sensitization. *Molecules.* 2024;29;16:39369. doi: 10.3390/molecules291639369.
- Kolmanovich D.D., Romanov M.V., Khaustov S.A., Ivanov V.K., Shemyakov A.E., Chukavin N.N., Popov A.L. Proton Beam-Induced Radiosensitizing Effect of $Ce_{0.8}Gd_{0.2}O_2$ Nanoparticles against Melanoma Cells in vitro. *Nanosystems: Phys. Chem. Math.* 2024;15;5:675-682. doi: 10.17586/2220-8054-2024-15-5-675-682.
- Charalampopoulou A., Barcellini A., Magro G., Bellini A., Borgna S.S., Fulgini G., Ivaldi G.B., Mereghetti A., Orlandi E., Pullia M.G., et al. Advancing Radiobiology: Investigating the Effects of Photon, Proton, and Carbon-Ion Irradiation on PANC-1 Cells in 2D and 3D Tumor Models. *Curr. Oncol.* 2025;32:49. doi: 10.3390/curroncol32010049.
- Al-Ramadan A., Mortensen A.C., Carlsson J., Nestor M.V. Analysis of Radiation Effects in Two Irradiated Tumor Spheroid Models. *Oncol Lett.* 2018 Mar;15;3:3008-3016. doi: 10.3892/ol.2017.7716.
- Khan S., Bassenne M., Wang J., Manjappa R., Melemenidis S., Breikreutz D. Y., Prax G. Multicellular Spheroids as in vitro Models of Oxygen Depletion during Flash Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2021;110;3:833-844. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.01.050.
- Brüningk S.C., Rivens I., Box C., et al. 3D Tumour Spheroids for the Prediction of the Effects of Radiation and Hyperthermia Treatments. *Sci Rep.* 2020;10:1653.
- Roohani S., Loskutov J., Heufelder J., Ehret F., Wedeken L., Regenbrecht M., Sauer R., Zips D., Denker A., Jousen A.M., Regenbrecht C.R.A., Kaul D. Photon and Proton irradiation in Patient-Derived, Three-Dimensional Soft Tissue Sarcoma Models. *BMC Cancer.* 2023 Jun 22;23;1:577. doi: 10.1186/s12885-023-11013-y.
- Franken N., Rodermond H., Stap J. et al. Clonogenic Assay of Cells in vitro. *Nat Protoc.* 2006;1:2315-2319. doi: 10.1038/nprot.2006.339.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Статья подготовлена в рамках гранта РФФИ №22-73-10231, <https://rscf.ru/project/22-73-10231/>.

Участие авторов. Е.А. Мысина – работа со сфероидами (культивирование, облучение, анализ жизнеспособности), Н.Р. Попова – научное редактирование текста, А.Е. Шемаков – облучение и дозиметрия на протонном терапевтическом комплексе «Прометеус», И.В. Савицкая – культивирование клеток, Н.Н. Чукавин – научное редактирование текста, А.Л. Попов – разработка дизайна исследования, научное руководство.

Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

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

Financing. The article was prepared within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 22-73-10231, <https://rscf.ru/project/22-73-10231/>.

Contribution. E.A. Mysina – work with spheroids (cultivation, irradiation, viability analysis), N.R. Popova – scientific text editing, A.E. Shemyakov – radiation and dosimetry at the proton therapeutic complex Promethus, I.V. Savitseva – cell culture, N.N. Chukavin – scientific text editing, A.L. Popov – research design development, scientific guidance.

Article received: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.

В.Ю. Соловьев, А.Ю. Бушманов, И.Б. Ушаков, О.В. Никитенко, Т.М. Бычкова,
А.А. Иванов, Ю.А. Федотов, М.Л. Ганжелюк, Л.Ю. Мершин, А.С. Кретов,
Т.И. Гимадова, Дмитрий М. Алексеев, Даниил М. Алексеев, А.Н. Осипов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИОЗАЩИТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДРАЛИНА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ ICR (CD-1) SPF-КАТЕГОРИИ ИМПУЛЬСНЫМ ТОРМОЗНЫМ ФОТОННЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ В РЕЖИМЕ СВЕРХВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ (FLASH)

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

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Соловьев, e-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование радиозащитной эффективности препарата индралин при облучении мышей импульсным тормозным фотонным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH).

Материал и методы: В качестве объекта исследования использовались аутбредные мыши линии ICR (CD-1) SPF-категории. Все исследуемые группы на подготовительном этапе были рандомизированы по массе тела животных. При проведении исследований в качестве источника тормозного фотонного излучения использовалась установка на базе импульсного линейного резонансного ускорителя электронов ИЛУ-14 с конвертером. Доза облучения контролировалась термоминисцентными дозиметрами в режиме индивидуальной дозиметрии сопровождения. В качестве изучаемого эффекта рассматривалась 30-суточная выживаемость лабораторных животных в условиях без использования препаратов и с использованием препарата индралин, вводимом за 15 мин до облучения. При оценке характеристики доза–эффект рассматривались два варианта: пиковая мощность дозы тормозного излучения 12,5 Гр/с (стационарный режим) и 109–147 Гр/с (FLASH-режим). Результаты зависимости доза–эффект при 80–90 %-ой гибели мышей в течение 30 суток оказались сопоставимы. Оценка эффективности препарата индралин производилась в режиме FLASH (пиковая мощность дозы 147–153 Гр/с, средняя – 2,2–2,3 Гр/с). Облучение контрольной и исследуемой групп животных осуществлялось одновременно.

Результаты: В результате проведенного исследования выявлена высокая защитная эффективность препарата индралин при облучении аутбредных мышей ICR (CD-1) SPF-категории импульсным тормозным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH): при дозе 8,9 Гр 30-суточная выживаемость в контроле составляла 40 %, а при использовании препарата индралин – 100 %; при облучении в дозе 9,1 Гр выживших животных в контроле не было, а при использовании препарата индралин выживаемость составила 70 %.

Заключение: Показана значимая защитная эффективность препарата индралин при облучении мышей импульсным тормозным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH).

Ключевые слова: тормозное излучение, сверхвысокая мощность дозы (FLASH), мыши, 30-суточная выживаемость, индралин

Для цитирования: Соловьев В.Ю., Бушманов А.Ю., Ушаков И.Б., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Иванов А.А., Федотов Ю.А., Ганжелюк М.Л., Мершин Л.Ю., Кретов А.С., Гимадова Т.И., Алексеев Дмитрий М., Алексеев Даниил М., Осипов А.Н. Экспериментальное исследование радиозащитной эффективности индралина при облучении аутбредных мышей ICR (CD-1) SPF-категории импульсным тормозным фотонным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 21–24. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-21-24

V.Yu. Soloviev, A.Yu. Bushmanov, I.B. Ushakov, O.V. Nikitenko, T.M. Bychkova,
A.A. Ivanov, Yu.A. Fedotov, M.L. Ganzheliuk, L.Yu. Mershin, A.S. Kretov, T.I. Gimadova,
Dmitrij M. Alekseev, Daniil M. Alekseev, A.N. Osipov

Experimental Study of Radioprotective Efficiency of Indralin in Outbred Mice ICR (CD-1) SPF-Category Irradiation with Pulsed Bremsstrahlung X-Rays in Ultra-High Dose Rate (FLASH) Mode

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

Contact person: V.Yu. Soloviev, e-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To study the radioprotective efficacy of indralin when mice were irradiated with pulsed X-ray bremsstrahlung in the ultra-high dose rate (FLASH) mode.

Material and methods: Outbred ICR (CD-1) mice of the SPF category were used as the object of the study. All study groups were randomized by body weight at the preparatory stage. During the studies, a setup based on the ILU-14 pulsed linear resonance electron accelerator with a converter was used as a source of X-ray bremsstrahlung. The radiation dose was controlled by thermoluminescent dosimeters in the individual dosimetry mode. The 30-day survival of laboratory animals under conditions without the use of drugs and with the use of indralin, administered 15 minutes before irradiation, was considered as the effect under study. When assessing the dose–effect characteristic, two options were considered: peak dose rate of bremsstrahlung X-rays 12.5 Gy/s (normal mode) and 109–147 Gy/s (FLASH mode). The results of the dose–effect dependence with 80–90 % mortality of mice within 30 days were comparable. The effectiveness of the drug indralin was

assessed in the FLASH mode (peak dose rate 147–153 Gy/s, average – 2.2–2.3 Gy/s). Irradiation of the control and study groups of animals was carried out simultaneously.

Results: The study revealed high protective efficacy of indralin when outbred ICR (CD-1) SPF mice were irradiated with pulsed X-ray bremsstrahlung in the ultra-high dose rate mode (FLASH) at a dose of 8.9 Gy, the 30-day survival rate in the control was 40 %, and when using indralin – 100 %; at a dose of 9.1 Gy, there were no surviving animals in the control, and when using indralin, the survival rate was 70 %.

Conclusion: Significant protective efficacy of indralin was demonstrated when mice were irradiated with pulsed bremsstrahlung X-rays in the FLASH mode.

Keywords: *bremsstrahlung X-rays, ultra-high dose rate (FLASH), mice, 30-day survival, indralin*

For citation: Soloviev VYu, Bushmanov AYu, Ushakov IB, Nikitenko OV, Bychkova TM, Ivanov AA, Fedotov YuA, Ganzhelyuk ML, Mershin LYu, Kretov AS, Gimadova TI, Alekseev Dmitriy M, Alekseev Daniil M, Osipov AN. Experimental Study of Radioprotective Efficiency of Indralin in Outbred Mice ICR (CD-1) SPF-Category Irradiation with Pulsed Bremsstrahlung X-Rays in Ultra-High Dose Rate (FLASH) Mode. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(4):21–24. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-21-24

Введение

Препарат индралин (Б-190), являющийся α 1-адреномиметиком прямого действия и вызывающий выраженный вазоконстрикторный эффект, разрешен для медицинского применения в качестве радиопротектора экстренного действия при экстремальных радиационных ситуациях и принят на снабжение медицинской службы Минобороны России, а также медицинских организаций ФМБА России и Минздрава России [1]. Высокая противолучевая эффективность препарата была ранее подтверждена в многочисленных экспериментах на мелких и крупных лабораторных животных [2–4]. Однако большая часть этих исследований проводилась при облучении с мощностями дозы изучения, примерно соответствующим традиционно используемым в клинической практике (0,01–0,40 Гр/с). Возникает вопрос: будет ли индралин эффективен при импульсном воздействии ионизирующего излучения сверхвысокой мощности дозы (FLASH режим, ≥ 40 Гр/с)? В открытой литературе пока таких данных нет.

Анализ результатов радиобиологических исследований на разных доклинических моделях лучевой терапии в условиях облучения при сверхвысокой (FLASH) и конвенциональной мощности дозы, свидетельствует о том, что выраженность некоторых биологических эффектов в организме при облучении в FLASH и конвенциональных режимах может отличаться [5–7].

При проведении исследований в качестве установки для формирования режима облучения биообъектов электронами или тормозным фотонным излучением (гамма-квантами) в режиме сверхвысокой (FLASH) мощности дозы нередко используются импульсные линейные ускорители электронов [8–10]. Установка ИЛУ-14, обладающая всеми необходимыми техническими характеристиками, имеется в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и обеспечивает возможность проведения исследований на биообъектах в FLASH-режиме.

Целью настоящей работы является исследование радиозащитной эффективности препарата индралин при облучении аутбредных мышей-самцов ICR (CD-1) SPF-категории импульсным тормозным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH).

Материал и методы

Объектом исследования являлись нелинейные (аутбредные) мыши ICR (CD-1) SPF-категории обоих полов. Общее количество животных в настоящем исследовании составило 248 голов.

В качестве источника ионизирующего излучения использовался импульсный линейный резонансный ускоритель электронов ИЛУ-14 с конвертером, обеспечивающим генерацию импульсного тормозного излучения.

Импульсный линейный резонансный ускоритель электронов ИЛУ-14 (УЭЛР-10.0-100-Т-100, изготовитель ИЯЭ им. Г.И. Будкера (г. Новосибирск)) – уникальное устройство для проведения экспериментальных исследований, функционирующее на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Установка является источником импульсного пучка электронов с энергией 7,5 МэВ в режиме вертикальной развертки. Система управления настройкой работы установки позволяет варьировать частоту следования импульсов тока длительностью 500 мкс с частотой от 2 до 30 Гц и амплитудой от 100 до 400 мА. Использование многослойного конвертера позволяет формировать поле импульсного тормозного излучения с характерным энергетическим спектром в диапазоне энергий до 7 МэВ. Рабочая зона имеет протяженность 95 см до стены из бетона и позволяет проводить исследования на мелких, средних и крупных лабораторных животных.

Исследования проводились в два этапа. На первом этапе исследовалась зависимость доза–эффект для групп животных в «обычном» режиме (вариант 1) и в режиме сверхвысокой мощности дозы (вариант 2 –FLASH). «Обычный» режим работы установки производился с промышленным образцом фильтра для конвертирования потока электронов в тормозное излучение. Он состоит из 0,9 мм тантала с водяным охлаждением толщиной 3 мм, 8 мм дюралюминия и 30 мм свинца с дополнительным экраном из 12 мм алюминия. Для генерации режима сверхвысокой мощности дозы (FLASH) свинцовый блок был удален и толщина дополнительного экрана уменьшена до 6 мм алюминия. Настройка «обычного» режима работы (вариант 1) осуществлялась изменением общей длительности экспозиции, а для режима FLASH – изменением амплитуды импульсов.

Характеристики энергетического спектра флюенса фотонов в рабочей зоне размещения биообъекта для настройки установки в обычном режиме (вариант 1) и FLASH-режиме (вариант 2) рассчитаны с использованием метода Монте-Карло. Они имеют пик низкоэнергетического излучения в диапазоне энергий 0,1–0,2 МэВ, а вариант 2 дополнительно имеет максимум в диапазоне энергий около 1 МэВ (рис. 1).

На этапе отладки технологии облучения характеристики поля излучения измерялись в нескольких контрольных точках рабочего объема с применением моделей фантомов животных. Рабочие характеристики настройки режимов облучения представлены в табл. 1.

Экспериментальные животные, отобранные для исследования, содержались в конвенциональных условиях, на стандартном гранулированном корме для SPF-грызунов и водопроводной питьевой воде по 10 голов в клетке. Все исследуемые группы (по 20 животных) рандомизированы по массе тела. В качестве подстилки служила стружка лиственных пород деревьев. Осу-

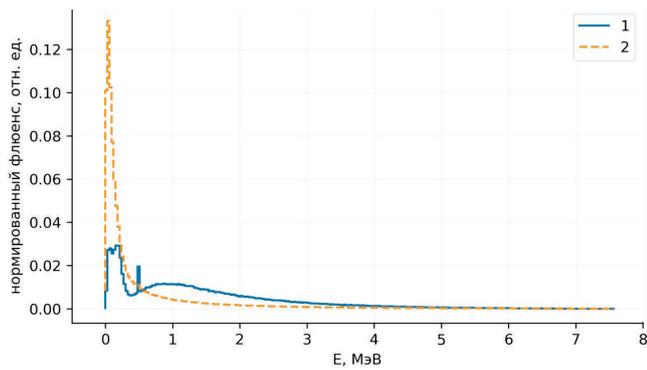


Рис. 1. Энергетический спектр флюенса фотонов установки ИЛУ-14 с двумя вариантами конвертера в рабочей зоне размещения биообъекта: (1) – «обычный», пиковая мощность дозы 12,5 Гр/с и (2) – FLASH, пиковая мощность дозы 109–147 Гр/с

Fig. 1. Energy spectrum of the photon fluence of the ILU-14 installation with two converter options in the working area of the bio-object placement: (1) – “normal”, peak dose rate of 12.5 Gy/s and (2) – FLASH, peak dose rate of 109–147 Gy/s

Таблица 1

Характеристики условий облучения мышей импульсным тормозным излучением на установке ИЛУ-14 при проведении эксперимента с оценкой зависимости доза–эффект для двух вариантов настройки режимов облучения
Characteristics of the conditions of irradiation of mice with pulsed bremsstrahlung X-rays on the ILU-14 installation during an experiment with an assessment of the dose–effect relationship for two options for setting up irradiation modes

Варианты настройки режимов облучения*	Частота генерации импульсов, имп/с	Общая длительность экспозиции, с	Мощность дозы, Гр/с	
			пиковая	средняя
Вариант 1 («обычный»)	4	285–391	12,5	0,025
Вариант 2 (FLASH)	30	4	109–147	1,63–2,20

проводилось ежедневное наблюдение за динамикой гибели облученных животных в течение 30 сут. Все исследования проводились в соответствии с правилами лабораторной практики при проведении доклинических экспериментов в РФ (ГОСТ 3 51000.3–96 и 51000.4–96) и с положением Европейской Конвенции о защите позвоночных животных. Выживших животных в конце исследования выводили из опыта ингаляционным методом на установке для эвтаназии животных с помощью углекислого газа. Утилизацию биологических отходов производили в соответствии с Ветеринарно-санитарными правилами сбора, утилизации и уничтожения биологических отходов.

Облучение животных производилось в специальных пеналах по 10 голов за сеанс облучения. Доза облучения импульсным тормозным фотонным излучением контролировалась термомолюминисцентными дозиметрами в режиме индивидуальной дозиметрии сопровождения.

При проведении исследования на этапе 2 облучение групп мышей производилось в одной посадке в рабочую зону установки без препарата с введением плацебо (теплой воды) и с препаратом индралин. Введение плацебо контрольной группе животных и индралина – исследуемой в оптимальной дозе, соответственно, проводилось за 15 мин до облучения.

Результаты и обсуждение

Основные результаты экспериментальных исследований зависимости доза–эффект в рамках 30-суточного наблюдения за облученными лабораторными животны-

ми приведены в табл. 2. Как следует из анализа результатов исследования двух режимов работы установки, зависимость доза–эффект практически совпадает. Исследование защитной эффективности препарата индралин осуществлялось по стандартной схеме в режиме облучения с большей мощностью дозы (FLASH, вариант 2).

Таблица 2

Результаты медико-биологических исследований зависимости доза–эффект на мышах ICR (CD-1) SPF-категории, облученных импульсным тормозным излучением в диапазоне доз 6,5–10,0 Гр
Results of biomedical studies of the dose–effect relationship in ICR (CD-1) SPF mice irradiated with pulsed bremsstrahlung X-rays in the dose range of 6.5–10.0 Gy

Средняя измеренная поглощенная доза, Гр	Исходное число животных	Выживаемость		Средняя продолжительность жизни павших животных, сут (M±m)
		абс.	%±m _p	
Вариант 1 (обычный, пиковая мощность дозы 12,5 Гр/с)				
7,1±1,2	20	20	100±17	–
8,4±1,1	16	13	81±10	17,7±3,7
9,0±1,0	16	3	19±10	14±0,6
10,0±1,1	16	0	0±20	12,6±0,4
Вариант 2 (FLASH, пиковая мощность дозы 109–147 Гр/с)				
6,5±0,9	20	20	100±17	–
7,1±1,1	20	20	100±17	–
8,0±1,3	20	16	80±9	16,3±0,8
8,6±1,0	20	10	50±11	13,3±0,6
8,8±1,0	20	8	40±11	12,6±0,8

Результаты исследования (табл. 3) показали, что при облучении аутбредных мышей ICR (CD-1) SPF-категории в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH-режим, пиковая мощность дозы 147–153 Гр/с, средняя – 2,2–2,3 Гр/с), выявлена высокая эффективность применения препарата индралин в оптимальной дозе за 15 мин до облучения. При облучении в дозе 8,9 Гр выживаемость в контрольной группе мышей составляла в среднем 40 %, а при использовании препарата индралин – 100 %. При облучении в дозе 9,1 Гр выживших животных в контроле не было, а при использовании препарата индралин выживаемость составила 70 %.

Таблица 3

Результаты исследований защитной эффективности препарата индралин на мышах ICR (CD-1) SPF-категории, облученных тормозным излучением в дозах 8,9 и 9,1 Гр при сверхвысокой мощности дозы (пиковая – 147–153 Гр/с, средняя – 2,2–2,3 Гр/с)
Results of studies of the protective efficacy of the drug indralin on ICR (CD-1) SPF-category mice irradiated with bremsstrahlung at a dose of 8.9 and 9.1 Gy at an ultra-high dose rate (peak – 147–153 Gy/s, average – 2.2–2.3 Gy/s)

Условия	Средняя измеренная поглощенная доза, Гр	Исходное число животных	Выживаемость		Средняя продолжительность жизни павших животных, сут (M±m)
			абс.	%±m _p	
плацебо	8,9±1,2	20	8	40±11	15,5±1,1
индралин	8,9±1,2	20	20	100±17	–
плацебо	9,1±1,4	20	0	0±17	11,9±0,2
индралин	9,1±1,4	20	14	70±10	13,8±1,3

Эти результаты коррелируют с ранее полученными данными по эффективности препарата индралин в экспериментах с облучением на установках с радионуклид-

ными источниками излучения. Так, по имеющимся данным фактор уменьшения дозы (ФУД) индралина на мышах по тесту 30-суточной выживаемости равен 1,3 [2].

Заключение

В исследовании на аутбредных мышах ICR (CD-1) SPF-категории выявлена высокая эффективность препарата индралин при облучении импульсным тормозным фотонным излучением в режиме сверхвысокой мощности дозы (FLASH, пиковая мощность дозы 147–153 Гр/с, средняя – 2,2–2,3 Гр/с). Так, при облучении в дозе 8,9 Гр

выживаемость в контрольной группе мышей составляла в среднем 40 %, а при использовании препарата индралин за 15 мин до облучения – 100 %. При облучении в дозе 9,1 Гр выживших животных в контроле не было, а с препаратом индралин выживаемость составила в среднем 70 %.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Ю.А. Зриловой и Ю.В. Копалиани за помощь в проведении исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А., Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Михайлов П.П. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства. Фармакология, механизм действия, клиника. М.: Институт биофизики, 1994. 436 с. [Ильин Л.А., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A., Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I., Mikhaylov P.P. *Indralin – eto Ekstrennoye Sredstvo Zashchity ot Radioizlucheniya. Protivoradiatsionnyye Svoystva. Farmakologiya, Mekhanizm Deystviya, Klinika* = Indralin – Emergency Radioprotector. Antiradiation Properties. Pharmacology, Mechanism of Action, Clinical Features. Moscow, Institut Biofiziki Publ., 1994. 436 p. (In Russ.)].
- Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б. Феномен противолучевой защиты индралином крупных животных (собак) и его экстраполяция на человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67. №3. С. 5-12 [Vasin M.V., Il'in L.A., Ushakov I.B. Phenomenon of Radiation Protection by Indralin of Large Animals (Dogs) and its Extrapolation to Humans. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;3:5-12 (In Russ.)]. doi:10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12.
- Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficacy and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotonergic Agents and Aminothiols in Experiments with Small and Large Animals. *J Radiat Res.* 2015 Jan;56;1:1-10. doi: 10.1093/jrr/tru087. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25312329; PMCID: PMC4572585.
- Bushmanov A.Y., Vorobyeva N.Y., Blokhina T.M., Andrianova I.E., Stavrakova N.M., Bychkova T.M., et al. Effects of Indralin on Immunohematological Parameters and DNA Damage in Irradiated ICR (CD-1) Outbred Mice. *Biology Bulletin.* 2020;46;11:1564-70. doi: 10.1134/s1062359019110104.
- Friedl A.A., Prise K.M., Butterworth K.T., Montay-Gruel P., Favaudon V. Radiobiology of the FLASH Effect. *Med Phys.* 2022 Mar;49;3:1993-2013. doi: 10.1002/mp.15184. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34426981.
- Babayan N., Grigoryan B., Khondkaryan L., Tadevosyan G., Sarkisyan N., Grigoryan R., et al. Laser-Driven Ultrashort Pulsed Electron Beam Radiation at Doses of 0.5 and 1.0 Gy Induces Apoptosis in Human Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20;20. doi: 10.3390/ijms20205140.
- Chow J.C.L., Ruda H.E. Mechanisms of Action in FLASH Radiotherapy: a Comprehensive Review of Physicochemical and Biological Processes on Cancerous and Normal Cells. *Cells.* 2024;13;10. doi: 10.3390/cells13100835.
- Favaudon V., Caplier L., Monceau V., Pouzoulet F., Sayarath M., Fouillade C., Poupon M.F., Brito I., Hupé P., Bourhis J., Hall J., Fontaine J.J., Vozenin M.C. Ultrahigh Dose-Rate FLASH Irradiation Increases the Differential Response Between Normal and Tumor Tissue in Mice. *Sci Transl Med.* 2014 Jul 16;6;245:245ra93. doi: 10.1126/scitranslmed.3008973. Erratum in: *Sci Transl Med.* 2019 Dec 18;11(523):eaba4525. doi: 10.1126/scitranslmed.aba4525. PMID: 25031268.
- Inada T., Nishio H., Amino S., Abe K., Saito K. High Dose-Rate Dependence of Early Skin Reaction in Mouse. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1980 Aug;38;2:139-45. doi: 10.1080/09553008014551031. PMID: 6968733.
- Acharya S., Bhat N.N., Joseph P., Sanjeev G., Sreedevi B., Narayana Y. Dose Rate Effect on Micronuclei Induction in Human Blood Lymphocytes Exposed to Single Pulse and Multiple Pulses of Electrons. *Radiat Environ Biophys.* 2011 May;50;2:253-63. doi: 10.1007/s00411-011-0353-1. Epub 2011 Jan 23. PMID: 21259020.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

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: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.

Е.А. Козинцева¹, А.А. Аклевев²

РОЛЬ КЛЕТОК-ЭФФЕКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА. ОБЗОР (ЧАСТЬ 1)

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск² Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Контактное лицо: Екатерина Александровна Козинцева, e-mail: ovcharova.cat@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Компоненты врожденного иммунитета и канцерогенез
2. Опухлеассоциированные клетки миелоидного происхождения и миелоидные супрессорные клетки
3. Опухлеассоциированные нейтрофилы
4. Опухлеассоциированные моноциты/макрофаги
5. Натуральные киллеры микроокружения злокачественных новообразований
6. Заключение

Ключевые слова: клетки периферической крови, радиационное воздействие, злокачественные новообразования, канцерогенез, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, межклеточная кооперация, радиочувствительность

Для цитирования: Козинцева Е.А., Аклевев А.А. Роль клеток-эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе радиационно-индуцированного канцерогенеза. Обзор (часть 1) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 25–32. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-25-32

Е.А. Kodintseva¹, А.А. Akleyev²

The Contribution of Effector Cells of the Innate and Adaptive Immunity to the Pathogenesis of Radiation-Induced Carcinogenesis. Review (Part 1)

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia² Southern-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: E.A. Kodintseva, e-mail: ovcharova.cat@mail.ru

CONTENTS

Background

1. Components of innate immunity and carcinogenesis
2. Tumor-associated myeloid cells and myeloid-derived suppressor cells
3. Tumor-associated neutrophils
4. Tumor-associated monocytes/macrophages
5. Natural killers of malignant neoplasm microenvironment
6. Conclusion

Keywords: peripheral blood cells, radiation exposure, malignant neoplasms, carcinogenesis, innate immunity, adaptive immunity, intercellular cooperation, radiosensitivity

For citation: Kodintseva EA, Akleyev AA. The Contribution of Effector Cells of the Innate and Adaptive Immunity to the Pathogenesis of Radiation-Induced Carcinogenesis. Review (Part 1). Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):25–32. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-25-32

Введение

Онкогенез – это полиэтиологичный процесс, роль эффекторных клеток воспаления в реализации которого доказана [1], при этом специфические маркеры радиационно-индуцированного канцерогенеза до сих пор не выявлены. Фактический материал, накопленный в области радиационной эпидемиологии и радиобиологии, не позволяет исключить канцерогенный риск малых доз ионизирующих излучений (ИИ) [2] и рассчитать относительный риск канцерогенных эффектов малых доз

ИИ с приемлемой статистической значимостью [3]. Открыт вопрос о различиях в механизмах развития радиационно-индуцированных солидных злокачественных новообразований (ЗНО) и лейкозов, о чем косвенно свидетельствует наличие линейной зависимости доза–эффект для солидных ЗНО у людей, пострадавших при атомных бомбардировках в Японии, и отсутствие таковой для лейкозов [4]. Механизмы реализации адаптивного ответа и индукции радиационно-индуцированной нестабильности генома при облучении в малых дозах

неизвестны, идет активный поиск индикаторов индивидуальной радиочувствительности человека и повышенного канцерогенного риска [5]. Предполагается, что при нарушениях компенсаторных процессов в организме облученных людей изменения противоопухолевой функции иммунокомпетентных клеток (ИКК), включая активность клеточных элементов врожденного иммунитета, могут служить одним из ключевых механизмов патогенеза ЗНО [6].

Важная роль иммунных нарушений в реализации таких отдаленных эффектов хронического радиационного воздействия, как радиационно-индуцированный канцерогенез [7] и заболевания сердечно-сосудистой системы неинфекционной этиологии [8], не вызывают сомнений, однако конкретные патогенетические механизмы требуют дальнейшего изучения. Комплексное исследование функционального состояния иммунной системы человека, включая оценку функциональной активности клеточных элементов врожденного иммунитета с использованием современных методов анализа в отдаленные сроки после воздействия ИИ может быть крайне полезно для идентификации степени выраженности нарушений компенсаторных процессов и прояснения механизмов патогенеза патологий, опосредованных воздействием ионизирующей радиации.

Возраст-ассоциированное ослабление противоопухолевой защиты организма связано с физиологическим угасанием функций иммунной системы (иммуносенесценцией) и сопровождается состоянием вялотекущего хронического воспаления, для которого характерен повышенный уровень провоспалительных цитокинов [9], физиологическая регуляция которого происходит преимущественно за счет повышения продукции противовоспалительных факторов [10]. Иммунные комплексы, цитокины, гормоны, свободные жирные кислоты, окисленные липопротеины низкой плотности и иммуноглобулины, накапливаясь в процессе старения организма в тканях, активируют макрофаги, что способствует развитию тканеспецифичного низкоинтенсивного хронического воспаления [11]. При длительном воздействии на клетки повреждающих факторов, например, при облучении, продолжительный окислительный стресс, опосредованный, в частности, активными формами кислорода (АФК) и азота (АФА), и хроническое воспаление приводят к ускоренному клеточному старению и секреции биологически активных молекул, что может способствовать инициации ЗНО [12]. Недавно была выдвинута требующая подтверждения гипотеза о том, что основным источником АФК и хронического воспаления после воздействия ИИ являются стареющие клетки [12]. Состояние радиационно-индуцированного старения в сочетании с продолжительной секрецией провоспалительных факторов – секреторный фенотип, связанный со стареющими клетками [12], изменения адаптивного иммунитета и нарушения эпигенетической регуляции стареющей иммунной системы [11] могут способствовать развитию ЗНО, фиброзу лёгких и кожи, когнитивной дисфункции и др. патологических состояний. Патогенез таких заболеваний связан с повреждением нормальных тканей и органов за счет АФК, АФА и посредством провоспалительных цитокинов и хемокинов, обеспечивающих реакции врожденной иммунной системы, и в норме выполняющих защитную функцию. Клеточное старение создаёт благоприятную для развития опухоли среду за счёт секреции биологически активных молекул (цитокинов, хемокинов и др. медиаторов воспаления) [12].

По мере широкого внедрения в практику новых методов исследований накапливается разноплановая ин-

формация о функциональной пластичности клеточных компонентов врожденного иммунитета и существенной роли данного явления в развитии различных заболеваний, включая опосредованные воздействием ИИ патологические состояния, возникающие в отдаленные сроки после облучения. Вышеизложенное определяет актуальность настоящей работы.

Целью первой части обзора является критический анализ актуальных научных сведений о неоднозначной роли основных клеточных элементов врожденного иммунитета в патогенезе злокачественных новообразований.

1. Компоненты врожденного иммунитета и канцерогенез

Микроокружение опухоли представляет собой сложную совокупность клеток, включая фибробласты, эпителиальные клетки, жировые клетки, иммунные клетки (т. е. нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, регуляторные Т-клетки (T_{reg}) и другие лимфоциты) и внеклеточный матрикс. Уклонение от иммунного обнаружения и ликвидации является отличительной чертой многих видов рака. Опухолевые стромальные клетки функционально изменяются в результате их взаимодействия с опухолевыми клетками и/или друг с другом. Миелоидные клетки особенно пластичны в этом отношении. Иммунодепрессивные опухолеассоциированные миелоидные клетки включают тумор-ассоциированные нейтрофилы (ТАН), миелоидные супрессорные клетки (MDSC) и опухолеассоциированные макрофаги (ТАМ) [11].

2. Опухолеассоциированные клетки миелоидного происхождения и миелоидные супрессорные клетки

При хронической инфекции, воспалении или ЗНО выявлена постоянная стимуляция миелопоэза, которая приводит к образованию клеток, похожих на нейтрофилы и моноциты по морфологии и фенотипу, но обладающих мощной способностью подавлять иммунные реакции – MDSC [13]. Считается, что MDSC представляют собой гетерогенную популяцию, возникающую из миелоидных клеток-предшественников, сходных с незрелыми макрофагами, дендритными клетками и нейтрофилами. Описаны два основных подтипа MDSC – моноцитарные MDSC и полиморфноядерные MDSC, которые фенотипически и морфологически различны [14]. Показано, что предшественниками супрессорных клеток миелоидного происхождения могут являться как гранулоциты, так и моноциты, формируя в ткани гетерогенную популяцию [15]. Моноцитарные MDSC напоминают макрофаги и могут давать начало ТАМ, в то время как полиморфноядерные MDSC похожи на ТАН [14].

Выделение колониестимулирующих факторов (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ)) опухолевыми клетками приводит к грануломоноцитопоэзу и расширению пула MDSC в микроокружении опухоли [16]. MDSC могут увеличиваться в микроокружении опухоли в ответ на провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ) и интерферон-гамма (ИФН), а присутствующие в микроокружении опухоли ИЛ-4, ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста бета (TGF β) усиливают иммуносупрессивную активность MDSC. MDSC подавляют реакции Т-клеток и увеличивают пул регуляторных Т-клеток посредством секреции ИЛ-6, ИЛ-10

и аргиназы. T_{reg} дополнительно увеличивают секрецию ИЛ-4, ИЛ-10 и $TGF\beta$. Наконец, перекрестные взаимодействия между MDSC и макрофагами склоняют макрофаги к секреции большего количества ИЛ-10 [11].

Различие между нейтрофилами и MDSC при ЗНО остается неясным [17]. Исследования на молодых мышах с опухолями показывают, что нейтрофилы и MDSC демонстрируют схожие функции [18]. Например, инфильтрирующие нейтрофилы приобретают проопухолевый фенотип N_2 , управляемый $TGF\beta$, что приводит к ингибированию противоопухолевой функции $CD8^+$ Т-клеток [19]. Подобно MDSC, нейтрофилы могут быть привлечены к опухоли из селезеночных и костномозговых резервуаров. Стареющие клетки микроокружения потенциально могут стимулировать иммуносупрессивные нейтрофилы N_2 , однако для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования [11].

3. Опухолеассоциированные нейтрофилы

Нейтрофилы участвуют как в про-, так и в противоопухолевых иммунных реакциях [20]. Среди клеток микроокружения ЗНО описаны два подтипа нейтрофилов: N_1 (с проопухолевым фенотипом) и N_2 (противоопухолевый фенотип нейтрофилов), которые влияют на функцию Т-клеток [19].

Основные противоопухолевые эффекты нейтрофилов опосредованы их прямой антителозависимой цитотоксичностью и продукцией провоспалительных цитокинов вблизи и внутри опухоли [18]. Противоопухолевое влияние $TGF\beta$ на клетки ЗНО обусловлено, по крайней мере частично, подавлением экспрессии хемоаттрактантов миелоидных клеток [21]. АФК и АФА могут быть цитотоксичными для опухолевых клеток. Активированные интерфероном нейтрофилы или «цитотоксические нейтрофилы» характеризуются высокой экспрессией фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), CCL3, ICAM1 и низкой экспрессией аргиназы [22]. Они способны высвободить биологически активный лиганд (TRAIL/APO2), который селективно индуцирует апоптоз опухолевых клеток посредством фактора некроза опухоли и Fas. Нейтрофилы могут напрямую стимулировать Т-клетки посредством экспрессии костимулирующих молекул OX-40L и 4-1BBL, которые усиливают пролиферацию $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток и повышают их цитотоксические способности на ранних стадиях ЗНО [23]. Нейтрофилы способствуют отсоединению опухолевых клеток от базальной мембраны, ингибируя начальные фазы канцерогенеза [22]. К косвенным механизмам, за счет которых нейтрофилы стимулируют адаптивный иммунный ответ против клеток опухоли, относят высвобождение внеклеточных нейтрофильных ловушек [23], продукцию цитокинов и хемокинов, привлекающих моноциты и лимфоциты в место локализации онкотрансформированных клеток, что способствует взаимодействию ИКК в иммунном ответе и организации клеток опухолевого микроокружения [13, 23].

Проопухолевые эффекты нейтрофилов опосредованы различными механизмами. В мышинной модели рака молочной железы нейтрофилы N_2 подавляли противоопухолевую функцию $CD8^+$ Т-клеток посредством индуцируемой продукции синтазы оксида азота и за счет АФК – посредством миелопероксидазной и NADPH-оксидазной активности [13]. Эти биологически активные молекулы способствуют дальнейшему повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и генетической нестабильности.

Стимулирующие опухолевую прогрессию ответы ТАН и MDSC опосредованы сигнализацией $TGF\beta$, при

этом генетическое ингибирование сигнализации $TGF\beta$ в онкотрансформированных клетках приводит к привлечению незрелых миелоидных клеток и MDSC в микроокружение опухоли. В модели рака легких $TGF\beta$ индуцирует или рекрутирует N_1 -нейтрофилы, тогда как блокирование $TGF\beta$ индуцирует N_2 -нейтрофилы [20].

ТАН способны поддерживать рост опухоли и ее инвазию посредством секреции проопухолевых цитокинов и факторов роста (EGF, $TGF\beta$, PDGF, HGF, VEGF), а также усиливать продукцию VEGF опухолевыми клетками и инвазию посредством продукции онкостатина М. Хемокины и цитокины, продуцируемые ТАН, активно привлекают поддерживающие опухоль клетки в ложе опухоли [23]. Нейтрофилы способствуют отсоединению опухолевых клеток от базальной мембраны, облегчая инвазию [22].

Незрелые миелоидные клетки, присутствующие в микроокружении опухоли [24], и MDSC [25] экспрессировали матриксные металлопротеиназы, которые способствуют инвазии опухолевых клеток, ангиогенезу и метастазированию [20]. Нейтрофильная эластаза, нейтрофильная коллагеназа и нейтрофильная желатиназа В могут способствовать инвазии опухолевых клеток путем ремоделирования внеклеточного матрикса или непосредственного воздействия на опухолевые клетки. Нейтрофильная эластаза, простагландин E2 и лейкотриены непосредственно активируют внутриклеточные сигнальные каскады, которые приводят к пролиферации опухолевых клеток. Гранулярные ферменты способны протеолитически активировать проангиогенные факторы EGF, $TGF\beta$ и PDGF из внеклеточного матрикса [23].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки, продуцируемые ТАН, облегчают адгезию опухолевых клеток к эндотелиальным клеткам в месте экстравазации, разрушают внеклеточный матрикс (облегчая метастазирование) [26], могут способствовать пролиферации раковых клеток (ингибируя апоптоз) [23], а также играют ключевую роль в рецидиве опухоли, поскольку ассоциированные с ловушками протеазы (т. е. эластаза и MMP9) путем расщепления ламинина способствуют пролиферации «спящих» раковых клеток [27].

Подавление противоопухолевых реакций Т-клеток нейтрофилами во многом обуславливает метастазирование, в частности, $\gamma\delta$ -Т-клетки способствуют привлечению нейтрофилов в опухоль через опосредованный ИЛ-17 и Г-КСФ путь [13].

Остается нерешенным вопрос о том, чем обусловлена поляризация ТАН в сторону про- или антиопухолевого фенотипа: спектром цитокинов в микроокружении опухоли или инфильтрацией опухоли отдельными субпопуляциями нейтрофилов [23].

Получены убедительные доказательства значительной гетерогенности нейтрофильных гранулоцитов на основе различий в функциональности и экспрессии маркеров клеточной поверхности [28]. В частности, при изучении патогенеза ЗНО описаны различные подмножества нейтрофилов в крови с противоположными функциями и способностью менять фенотипы и функции [29]. Доказано, что нейтрофилы способны проявлять проопухолевые свойства в гипоксической среде опухоли, а оксигенация опухоли побуждала эти клетки возвращаться к своему фенотипу, ингибирующему опухоль [30]. На основании экспериментальных данных Массена и коллеги выявили субпопуляцию присутствующих в кровотоке нейтрофилов, готовых реагировать на локализованную гипоксию и преимущественно отслеживать ее. Неясно, какую стадию дифференциации представляет такая популяция, однако процесс зависит от нейтрофильного VEGFR 1 и эндотелиальной экспрес-

сии VEGFR2. Привлеченные нейтрофилы коэкспрессируют CD49d, CXCR4 и VEGFR1 и используют интегрин VLA-4 для облегчения экстравазации [31]. Идентифицированы подмножества нейтрофильных гранулоцитов, которые способны:

- обратно мигрировать из ткани в кровотоки [32];
- перемещаться в местные лимфатические узлы и осуществлять презентацию антигена Т-клеткам [33];
- стимулировать В-клетки маргинальной зоны селезенки для выработки разнообразных иммуноглобулинов [34].

Уровни экспрессии хемоаттрактантных рецепторов зависят от уровня созревания нейтрофилов и состояния активации, с ключевой способностью модулировать среду, в первую очередь – воспалительную [35]. Считается, что все фенотипы нейтрофильных гранулоцитов возникают из общего, окончательно дифференцированного предшественника [36]. Методом массовой цитометрии выявлена пролиферирующая клетка-предшественник, расположенная ниже предшественника гранулоцитомоноцитов, которая дает начало исключительно полиморфноядерным нейтрофилам [37].

В костном мозге идентифицированы три уникальные популяции нейтрофильных гранулоцитов, включая пре-нейтрофильные клетки, незрелые и зрелые нейтрофилы, которые имели различные транскрипционные и функциональные сигнатуры. Функциональный выход, включая продукцию АФК, фагоцитоз, хемотаксис и уровни экспрессии транскриптов гранулярных белков, увеличивался с уровнем зрелости нейтрофилов. Обнаружено, что у мышей с опухолями незрелые нейтрофильные гранулоциты мобилизуются из костного мозга [29] и что незрелые нейтрофилы, ингибирующие Т-цитотоксические лимфоциты (Тц), относятся к фракции нейтрофилов низкой плотности, что согласуется с уменьшенным содержанием гранул и, следовательно, более низкой плотностью, характерной для незрелых клеток. В соответствии с этим, в костном мозге мышей и людей была идентифицирована предопределенная унипотентная клетка-предшественник нейтрофильных гранулоцитов на ранней стадии созревания, которая при ЗНО дает начало нейтрофилам с проопухолевым фенотипом, способным ингибировать Т-клетки [38].

Показана способность нейтрофильных гранулоцитов к созреванию или старению в системе кровообращения, в частности, в ответ на микробное воздействие, которое в основном характеризовалось поверхностным сбросом L-селектина (CD62L) [39]. *In vivo* старые циркулирующие нейтрофилы имели провоспалительные свойства, включая повышенную активацию интегрина и высокую способность формировать внеклеточные ловушки [36].

Остается открытым вопрос: являются эти субпопуляции подмножествами дифференцированных клеток или это клетки, которые изменили свое состояние активации в процессе развития и в ответ на определенные стимулы? Общепризнанной является гипотеза о том, что функциональные различия нейтрофильных гранулоцитов возникают как следствие старения или созревания, а не дифференциации в отдельные подмножества [36].

4. Опухлеассоциированные моноциты/макрофаги

Участие моноцитов в патогенезе злокачественного роста также связано с пополнением различных клеточных популяций опухолевого микроокружения, таких как ТАМ, супрессорные клетки миелоидного происхождения и определенная часть дендритных клеток. Влияние ЗНО на моноциты начинает проявляться на уровне гене-

рации их ранних форм в костном мозге либо в селезенке, затрагивает фенотип и экспрессию генов в данных клетках [15]. В солидных ЗНО макрофаги могут оставлять до 50 % массы опухоли, их количество прямо коррелирует с плохим прогнозом ряда ЗНО [40].

ТАМ в первичных опухолевых узлах и в метастазах происходят из моноцитов-предшественников, предположительно CD14⁺⁺ клеток [15], источником которых может быть костный мозг и селезенка. Альтернативный источник ТАМ – самопролиферирующие резидентные тканевые макрофаги. При этом ТАМ костномозгового происхождения обладают более высокой пролиферативной способностью по сравнению с макрофагами, находящимися в тканях, и способны рекрутировать лимфоциты и моноциты за счет экспрессии молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM) 1, CD106. Роль костного мозга и селезенки в качестве источников ТАМ в стареющем организме не изучена [11]. Насколько значим вклад моноцитов в пополнение основного пула ТАМ также неизвестно.

На мышинной модели канцерогенеза показано, что популяции ТАМ на начальных стадиях развития ЗНО преимущественно экспрессируют провоспалительный противоопухолевый фенотип M1, способный к противоопухолевым ответам (активируют Тц, в активированном состоянии способны к цитолизу онкотрансформированных клеток), в местах хронического воспаления могут способствовать неопластической трансформации за счет синтеза АФК и АФА, активации Т-регуляторных клеток, синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов. На более поздних стадиях канцерогенеза под влиянием клеток микроокружения опухоли, гипоксии и медиаторов, выделяемых опухолевыми клетками, популяции макрофагов через ряд промежуточных фенотипов [41] принимают преимущественно проопухолевый фенотип M2 с противовоспалительными, иммуносупрессивными и проангиогенными функциями [40]. ТАМ, высвобождая CCL22, CCL17 и CCL18, привлекают Т-регуляторные клетки и секретируют медиаторы (PDGF, TGFβ, VEGF и широкого спектра хемокинов), которые поддерживают лимфангиогенез и метастазирование по лимфатической системе [11], и компоненты внеклеточного матрикса [41]. Процесс поляризации ТАМ является динамичным, и макрофаги часто демонстрируют характеристики обеих профилей одновременно [42].

Одним из основных иммуносупрессивных цитокинов, продуцируемых ТАМ, является TGFβ [43], который инициирует различные программы в клетках линии моноцитов/макрофагов в зависимости от состояния дифференциации и контекста и является хемоаттрактантом для моноцитов в местах воспаления [21]. Опухолевые клетки секретируют TGFβ, который активирует CXCR4 в моноцитах, в то время как лиганд С-Х-С хемокинового рецептора (CXCL) 12, секретируемый периваскулярными фибробластами, привлекает эти моноциты к ложу опухоли [44]. Впоследствии моноциты дифференцируются в периваскулярные макрофаги и облегчают экстравазацию опухолевых клеток, способствуя проницаемости кровеносных сосудов [44]. Сигнализация TGFβ в макрофагах подавляет противовоспалительные реакции, опосредованные ядерным фактором каппа-би (NF-κB), а проявление у ТАМ фенотипа M2 коррелирует с ингибированием активности NF-κB. Это позволяет предположить, что высокие концентрации TGFβ в микроокружении опухоли могут способствовать ее уклонению от иммунного надзора за счет ослабления провоспалительных функций макрофагов [21].

В процессе онкотрансформации нормальных клеток на фоне хронического воспаления может играть роль продуцируемый макрофагами фактор MIF, который, подавляя активность p53, отменяет апоптоз и сохраняет жизнеспособность клеток с генетическими повреждениями. В большинстве типов солидных опухолей TAM поддерживают прогрессию опухолей за счет продукции хемокинов и ростовых факторов [41], стимулирующих ангиогенез и неоангиогенез (фактор, индуцируемый гипоксией (HIF) 2 α , VEGF, ФНО α , ИЛ-1, активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) и его рецептор ингибитор активатора плазминогена (PAI) 1 и др.). Выявлена субпопуляция тирозинкиназа ТЕК (Tie2)-позитивных моноцитов, которые уже в циркуляции запрограммированы для осуществления проангиогенных функций [15]. Часть биологически активных молекул, секретируемых TAM, обеспечивает хемоаттракцию макрофагов в микроокружение опухоли. В TAM с фенотипом M2 ответ, опосредуемый аргининазой 1 и обеспечивающий цитотоксический эффект, блокируется и заменяется синтезом орнитина и полиаминов, которые способствуют пролиферации опухолевых клеток, оксид азота обеспечивает вазодилатирующий эффект и лучшее кровоснабжение опухоли [42].

TAM обладают способностью к секреции ростовых факторов, стимулирующих рост и подвижность опухолевых клеток: фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, лиганды рецепторов семейства эпидермального фактора роста (EGFR), тромбоцитарный ростовой фактор и белки семейства TGF β . В экспериментах на мышах показано, что опухолевые клетки реагируют на производимый макрофагами EGF усилением пролиферации, инвазии и метастазирования, при этом в модели на мышах, у которых полностью отсутствуют макрофаги, установлено значительное снижение метастазирования. TAM секретируют различные протеазы (включая MMP-2, MMP-10, MMP-12), которые, разрушая внеклеточный матрикс, способствуют нарушению базальной мембраны и опухолевой инвазии [41].

TAM, как и другие клетки системы дендритных клеток, полученных из моноцитов, продемонстрировали фагоцитарную активность. Усиленное образование апоптотических опухолевых клеток после химиолучевой терапии активирует пути эффероцитоза и стимулирует их противовоспалительные функции [42].

Соотношение основных фракций моноцитов при определенных локализациях ЗНО может изменяться. Так, при раке желудка и толстой кишки установлено четырехкратное увеличение количества клеток моноцитарной субпопуляции CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺ по сравнению со здоровыми лицами [45] и трехкратное повышение субпопуляции CD16⁺ при холангиокарциноме, ассоциированное с более выраженной инфильтрацией ткани опухоли опухолеассоциированными макрофагами. Оперативное удаление опухоли приводило к снижению количества CD16⁺ моноцитов в крови [15].

Данные о наличии поляризованных моноцитов в периферической крови у больных с ЗНО немногочисленны и неоднозначны. При немелкоклеточном раке легкого не выявлено различий в содержании моноцитов с фенотипами CD14⁺CD204⁺ и CD14⁺CD163⁺, CD14⁺CD36⁺, характеризующими M2-поляризацию, между больными и здоровыми лицами [46]. Сообщается, что увеличение моноцитов CD14⁺CD204⁺ в крови из легочной вены, взятой во время удаления опухоли легкого, было статистически значимо связано с ранним рецидивом болезни [47]. Содержание моноцитов CD14⁺CD163⁺ и CD14⁺CD204⁺ при раке молочной же-

лезы было значительно выше соответствующих показателей у здоровых лиц и коррелировало с размером и распространенностью опухоли [48]. В циркулирующей крови онкологических пациентов описаны моноцитарные клетки с фенотипом тканевых макрофагов – циркулирующих ассоциированных с раком макрофагоподобных клеток, источником которых предположительно является опухоль, поскольку у здоровых людей данная субпопуляция отсутствует [15].

Взаимосвязь популяций моноцитов и TAM очевидна, однако механизмы дифференцировки в функционально поляризованные клетки опухолевого микроокружения остаются малоизученными.

5. Натуральные киллеры микроокружения злокачественных новообразований

Инфильтрация опухоли НК-клетками описана при нескольких типах солидных ЗНО, включая меланому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, колоректальный рак, ЗНО почки, рак легкого и рак молочной железы. Продемонстрирована важная роль НК микроокружения опухоли в прогрессировании и исходе ЗНО [49].

Установлено, что онкологические пациенты, демонстрирующие большое количество инфильтрирующих опухоль НК, характеризуются лучшим прогнозом и сниженным метастазированием [50]. При этом недавно показано, что заболеваемость ЗНО у пациентов с дефицитом НК не выше, чем у здоровых людей, что предполагает компенсаторный механизм из-за активации других лейкоцитов [51].

НК, инфильтрирующие солидные ЗНО, в основном являются CD56^{bright} с нарушенными цитотоксическими функциями [52]. Сообщается о нескольких механизмах, посредством которых микроокружение опухоли может изменять функции НК:

- снижение экспрессии рецепторов цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), пониженный уровень маркера активации NKG2D и нарушение способности к дегрануляции;
- повышенная экспрессия маркеров истощения клеток, таких как молекулы NKG2A, программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), T-клеточный рецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и CD96;
- ингибирование НК-клеток внеклеточными стимулами (гипоксия, выработка TGF β , простагландин E) и иммуносупрессивными клетками (MDSC, T-регуляторные клетки) [53].

Провоспалительные, проангиогенные и децидуальноподобные НК-клетки (CD56^{bright}CD9⁺CD49a⁺) были охарактеризованы в периферической крови и тканях пациентов с немелкоклеточным раком легкого, колоректальным раком, раком предстательной железы и в плевральных выпотах пациентов с метастазами [54]. Децидуальноподобные НК продуцируют VEGF, плацентарный фактор роста (PlGF), CXCL8, ангиогенин и металлопротеиназы [55], которые могут поддерживать воспалительный ангиогенез *ex vivo* и поляризовать макрофаги в сторону M2 TAM [22]. TGF β и ось преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (STAT) STAT3/STAT5 были описаны как основные драйверы ангиогенного переключения НК-клеток у пациентов с солидными ЗНО. На мышах показано, что НК с дефицитом STAT5 могут приобретать фенотип, способствующий развитию опухоли [56].

Таким образом, НК-клетки являются высокопластичными и способны адаптировать свой фенотип и функции в ответ на различные стимулы в пределах опухолевого микроокружения [22].

6. Заключение

Изменения иммунного статуса возникают как комплексная нейро-иммуно-гуморальная реакция макроорганизма на воздействие стрессорирующих агентов, различающихся по природе, силе и режиму воздействия, и могут приводить к нарушению функций на клеточном, тканевом и/или организменном уровнях [57], поэтому болезнь можно рассматривать как несостоятельность адаптационных процессов. Интегральная оценка состояния иммунной системы считается перспективной для определения групп повышенного риска в отношении развития ЗНО [58]. Она важна как для изучения патогенеза отдаленных последствий радиационного воздействия на организм человека, так и для медицинского сопровождения облучённого населения. При разработке стандартизованного подхода

к интегральной оценке функционального состояния иммунной системы человека представляется необходимым поиск и внедрение в практику радиобиологических исследований адекватных и информативных показателей, характеризующих, с одной стороны, пластичность клеточных элементов системы врожденного иммунитета, а, с другой стороны, позволяющих как можно раньше выявлять критические изменения функциональной активности ИКК. Особенности кооперации компонентов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе развития ЗНО будут рассмотрены во второй части данного обзора.

Благодарность

Авторы благодарят ведущего специалиста отдела Базы данных «Человек» Н.В. Старцева.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-Related Inflammation. *Nature*. 2008;454:7203:436-444. doi: 10.1038/nature07205.
- Weinstein I.B. Mitogenesis is Only One Factor in Carcinogenesis. *Science*. 1991;251; 4992:387-388. doi: [10.1126/science.1989073](https://doi.org/10.1126/science.1989073).
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR, 2006). Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. V. 2. Annex C: Non-targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation. New York, United Nations, 2008. 80 p.
- Голивец Т.П., Коваленко Б.С., Волков Д.В. Актуальные аспекты радиационного канцерогенеза: проблема оценки эффектов воздействия «малых» доз ионизирующего излучения. Аналитический обзор // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация». 2012. Т.19. №16. С. 5-13 [Golivets T.P., Kovalenko B.S., Volkov D.V. Current Aspects of Radiation Carcinogenesis: The Problem of Assessing the Effects of Exposure to «Small» Doses of Ionizing Radiation. Analytical Review. *Nauchnyye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Meditsina. Farmatsiya* = Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Medicine. Pharmacy. 2012;19;16:5-13 (In Russ.)].
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR 2020/2021). Report to the General Assembly, with Scientific Annexes: Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. New York, United Nations, 2021. 244 p.
- Аклеев А.В., Аклеев А.А., Андреев С.С., Блинова Е.А. и др. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи: Монография / Под ред. А.В.Аклеева. Челябинск: Книга, 2016. 400 с. [Akleyev A.V., Akleyev A.A., Andreyev S.S., Blinova Ye.A., et al. *Posledstviya Radioaktivnogo Zagryazneniya Reki Tечи* = Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Monograph. Ed.by A.V.Akleyev. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2016. 400 p. (In Russ.)].
- Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Елифанова С.Б., Аклеев А.В. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облучённого населения: 1956-2017 // Радиационная гигиена. 2020. Т.13. №3. С. 6-17 [Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Yefifanova 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.
- Тукоев А.Р., Шафранский И.Л., Котеров А.Н., Зиятдинов М.Н., Прохорова О.Н., Михайленко А.М. Оценка радиационного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников предприятий атомной промышленности по данным о дозах различных видов облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т.69. №3. С. 53-56 [Tukov A.R., Shafranskiy I.L., Koterov A.N., Ziyatdinov M.N., Prokhorova O.N., Mikhaylenko A.M. Assessment of the Radiation Risk of Death from Cardiovascular Diseases in Liquidators of the Consequences of the Chernobyl Accident - Workers of Nuclear Industry Enterprises Based on Data on Doses of Various Types of Radiation. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69;3:53-56 (In Russ.)]. doi:10.33266/1024-6177-2024-69-3-53-56.
- Castelo-Branco C., Soveral I. The Immune System and Aging: a Review. *Gynecological Endocrinology*. 2013;30;1:16-22. doi: 10.3109/09513590.2013.852531.
- Morrisette-Thomas V., Cohen A.A., Fülöp T., Riesco É., Legault V., Li Q., Milot E., Dusseault-Bélanger F., Ferrucci L. Inflamm-Aging does not Simply Reflect Increases in Pro-Inflammatory Markers. Mechanisms of Ageing and Development. 2014;139:49-57. doi: 10.1016/j.mad.2014.06.005.
- Jackaman C., Tomay F., Duong L., Abdol Razak N.B., Pixley F.J., Metharom P., Nelson D.J. Aging and Cancer: the Role of Macrophages and Neutrophils. *Ageing Research Reviews*. 2017;36:105-116. doi: 10.1016/j.arr.2017.03.008.
- Kim J.H., Brown S.L., Gordon M.N. Radiation-Induced Senescence: Therapeutic Opportunities. *Radiation Oncology*. 2023;18;10:1-11. doi:10.1186/s13014-022-02184-2.
- Coffelt S.B., Kersten K., Doornebal C.W., Weiden J., Vrijland K., Hau C.S., Verstegen N.J.M., Ciampicotti M., Hawinkels L.J.A.C., Jonkers J., de Visser K.E. IL-17-Producing Gammadelta T Cells and Neutrophils Conspire to Promote Breast Cancer Metastasis. *Nature*. 2015;522:345-348. doi: 10.1038/nature14282.
- Bronte V., Brandau S., Chen S.H. Colombo M.P., Frey A.B., Greten T.F., Mandruzzato S., Murray P.J., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., Rodriguez P.C., Sica A., Umansky V., Vonderheide R.H., Gabrilovich D.I. Recommendations for Myeloid-Derived Suppressor Cell Nomenclature and Characterization Standards. *Nature Communications*. 2016;7:12150. doi: 10.1038/ncomms12150.
- Патышева М.Р., Стахеева М.Н., Ларионова И.В., Тарабановская Н.А., Григорьева Е.С., Слонимская Е.М., Кжышковская Ю.Г., Чердынцева Н.В. Моноциты при злокачественных новообразованиях: перспективы и точки приложения для диагностики и терапии // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т.18. №1. С. 60-75 [Patsysheva M.R., Stakheyeva M.N., Larionova I.V., Tarabanovskaya N.A., Grigor'yeva Ye.S., Slonimskaya Ye.M., Kzhyshkovska Yu.G., Cherdyntseva N.V. Monocytes in Malignant Neoplasms: Prospects and Application Points for Diagnostics and Therapy. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18;1:60-75 (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-60-75.
- Strauss L., Sangaletti S., Consonni F.M., Szebeni G., Morlacchi S., Totaro M.G., Porta C., Anselmo A., Tartari S., Doni A., Zitelli F., Tripodo C., Colombo M.P., Sica A. RORC1 Regulates Tumor-Promoting “Emergency” Granulo-Mono-

- cytopoiesis. *Cancer Cell*. 2015;28;2:253-269. doi: 10.1016/j.ccell.2015.07.006.
17. Pillay J., Kamp V.M., van Hoffen E., Visser T., Tak T., Lammers J.W., Ulfman L.H., Leenen L.P., Pickkers P., Koenderman L., Visser T., Tak T., Lammers J.W., Ulfman L.H., Leenen L.P., Pickkers P., Koenderman L. A Subset of Neutrophils in Human Systemic Inflammation Inhibits T Cell Responses Through MAC1. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122;1:327-336. doi: 10.1172/JCI57990.
 18. Brandau S., Dumitru C.A., Lang S. Protumor and Antitumor Functions of Neutrophil Granulocytes. *Seminars in Immunopathology*. 2013;35:163-176. doi: 10.1007/s00281-012-0344-6.
 19. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S., Kapoor V., Cheng G., Ling L., Worthen G.S., Albelda S.M. Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF- β : N1 Versus N2 TAN. *Cancer Cell*. 2009;16;3:183-194. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017.
 20. Leliefeld P.H.C., Koenderman L., Pillay J. How Neutrophils Shape Adaptive Immune Responses. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:471. doi: 10.3389/fimmu.2015.00471.
 21. Batlle E., Massagué J. Transforming Growth Factor- β Signaling in Immunity and Cancer. *Immunity*. 2019;50;4:924-940. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.024.
 22. Palano M.T., Gallazzi M., Cucchiara M., De Lerma Barbaro A., Gallo D., Bassani B., Bruno A., Mortara L. Neutrophil and Natural Killer Cell Interactions in Cancers: Dangerous Liaisons Instructing Immunosuppression and Angiogenesis. *Vaccines*. 2021;9;12:1488. doi: 10.3390/vaccines9121488.
 23. Bonavita O., Massara M., Bonecchi R. Chemokine Regulation of Neutrophil Function in Tumors. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016;30:81-86. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.03.012.
 24. Kitamura T., Fujishita T., Loetscher P., Revesz L., Hashida H., Kizaka-Kondoh S., Aoki M., Taketo M.M. Inactivation of Chemokine (C-C motif) Receptor 1 (CCR1) Suppresses Colon Cancer Liver Metastasis by Blocking Accumulation of Immature Myeloid Cells in a Mouse Model. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107;29:13063-13068. doi: 10.1073/pnas.1002372107.
 25. Yang L., Huang J., Ren X., Gorska A.E., Chytil A., Aakre M., Carbone D.P., Matrisian L.M., Richmond A., Lin P.C., Moses H.L. Abrogation of TGF β Signaling in Mammary Carcinomas Recruits Gr-1+CD11b+ Myeloid Cells that Promote Metastasis. *Cancer Cell*. 2008;13:23-35. doi: 10.1016/j.ccr.2007.12.004.
 26. Masucci M.T., Minopoli M., Del Vecchio S., Carriero M.V. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Tumor Progression and Metastasis. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1749. doi: 10.3389/fimmu.2020.01749.
 27. Albrengues J., Shields M.A., Ng D., Park C.G., Ambrico A., Poindexter M.E., Upadhyay P., Uyeminami D.L., Pommier A., Küttner V., Bružas E., Maiorino L., Bautista C., Carmo E.M., Gimotty P.A., Fearon D.T., Chang K., Lyons S.K., Pinkerton K.E., Trotman L.C., Goldberg M.S., Yeh J.T., Egeblad M. Neutrophil Extracellular Traps Produced during Inflammation Awaken Dormant Cancer Cells in Mice. *Science*. 2018;361;6409:eaao4227. doi: 10.1126/science.aao4227.
 28. Grayson P.C., Carmona-Rivera C., Xu L., Lim N., Gao Z., Asare A.L., Specks U., Stone J.H., Seo P., Spiera R.F., Langford C.A., Hoffman G.S., Kallenberg C.G., St Clair E.W., Tchao N.K., Ytterberg S.R., Phippard D.J., Merkel P.A., Kaplan M.J., Monach P.A. Neutrophil-Related Gene Expression and Low-Density Granulocytes Associated with Disease Activity and Response to Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatology*. 2015;67:1922-1932. doi: 10.1002/art.39153.
 29. Sagiv J.Y., Michaeli J., Assi S., Mishalian I., Kisos H., Levy L., Damti P., Lumbroso D., Polyansky L., Sionov R.V., Ariel A., Hovav A.H., Henke E., Fridlender Z.G., Granot Z. Phenotypic Diversity and Plasticity in Circulating Neutrophil Subpopulations in Cancer. *Cell Reports*. 2015;10;4:562-573. doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.039.
 30. Mahiddine K., Blaisdell A., Ma S. Créquer-Grandhomme A., Lowell C.A., Erlebacher A. Relief of Tumor Hypoxia Unleashes the Tumoricidal Potential of Neutrophils. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;130;1:389-403. doi: 10.1172/JCI130952.
 31. Campbell E.L. Hypoxia-Recruited Angiogenic Neutrophils. *Blood*. 2015;126;17: 1972-1973. doi: 10.1182/blood-2015-09-666578.
 32. Powell D., Tauzin S., Hind L.E., Deng Q., Beebe D.J., Huttenlocher A. Chemokine Signaling and the Regulation of Bidirectional Leukocyte Migration in Interstitial Tissues. *Cell Reports*. 2017;19;8:1572-1585. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.078.
 33. Vono M., Lin A., Norrby-Teglund A., Koup R.A., Liang F., Loré K. Neutrophils Acquire the Capacity for Antigen Presentation to Memory CD4(+) T Cells in vitro and ex vivo. *Blood*. 2017;129;14:1991-2001. doi: 10.1182/blood-2016-10-744441.
 34. Puga I., Cols M., Barra C.M., He B., Cassis L., Gentile M., Comerma L., Chorny A., Shan M., Xu W., Magri G., Knowles D.M., Tam W., Chiu A., Bussell J.B., Serrano S., Lorente J.A., Bellosillo B., Lloreta J., Juanpere N., Alameda F., Baró T., de Heredia C.D., Torán N., Català A., Torredadell M., Fortuny C., Cusi V., Carreras C., Diaz G.A., Blander J.M., Farber C.M., Silvestri G., Cunningham-Rundles C., Calvillo M., Dufour C., Notarangelo L.D., Lougaris V., Plebani A., Casanova J.L., Ganal S.C., Diefenbach A., Aróstegui J.L., Juan M., Yagüe J., Mahlaoui N., Donadieu J., Chen K., Cerutti A. B Cell-Helper Neutrophils Stimulate the Diversification and Production of Immunoglobulin in the Marginal Zone of the Spleen. *Nature Immunology*. 2011;13:170-180. doi: 10.1038/ni.2194.
 35. Metzemaekers M., Gouwy M., Proost P. Neutrophil Chemoattractant Receptors in Health and Disease: Double-Edged Swords. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17:433-450. doi: 10.1038/s41423-020-0412-0.
 36. Fine N., Tasevski N., McCulloch C.A., Tenenbaum H.C., Glogauer M. The Neutrophil: Constant Defender and First Responder. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:571085. doi: 10.3389/fimmu.2020.571085.
 37. Evrad M., Kwok I.W.H., Chong S.Z., Teng K.W.W., Becht E., Chen J., Sieow J.L., Penny H.L., Ching G.C., Devi S., Adrover J.M., Li J.L.Y., Liong K.H., Tan L., Poon Z., Foo S., Chua J.W., Su I.H., Balabanian K., Bachelier F., Biswas S.K., Larbi A., Hwang W.Y.K., Madan V., Koeffler H.P., Wong S.C., Newell E.W., Hidalgo A., Ginhoux F., Ng L.G. Developmental Analysis of Bone Marrow Neutrophils Reveals Populations Specialized in Expansion, Trafficking, Effector Functions. *Immunity*. 2018;48;2:364-379.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2018.02.002.
 38. Zhu Y.P., Padgett L., Dinh H.Q., Marcovecchio P., Blatchley A., Wu R., Ehinger E., Kim C., Mikulski Z., Seumo G., Madrigal A., Vijayanand P., Hedrick C.C. Identification of an Early Unipotent Neutrophil Progenitor with Pro-Tumoral Activity in Mouse and Human Bone Marrow. *Cell Reports*. 2018;24;9:2329-2341. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.097.
 39. Zhang D., Chen G., Manwani D., Mortha A., Xu C., Faith J.J., Burk R.D., Kunisaki Y., Jang J.E., Scheiermann C., Merad M., Frenette P.S. Neutrophil Ageing is Regulated by the Microbiome. *Nature*. 2015;525:528-532. doi: 10.1038/nature15367.
 40. Szebeni G.J., Vizler C., Kitajka K., Puskas L.G. Inflammation and Cancer: Extra- and Intracellular Determinants of Tumor-Associated Macrophages as Tumor Promoters. *Mediators of Inflammation*. 2017;9294018. doi: 10.1155/2017/9294018.
 41. Грачев А.Н., Самойлова Д.В., Рашидова М.А., Петренко А.А., Ковалева О.В. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т.5. №4. С. 20-28 [Grachev A.N., Samoylova D.V., Rashidova M.A., Petrenko A.A., Kovaleva O.V. Tumor-Associated Macrophages: Current State of Research and Prospects for Clinical Use. *Uspekhi Molekulyarnoy Onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2018;5;4:20-28 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-20-28.
 42. Becherini C., Lancia A., Detti B., Lucidi S., Scartoni D., Ingrassio G., Carnevale M.G., Roghi M., Bertini N., Orsatti C., Mangoni M., Francolini G., Marani S., Giacomelli I., Loi M., Pergolizzi S., Bonzano E., Aristei C., Livi L. Modulation of Tumor-Associated Macrophage Activity with Radiation Therapy: a Systematic Review. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2023;199:1173-1190. doi: 10.1007/s00066-023-02097-3.
 43. Kelly A., Gunaltay S., McEntee C.P., Shuttleworth E.E., Smedley C., Houston S.A., Fenton T.M., Levison S., Mann E.R., Travis M.A. Human Monocytes and Macrophages Regulate Im-

- Imune Tolerance Via Integrin $\alpha\beta$ -Mediated TGF β Activation. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215;11:2725-2736. doi: 10.1084/jem.20171491.
44. Arwert E.N., Harney A.S., Entenberg D., Wang Y., Sahai E., Pollard J.W., Condeelis J.S. A Unidirectional Transition from Migratory to Perivascular Macrophage is Required for Tumor Cell Intravasation. *Cell Reports*. 2018;23:1239-1248. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.007.
 45. Bron S., Henry L., Faes-Van't Hull E., Turrini R., Vanhecke D., Guex N., Ifticene-Treboux A., Marina Iancu E., Semiletov A., Rufer N., Lehr H.A., Xenarios I., Coukos G., Delaloye J.F., Doucey M.A. TIE-2-Expressing Monocytes are Lymphangiogenic and Associate Specifically with Lymphatics of Human Breast Cancer. *Oncoimmunology*. 2016;5;2:e1073882. doi: 10.1080/2162402X.2015.1073882.
 46. Williams M., van de Laar L. A Hitchhiker's Guide to Myeloid Cell Subsets: Practical Implementation of a Novel Mononuclear Phagocyte Classification System. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:406. doi: 10.3389/fimmu.2015.00406.
 47. Чердынцева Н.В., Митрофанова И.В., Булдаков М.А., Стахеева М.Н., Патышева М.Р., Завьялова М.В., Кзышховская Ю.Г. Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16. №4. С. 61-74 [Cherdyntseva N.V., Mitrofanova I.V., Buldakov M.A., Stakheyeva M.N., Patysheva M.R., Zav'yalova M.V., Kzhyshkovskaya Yu.G. Macrophages and Tumor Progression: Towards Macrophage-Specific Therapy. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16;4:61-74 (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74.
 48. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage Biology in Development, Homeostasis and Disease. *Nature*. 2013;496:445-455. doi: 10.1038/nature12034.
 49. Sierra J.M., Secchiari F., Nunez S.Y., Iraolagoitia X.L.R., Ziblat A., Friedrich A.D., Regge M.V., Santilli M.C., Torres N.I., Gantov M., Trotta A., Ameri C., Vitagliano G., Pita H.R., Rico L., Rovegno A., Richards N., Domaica C.I., Zwirner N.W., Fuertes M.B. Tumor-Experienced Human NK Cells Express High Levels of PD-L1 and Inhibit CD8(+) T Cell Proliferation. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:745939. doi: 10.3389/fimmu.2021.745939.
 50. Stojanovic A., Cerwenka A. Natural Killer Cells and Solid Tumors. *Journal of Innate Immunity*. 2011;3;4:355-364. doi: 10.1159/000325465.
 51. Habib G., Crinier A., Andre P., Vivier E., Narni-Mancinelli E. Targeting Natural Killer Cells in Solid Tumors. *Cellular & Molecular Immunology*. 2019;16:415-422. doi: 10.1038/s41423-019-0224-2.
 52. Levi I., Amsalem H., Nissan A., Darash-Yahana M., Peretz T., Mandelboim O., Rachmilewitz J. Characterization of Tumor Infiltrating Natural Killer Cell Subset. *Oncotarget*. 2015;6:13835-13843. doi: 10.18632/oncotarget.3453.
 53. C zar B., Greppi M., Carpentier S., Narni-Mancinelli E., Chiossone L., Vivier E. Tumor-Infiltrating Natural Killer Cells. *Cancer Discovery*. 2021;11:34-44. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0655.
 54. Gallazzi M., Baci D., Mortara L., Bosi A., Buono G., Naselli A., Guarneri A., Deh  F., Capogrosso P., Albin A., Noonan D.M., Bruno A. Prostate Cancer Peripheral Blood NK Cells Show Enhanced CD9, CD49a, CXCR4, CXCL8, MMP-9 Production and Secrete Monocyte-Recruiting and Polarizing Factors. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:586126. doi: 10.3389/fimmu.2020.586126.
 55. Bruno A., Bassani B., D'Urso D.G., Pitaku I., Cassinotti E., Pelosi G., Boni L., Dominioni L., Noonan D.M., Mortara L., Albin A. Angiogenin and the MMP9-TIMP2 Axis are Up-Regulated in Proangiogenic, Decidual NK-Like Cells from Patients with Colorectal Cancer. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2018;32:5365-5377. doi: 10.1096/fj.201701103R.
 56. Gotthardt D., Putz E.M., Grundschober E., Prchal-Murphy M., Straka E., Kudweis P., Heller G., Bago-Horvath Z., Witalisz-Siepracka A., Cumaraswamy A.A., Gunning P.T., Strobl B., M ller M., Moriggl R., Stockmann C., Sexl V. STAT5 is a Key Regulator in NK Cells and Acts as a Molecular Switch from Tumor Surveillance to Tumor Promotion. *Cancer Discovery*. 2016;6:414-429. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0732.
 57. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. №3. С. 405-418 [Korneva Ye.A. Pathways of Interaction between the Nervous and Immune Systems: History and Modernity, Clinical Application. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2020;22;3:405-418 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-PON-1974.
 58. Stakheyeva M., Eidenzon D., Slonimskaya E., Patysheva M., Bogdashin I., Kolegova E., Grigoriev E., Choinzonov E., Cherdyntseva N. Integral Characteristic of the Immune System State Predicts Breast Cancer Outcome. *Experimental Oncology*. 2019;41;1:32-38.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России по теме «Исследование функционального состояния клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета человека в период реализации канцерогенных эффектов хронического радиационного воздействия» (Соглашение о предоставлении субсидии из федерального бюджета на финансовое обеспечение выполнения государственного задания на оказание государственных услуг (выполнение работ) № 388-03-2025-085 от 24 января 2025 года).

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. *Kodintseva E.A.* – разработала концепцию статьи, подготовила первый вариант документа, прочитала и согласовала последний вариант рукописи. *Akleyev A.A.* – разработал концепцию статьи, выполнил научное редактирование, прочитал и утвердил последний вариант рукописи.

Поступила: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

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

Financing. The research work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Medical and Biological Agency of Russia on the topic 'Study of the functional state of effector cells of human antitumour immunity during the implementation of carcinogenic effects of chronic radiation exposure' (Agreement on granting a subsidy from the federal budget for financial provision of the state assignment for public services (works) No. 388-03-2025-085 dated 24 January 2025).

Contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria. *Kodintseva E.A.* – conceived and designed the study, prepared the first draft of the article, read and approved the final version before publication. *Akleyev A.A.* – conceived and designed the study, scientific editing, read and approved the final version before publication.

Article received: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.

М.В. Меркулов, Т.А. Астрелина, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, Н.П. Яшин, О.Г. Михадаркина, В.А. Никитина, Т.Ф. Маливанова, Е.А. Дубова, С.В. Лищук, К.А. Павлов, О.Ф. Серова

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МОДИФИЦИРОВАННОГО ГИДРОГЕЛЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

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

Контактное лицо: Татьяна Алексеевна Астрелина, e-mail: t_astrelina@mail.ru

РЕФЕРАТ

Введение: Совершенствование существующих и разработка новых методов терапии местных лучевых поражений (МЛП) кожи весьма актуально. Одним из перспективных направлений в этой области являются разработка препаратов – гидрогелей (Г), обладающих высоким регенеративным потенциалом, полученные из лиофилизатов децеллюляризованных биологических тканей (ЛДТ). Благодаря многокомпонентному составу и наличию таких компонентов соединительной ткани, как коллаген, ламинин, фибронектин, эластин, а также ростовых факторов, подобные гидрогели стимулируют клеточную миграцию и адгезию, а также поддерживают их жизнеспособность и функциональную активность в раневом ложе. Для повышения удобства применения (улучшение механических свойств препарата), а также замедления процесса биodeградации, препараты Г-ЛДТ модифицируют, в частности, методом химической сшивки генипином (GNP).

Цель: Оценить применение препарата модифицированного гидрогеля при лечении местных лучевых поражений кожи у лабораторных животных.

Материал и методы: Моделировали местные лучевые поражения 15 лабораторным животным (крысы линии Wistar мужского пола, средний вес 225,0±25,0 г.) на рентгеновской установке ЛНК-268-ПС. Лечение МЛП проводилось гидрогелем из лиофилизата децеллюляризованных тканей человека (Г-ЛДТ), полученным модифицированным методом химической сшивки генипином (GNP: 0,2мМ) на 28–32, 35, 42 сут после облучения. Животные были разделены на 3 группы (по 5 животных в каждой) в зависимости от вида терапии: контрольная группа без проведения терапии; группа Г-ЛДТ; группа Г-ЛДТ+GNP. Наблюдение за лабораторными животными проводилось до 119 сут с планиметрическим и гистологическим исследованием (окраска гематоксилином и эозином) течения раневого процесса МЛП.

Результаты: Планиметрические исследования показали, что сокращение площади открытой раневой поверхности (ОРП) до 30 % от общей площади поражения в опытных группах животных (Г-ЛДГ и Г-ЛДГ+ GNP) отмечалось на 56 сут по сравнению с группой контроля – на 70 сут. На 119 сут наблюдения отмечалось заживление МЛП и отсутствие ОРП у 40 % животных в группе Г-ЛДТ. В группе Г-ЛДГ+ GNP с 28 по 119 сут наблюдения отмечалось снижение S ОРП в 6,15 раз по сравнению с контрольной группой животных – в 3,49 раз. В группе Г-ЛДТ результаты гистологических исследований продемонстрировали слабую воспалительную инфильтрацию, заживление МЛП и отсутствие воспалительной инфильтрации и зоны некроза, наличие единичных волосных фолликул.

Заключение: Таким образом, проведенное исследование показало, что препараты гидрогеля из лиофилизата децеллюляризованных тканей человека и гидрогеля модифицированного генипином положительно влияют на динамику течения раневого процесса МЛП у лабораторных животных, раздражающего действия на кожные покровы не выявлено.

Ключевые слова: модифицированный гидрогель, местные лучевые поражения, терапевтический потенциал, биоматериалы

Для цитирования: Меркулов М.В., Астрелина Т.А., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Яшин Н.П., Михадаркина О.Г., Никитина В.А., Маливанова Т.Ф., Дубова Е.А., Лищук С.В., Павлов К.А., Серова О.Ф. Оценка применения препарата модифицированного гидрогеля при лечении местных лучевых поражений кожи у лабораторных животных // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 33–38. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-33-38

M.V. Merkulov, T.A. Astrelina, D.Yu. Usupzhanova, V.A. Brunchukov, I.V. Kobzeva, Yu.B. Suchkova, N.P. Iashin, O.G. Mikhadarkina, V.A. Nikitina, T.F. Malivanova, E.A. Dubova, S.V. Lishchuk, K.A. Pavlov, O.F. Serova

Evaluation of the Use of a Modified Hydrogel in the Treatment of Local Radiation-Induced Skin Injuries of Laboratory Animals

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

Contact person: T.A. Astrelina, e-mail: t_astrelina@mail.ru

ABSTRACT

Introduction: Improving existing and developing new methods for treating local radiation injuries (LRI) of the skin is very important. One of the promising areas in this area is the development of preparations – hydrogels (H) with high regenerative potential, obtained from lyophilisates of decellularized biological tissues (LDT). Due to the multicomponent composition and the presence of such connective tissue components as collagen, laminin, fibronectin, elastin, as well as growth factors, such hydrogels stimulate cellular migration and adhesion, and also maintain their viability and functional activity in the wound bed. To improve the ease of use (improving the mechanical properties of the drug), as well as slowing down the biodegradation process, H-LDT preparations are modified, in particular, by the method of chemical cross-linking with genipin (GNP).

Objective: To evaluate the effectiveness of using a modified hydrogel preparation in the treatment of local radiation skin lesions in laboratory animals.

Material and methods: Local radiation injuries were modeled in 15 laboratory animals (male Wistar rats, average weight 225.0±25.0 g) using an LNK-268-PS X-ray machine. MLP treatment was performed with a hydrogel from lyophilisate of decellularized human tissues (H-LDT), obtained by a modified method of dry-cleaning cross-linking with genipin (GNP: 0.2 mM) on days 28–32, 35, 42 after irradiation. The animals were divided into 3 groups (5 animals in each) depending on the type of therapy: control group without therapy; H-LDT group; H-LDT+GNP group. Observation of laboratory animals was carried out up to 119 days with planimetric and histological examination (hematoxylin and eosin staining) of the course of the wound process of MLP.

Results: Planimetric studies have shown that the area (S) of the open wound surface (OWS) decreased by 30 % of the total S lesion in the experimental groups of animals (H-LDH and H-LDH+GNP) on day 56 compared to the control group – on day 70. On day 119 of observation, healing of the LRI and the absence of OWS were noted in 40 % of animals in the H-LDT group. In the H-LDH+ GNP group, from day 28 to day 119 of observation, a decrease in S OWS by 6.15 times was noted compared to the control group of animals – by 3.49 times. In the H-LDT group, the results of histological studies demonstrated weak inflammatory infiltration, healing of the LRI and the absence of inflammatory infiltration and necrosis zone, the presence of single hair follicles.

Conclusion: Thus, the present study showed that hydrogel preparations from lyophilisate of decellularized human tissues and hydrogel modified with genipin have a positive effect on the dynamics of the course of the wound process of LRI in laboratory animals, no irritating effect on the skin was detected.

Keywords: *modified hydrogel, localized radiogenic lesions, therapeutic potential, biomaterials*

For citation: Merkulov MV, Astrelina TA, Usupzhanova DYU, Brunchukov VA, Kobzeva IV, Suchkova YuB, Iashin NP, Mikhadarkina OG, Nikitina VA, Malivanova TF, Dubova EA, Lishchuk SV, Pavlov KA, Serova OF. Evaluation of the Use of a Modified Hydrogel in the Treatment of Local Radiation-Induced Skin Injuries of Laboratory Animals. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(4):33–38. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-33-38

Введение

На сегодняшний день проблема лечения местных лучевых поражений (МЛП) кожи актуальна. Несмотря на достижения в области лучевой терапии онкологических заболеваний, неизбежным последствием остается повреждение нормальных тканей и развитие МЛП [1–3]. Лечение радиационно-индуцированных повреждений кожи продолжает оставаться серьезной проблемой из-за хронических повреждений, обусловленных чрезмерным количеством активных форм кислорода, и сопутствующего повторяющегося воспалительного микроокружения, вызванного дисбалансом гомеостаза макрофагов, приводящих в комплексе к длительному заживлению раны и, зачастую, рецидиву заболевания [4–6]. Поиск новых эффективных способов лечения радиационно-индуцированных поражений тканей после лучевой терапии является крайне важным.

Одним из перспективных направлений в области лечения радиационных поражений кожи являются гидрогели и раневые покрытия на их основе [7–9]. Показано, что гидрогели на основе коллагена способны оказывать влияние на функциональные свойства раневых макрофагов и, таким образом, усиливать противовоспалительный и проангиогенный ответ этих клеток [10, 11]. Препараты гидрогелей, полученные из лиофилизатов децеллюляризованных тканей (ЛДТ) человека, представляют перспективными средствами по ускорению заживления ран благодаря своей превосходной биосовместимости и выраженной биологической активности, обусловленной многокомпонентностью их состава – белками внеклеточного матрикса, в частности, коллагеном, эластином, фибронектином и ламинином, а также различными ростовыми факторами [12, 13].

Для улучшения механических свойств гидрогеля-ЛДТ (Г-ЛДТ), удобства эксплуатации и замедления процесса биодеградации, возможны различные варианты его физической и химической модификации, в частности, химическая ковалентная сшивка генипином (GNP) [14].

Настоящее исследование посвящено оценке эффективности применения препарата модифицированного гидрогеля при лечении местных лучевых поражений кожи у лабораторных животных.

Материал и методы

Исследование проводилось на 15 лабораторных животных (крысы линии Wistar мужского пола, средний вес 225,0±25,0 г), полученных в специализированном

питомнике лабораторных животных «Пушино», имеющих соответствующее ветеринарное свидетельство и прошедших карантин. Исследование было одобрено биоэтическим комитетом на секции Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России (выписка № 185 от 22.11.2024). Содержание животных производилось в стандартных условиях в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Препарат гидрогеля-ЛДТ получали в виде стерильного порошка лиофилизата децеллюляризованных тканей человека. Порошок растворяли в 0,1М СНЗСООН (Scharlau, Испания) до конечной концентрации 10 мг/мл с протеолитическим ферментом класса гидролаза пепсин (Sigma-Aldrich, Великобритания) и инкубировали при комнатной температуре и постоянном перемешивании (Biosan TS-100, Латвия) в течение 72 ч. Реакцию ферментации останавливали раствором 1М NaOH и 10-кратным фосфатно-солевым буфером до значений pH 7.0–7.4 и физиологического водно-солевого баланса. Полученный препарат хранили в холодильнике при температуре +4 °С для избежания самопроизвольной полимеризации гидрогеля до момента нанесения на раневую поверхность. Модификация препарата гидрогеля генипином (GNP) осуществлялась до конечной концентрации 0,2мМ непосредственно перед нанесением гидрогеля-ЛДТ на раневую поверхность.

Моделировали местные лучевые поражения у лабораторных животных на рентгеновской установке ЛНК-268-ПС. Параметры режима работы установки представлены в табл. 1.

Лечение МЛП проводилось гидрогелем из лиофилизата децеллюляризованных тканей человека (Г-ЛДТ), полученным модифицированным методом химической сшивки генипином (GNP: 0,2мМ) на 28, 29, 30, 31, 32, 35, 42 сут после облучения. Животные были разделены на 3 группы (по 5 животных в каждой) в зависимости от вида терапии:

1. Группа Контроля без проведения терапии с наложением защитной пленки (Suprasorb F, Россия) и повязки из ветеринарного бинта (Optipetini, Россия);
2. Группа Г-ЛДТ применение препарата гидрогеля-ЛДТ (1мл), через 60 мин с наложением защитной

Таблица 1

Параметры режима работы рентгеновской биологической установки ЛНК-268-ПС

Parameters of the operating mode of the LNK-268-PS X-ray biological irradiation setup

Параметр	Показатель
Напряжение	30 кВ
Ток пучка	6,1 мА
Фильтр	0,1 мм
Высота от коллиматора	3 см
ДРК-1	наличие
Мощность дозы	21,1 Гр/мин
Точность измерения дозы	±5 %
Неопределенность дозы измерения дозы облучения	±6 %
Установленная доза	110 Гр
Время экспозиции	312 сек

пленки (Suprasorb F, Россия) и повязки из ветеринарного бинта (Optipetini, Россия);
 3. Группа Г-ЛДТ+GNP применение препарата гидрогеля-ЛДТ с 0,2 GNP (1мл), через 60 мин с наложением защитной пленки (Suprasorb F, Россия) и повязки из ветеринарного бинта (Optipetini, Россия).
 Наблюдение за лабораторными животными проводилось 119 сут с планиметрическим и гистологическим исследованием (окраска гематоксилином и эозином) кожи МЛП.

Планиметрическое исследование проводилось с помощью фотографирования кожных покровов в области облучения лабораторного животного с линейкой для оценки общей площади измененной поверхности, площади раневой поверхности (отрытой раневой и эпителизированной) с оценкой в программном обеспечении ImageJ (National Institute of Mental Health, США). Общая измененная площадь поражения ОВП приравнивалась к 100 % и включала в себя площадь видоизменённой поверхности (ВП) (белый цвет на фото) и непосредственно площадь раневой поверхности (РП), которая состояла из открытой раневой поверхности (ОРП) (красный цвет на фото) и эпителизированной поверхности (ЭП)(желтый цвет на фото) (рис. 1).

Таблица 2

Результаты оценки площади местного лучевого поражения кожи в группах лабораторных животных
Results of assessment of the area of the local radiation damage to the skin in groups of laboratory animals

Сутки	Площадь МЛП, М±σ (см ²)								
	Контроль (n=5)			Г-ЛДТ (n=5)			Г-ЛДТ+GNP (n=5)		
	ОВП	ОВП	РП	ОРП	ОВП	ОВП	ОРП	ОВП	ОВП
28	6,45±1,15	4,82±0,79	4,31±0,99	5,53±0,96	4,38±0,84	3,99±0,95	6,77±1,70	5,16±1,33	4,77±1,25
35	5,27±1,70	3,99±1,21	3,39±1,29	4,65±1,98	3,71±1,54	3,13±1,80	4,35±0,45	3,43±0,31	2,51±0,73
42	5,21±1,46	4,25±1,10	3,20±0,92	4,29±0,86	3,43±0,69	2,26±0,68	4,33±0,63	3,42±0,39	2,42±0,45
49	4,92±1,93	4,12±1,69	3,09±2,22	4,58±0,37	3,44±0,40	2,01±0,82	4,61±1,03	3,45±0,65	2,19±0,54
56	5,39±2,33	4,27±2,33	2,84±2,93	4,39±0,40	3,32±0,41	1,32±1,09	4,80±0,89	3,48±0,74	1,62±0,67
63	5,63±3,01	4,47±2,95	2,73±3,67	4,82±0,30	3,50±0,50	1,45±1,11	4,84±1,08	3,36±0,87	1,07±0,71
70	4,86±2,11	3,58±1,63	1,80±2,33	3,62±0,60	2,74±0,48	1,15±0,85	4,63±0,65	3,32±0,51	0,95±0,75
77	4,17±1,07	3,07±0,97	1,33±1,52	3,63±0,41	2,66±0,38	1,22±0,89	4,07±0,52	2,95±0,39	0,98±0,46
84	3,83±1,05	2,71±0,73	1,08±1,10	3,55±0,43	2,67±0,39	1,18±0,96	3,76±0,59	2,58±0,44	1,13±0,77
91	3,85±1,02	2,64±0,63	0,92±0,93	3,60±0,35	2,51±0,39	0,87±1,02	3,70±0,67	2,60±0,47	0,95±0,49
98	3,45±0,93	2,38±0,71	1,16±1,06	3,59±0,49	2,52±0,45	0,89±1,03	3,62±0,43	2,41±0,34	1,09±0,21
105	3,34±0,70	2,31±0,49	0,95±0,87	3,45±0,39	2,46±0,36	0,73±0,86	3,72±0,33	2,68±0,34	1,01±0,23
112	3,50±0,87	2,33±0,48	0,87±0,87	3,38±0,57	2,36±0,50	0,69±0,88	3,52±0,45	2,22±0,33	0,64±0,21
119	3,33±0,74	2,25±0,50	0,81±1,07	3,21±0,58	2,21±0,51	0,67±0,98	3,21±0,45	2,20±0,34	0,35±0,09



Рис. 1. Планиметрическое исследование МЛП кожи лабораторного животного

Fig. 1. Planimetric study of the LRI skin of a laboratory animal

Гистологическое исследование биоптатов кожи МЛП проводили при помощи микроскопа для лабораторных исследований Axio Lab.A1.

Для оценки статистической достоверности наблюдаемых различий был использован t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,01$. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Результаты исследования

Результаты оценки площади местного лучевого поражения кожи в группах лабораторных животных представлены в табл. 2.

Процентное отношение площади в раневой поверхности МЛП (изменение площади ОРП относительно

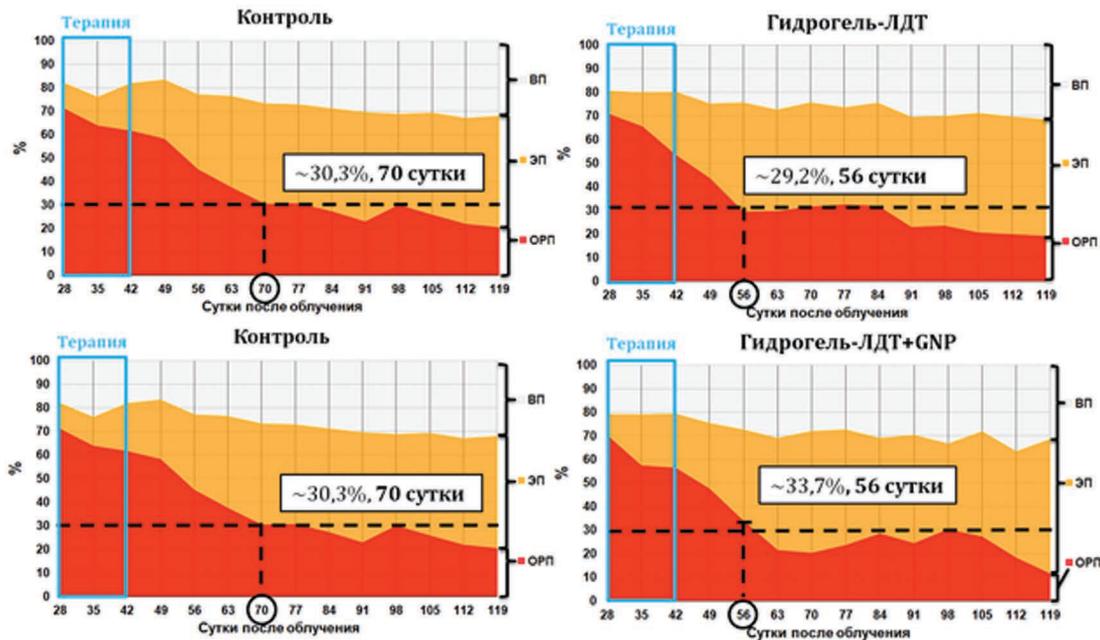


Рис. 2. Процентное отношение площади раневой поверхности МЛП (изменение площади ОРП относительно ОВП) в группах Контроля, Г-ЛДТ и Г-ЛДТ +Gc 28 по 119 сут после облучения. Примечания: ВП- видоизменённая поверхность (белый цвет), ОРП - открытая раневая поверхность (красный цвет), ЭП – эпителизированная поверхность (желтый цвет)

Fig. 2. Percentage ratio of the area in the wound area of the LRI (change in the area of the OWS relative to the OWS) in the Control and H-LDT groups from 28 to 119 days after irradiation. Notes: MS(ВП) – modified surface (white color), OWS (ОРП) - open wound surface (red color), ES (ЭП) - epithelialized surface (yellow color)

ОВП) в группах лабораторных животных представлено на рис. 2.

Планиметрические исследования показали, что сокращение площади (S) открытой раневой поверхности (ОРП) до 30 % от общей S поражения в опытных группах животных (Г-ЛДГ и Г-ЛДГ+ GNP) отмечалось на 56 сут по сравнению с группой контроля – на 70 сут (рис. 2).

На 119 сут наблюдения отмечалось заживление МЛП и отсутствие ОРП у 40 % животных в группе Г-ЛДТ (рис. 3).

В группе Г-ЛДГ+ GNP с 28 по 119 сут наблюдения отмечалось снижение S ОРП в 6,15 раз по сравнению с контрольной группой животных – в 3,49 раз. В группе Г-ЛДТ результаты гистологических исследований продемонстрировали слабую воспалительную инфильтрацию, заживление МЛП и отсутствие воспалительной инфильтрации и зоны некроза, наличие единичных волосных фолликул.

Тепловая карта площади открытой раневой поверхности МЛП кожи у лабораторных животных с 28 по 119 сут представлена на рис. 4.

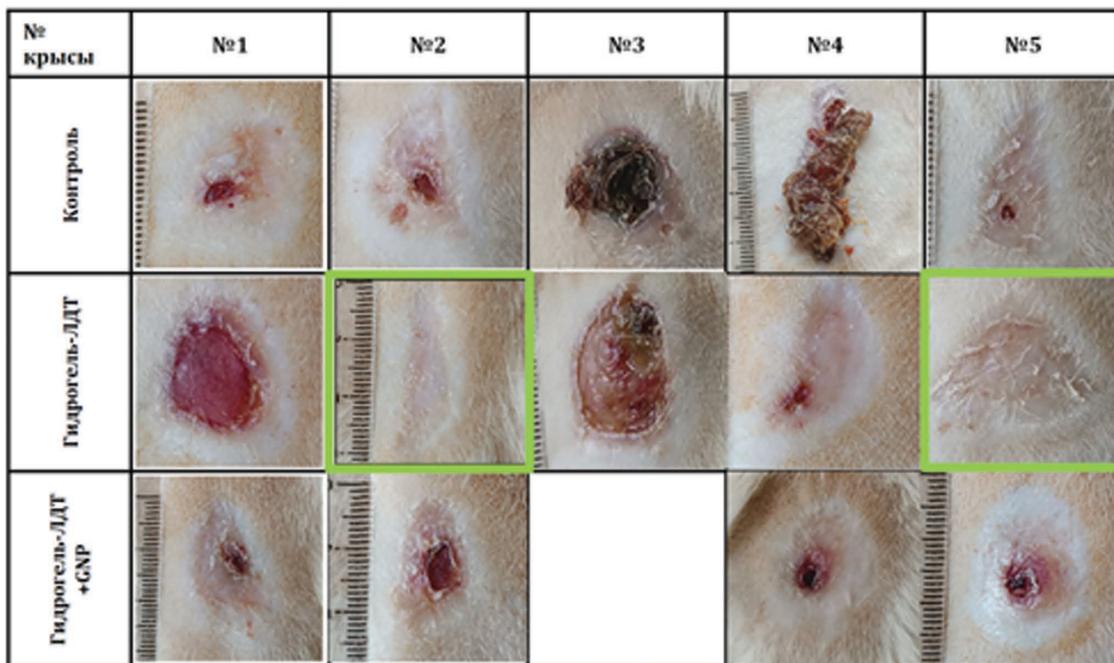


Рис. 3. Динамика заживления МЛП на 119 сут
Fig. 3. Dynamics of LRI of the healing on day 119

Результаты гистологического исследования биоптатов МЛП кожи лабораторных животных на 119 сут представлены в табл. 3.

Результаты гистологического исследования биоптатов МЛП кожи лабораторных животных группы Г-ЛДТ показали слабую воспалительную инфильтрация и полное заживление МЛП (у 2-ух животных), воспалительная инфильтрация отсутствовала и отмечены единичные волосяные фолликулы (рис. 5).

Обобщенные результаты проведенного исследования по сравнительной оценки применения препаратов гидрогеля, модифицированного гидрогеля и группы контроля лабораторных животных при лечении местных лучевых поражений кожи представлены в табл. 4.

Заключение

Планиметрические исследования показали, что сокращение площади открытой раневой поверхности

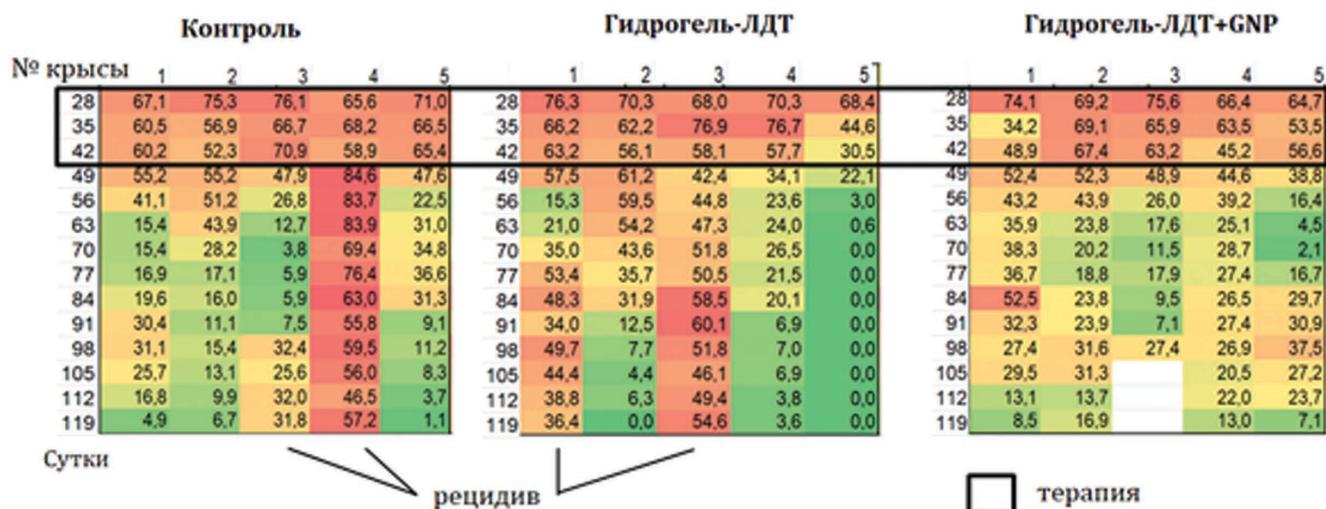


Рис. 4. Тепловая карта площади открытой раневой поверхности МЛП кожи у лабораторных животных с 28 по 119 сут в процентах
 Fig. 4. Heat map of the open wound surface area of the LRI skin in laboratory animals from 28 to 119 days in percentage

Таблица 3

Результаты гистологического исследования биоптатов МЛП кожи лабораторных животных на 119 сут, 100x
 Results of histological examination of skin biopsies of laboratory animals on day 119, 100x

№ животного	Глубина зоны неркоза, мм	Глубина зоны фиброза, мм	Кол-во волосяных фолликулов, шт	Воспалительная инфильтрация
Группа Контроля				
К1	0,00	0,98	0	Умеренная очаговая лимфо-плазмодитарная инфильтрация, преимущественно в субэпителиальных отделах
К2	0,09	1,63	0	Умеренная лимфоцтарно-плазмодитарная инфильтрация, очаговая пролиферация сосудов микроциркуляторного русла
К3	0,55	4,16	0	Выраженная лимфоцтарно-лейкоцитарная инфильтрация с обильными грануляциями
К4	2,37	4,70	0	Выраженная лимфоцитарно-плазмодитарная инфильтрация с примесью макрофагов и нейтрофилов.
К5	0,00	1,03	2	Слабая лимфоцитарная инфильтрация, преимущественно в субэпителиальных отделах
Группа Г-ЛДТ				
Г-ЛДТ 1	0,08	2,31	0	Слабая лимфоцтарная инфильтрация с умеренной пролиферацией сосудов микроциркуляторного русла
Г-ЛДТ 2	0,00	2,21	1	Без воспалительной инфильтрации
Г-ЛДТ 3	5,19	6,11	0	Выраженная инфильтрация нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами и плазмодитами
Г-ЛДТ 4	0,00	3,31	0	Слабая лимфоцитарная инфильтрация со слабой пролиферацией сосудов микроциркуляторного русла
Г-ЛДТ 5	0,00	0,98	3	Без воспалительной инфильтрации
Группа Г-ЛДТ+GNP				
Г-ЛДТ +GNP1	0,00	3,12	0	Слабая лимфоцитарная инфильтрация, преимущественно в субэпителиальных отделах
Г-ЛДТ +GNP 2	0,00	3,24	0	Умеренная лимфоцтарно-лейкоцитарная инфильтрация, умеренной пролиферацией сосудов микроциркуляторного русла
Г-ЛДТ +GNP 4	0,05	1,58	0	Умеренная лимфоцтарно-лейкоцитарная инфильтрация с умеренной пролиферацией сосудов микроциркуляторного русла
Г-ЛДТ +GNP 5	0,09	1,51	0	Умеренная лимфоцтарно-лейкоцитарная инфильтрация с умеренной пролиферацией сосудов микроциркуляторного русла

(ОРП) до 30 % от общей площади поражения в опытных группах животных (Г-ЛДГ и Г-ЛДГ+ GNP) отмечалось на 56 сут по сравнению с группой контроля – на 70 сут. На 119 сут наблюдения отмечалось заживление МЛП и отсутствие ОРП у 40 % животных в группе Г-ЛДТ. В группе Г-ЛДГ+ GNP с 28 по 119 сут наблюдения отмечалось снижение S ОРП в 6,15 раз по сравнению с контрольной группой животных – в 3,49 раз. В группе Г-ЛДТ результаты гистологических исследований продемонстрировали слабую воспалительную инфильтрацию, заживление МЛП и отсутствие воспалительной инфильтрации и зоны некроза, наличие единичных волосяных фолликулов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что препараты гидрогеля из лиофилизата децеллюляризованных тканей человека и гидрогеля модифицированного генипином положительно влияют на динамику течения раневого процесса МЛП у лабораторных животных, раздражающего действия на кожные покровы не выявлено.

Соблюдение этических стандартов

Исследование было одобрено биоэтическим комитетом на секции Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России (выписка № 185 от 22.11.2024). Содержание животных производилось в

Таблица 4

Сравнительная оценка применения препаратов гидрогеля, модифицированного гидрогеля и группы контроля лабораторных животных при лечении местных лучевых поражений кожи

Comparative evaluation of the use of hydrogel preparations, modified hydrogel and a control group of laboratory animals in the treatment of local radiation skin lesions

Результат	Группа контроля	Г-ЛДТ	Г-ЛДТ+GNP
Сокращение площади открытой раневой поверхности до 30 %	на 70 сут	на 56 сут	на 56 сут
Отсутствие воспалительной реакции	0 % животных	40 % животных	0 % животных
Уменьшение площади открытой раневой поверхности с 28 по 119 сут	3,49 раз	3,74 раз	6,15 раз
Полное заживление МЛП на 119 сут	0 % животных	40 % животных	0 % животных

стандартных условиях в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

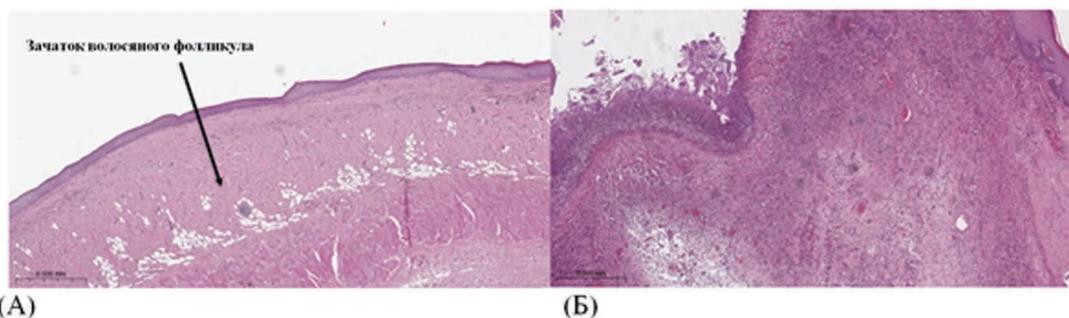


Рис. 5. Результаты гистологического исследования биоптатов МЛП кожи лабораторных животных (50x): А – группа Г-ЛДТ, Б – контрольная группа

Fig. 5. Results of histological examination of biopsies of MLP skin of laboratory animals (50x): А – G-LDT group, Б – control group

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Borrelli MR, Shen AH, Lee GK, Momeni A, Longaker MT, Wan DC. Radiation-Induced Skin Fibrosis: Pathogenesis, Current Treatment Options, and Emerging Therapeutics. *Ann Plast Surg.* 2019;83(4S Suppl 1):S59-S64. doi:10.1097/SAP.00000000000002098
- Ильин, Л. А. Радиационная гигиена / Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с.
- Alex K. Bryant, Matthew P. Banegas, Maria Elena Martinez, Loren K. Mell, James D. Murphy; Trends in Radiation Therapy among Cancer Survivors in the United States, 2000–2030. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1 June 2017; 26(6): 963–970. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-1023>
- Wang Y, Chen S, Bao S, et al. Deciphering the fibrotic process: mechanism of chronic radiation skin injury fibrosis. *Front Immunol.* 2024;15:1338922. Published 2024 Feb 15. doi:10.3389/fimmu.2024.1338922
- Cox J. D., Ang K. K. Radiation oncology E-book: rationale, technique, results. – Elsevier Health Sciences, 2009.
- Hickok J. T. et al. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer // *Journal of pain and symptom management.* – 2005. – Т. 30. – №. 5. – С. 433-442.
- Huang C, Dong L, Zhao B, et al. Anti-inflammatory hydrogel dressings and skin wound healing. *Clin Transl Med.* 2022;12(11):e1094. doi:10.1002/ctm2.1094
- Qiao S, Peijie T, Nan J. Crosslinking strategies of decellularized extracellular matrix in tissue regeneration. *J Biomed Mater Res A.* 2024;112(5):640-671. doi:10.1002/jbm.a.37650
- Davidov T, Efraim Y, Hayam R, Oieni J, Baruch L, Machluf M. Extracellular Matrix Hydrogels Originated from Different Organs Mediate Tissue-Specific Properties and Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11624. Published 2021 Oct 27. doi:10.3390/ijms222111624
- Das A, Abas M, Biswas N, et al. A Modified Collagen Dressing Induces Transition of Inflammatory to Reparative Phenotype of Wound Macrophages. *Sci Rep.* 2019;9(1):14293. Published 2019 Oct 4. doi:10.1038/s41598-019-49435-z
- Brown M, Li J, Moraes C, Tabrizian M, Li-Jessen NYK. Decellularized extracellular matrix: New promising and challenging biomaterials for regenerative medicine. *Biomaterials.* 2022;289:121786. doi:10.1016/j.biomaterials.2022.121786
- Zhang M., Zhao X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2020. – Т. 162. – С. 1414-1428.
- Almadani Y. H. et al. Wound healing: a comprehensive review // *Seminars in plastic surgery.* – Thieme Medical Publishers, Inc., 2021. – Т. 35. – №. 03. – С. 141-144.
- Chem. *Heterocycl. Compd.* 2017, 53(1), 21–35 [Химия гетероцикл. соединений 2017, 53(1), 21–35]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

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: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.

Л.И. Баранов, А.Ю. Бушманов, Е.В. Васильев, А.Н. Царев, С.М. Думанский,
И.Г. Дибиргаджиев, Т.М. Буланова, Е.В. Попова, Ю.Е. Смирнов, М.В. Калинина

ЦИФРОВОЙ ДВОЙНИК И ЦИФРОВОЙ ПРОФИЛЬ КАК ОСНОВА СБОРА И АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ

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

Контактное лицо: Леонид Иванович Баранов, e-mail: l44o10@mail.ru

РЕФЕРАТ

Введение
Цифровой след, цифровая тень, цифровое присутствие
Цифровой профиль
Цифровой двойник
Сходство и различия
Цифровой медицинский профиль
Цифровой двойник в системе здравоохранения
Заключение

Ключевые слова: цифровой двойник, цифровой профиль, цифровой медицинский профиль, цифровая тень, цифровой след, медицинские данные, система здравоохранения

Для цитирования: Баранов Л.И., Бушманов А.Ю., Е.В. Васильев, А.Н. Царев, Думанский С.М., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М., Попова Е.В., Смирнов Ю.Е., Калинина М.В. Цифровой двойник и цифровой профиль как основа сбора и анализа медицинских данных // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 39–45. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-39-45

L.I. Baranov, A.Yu. Bushmanov, E.V. Vasilev, A.N. Tsarev, S.M. Dumansky,
I.G. Dibirgadzhiyev, T.M. Bulanova, E.V. Popova, Yu.E. Smirnov, M.V. Kalinina

The Digital Twin and the Digital Profile as the Basis for the Collection and Analysis of Medical Data

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

Contact person: L.I. Baranov, e-mail:l44o10@mail.ru

ABSTRACT

Introduction
Digital footprint, digital shadow, digital presence
Digital profile
Digital twin
Similarities and differences
Digital Medical Profile
A digital twin in the healthcare system
Conclusion

Keywords: digital twin, digital profile, digital medical profile, digital shadow, digital footprint, medical data, healthcare system

For citation: Baranov LI, Bushmanov AYu, Vasilev EV, Tsarev AN, Dumansky SM, Dibirgadzhiyev IG, Bulanova TM, Popova EV, Smirnov YuE, Kalinina MV. The Digital Twin and the Digital Profile as the Basis for the Collection and Analysis of Medical Data. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):39–45. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-39-45

Введение

Будучи относительно новым явлением, цифровой двойник (ЦД) к настоящему времени имеет целую палитру определений, предложенных как членами бизнес-сообщества, так и зафиксированных в международных и национальных стандартах. Кроме того, новые объекты информационного пространства, такие как цифровой профиль, цифровая тень, цифровой след подчас ассоциируются с ЦД и могут замещать его в дискурсе, в связи с чем представляется целесообразным более подробно остановиться на некоторых определениях и смысловых интерпретациях для того, что-

бы по возможности избежать помех на пути четкого понимания сути излагаемых материалов применительно к ЦД, при том учитывая, что в сфере цифровизации изменения происходят столь стремительно, что актуальность подобной информации постоянно нуждается в уточнении.

Цифровой след (ЦС), цифровая тень (ЦТ), цифровое присутствие

Не смотря на то, что ЦС не только посвящена отдельная статья в Большой Российской энциклопедии [1], но и создана специальная должность, связанная с обработкой

этого типа цифровых объектов, ЦС часто представляют синонимом ЦТ.

Согласно статье, размещенной на портале БРЭ, цифровой след – «(англ. digital footprint; интернет-след, электронный след, цифровая тень), сведения о человеке, его поведении и предпочтениях, остающиеся в Интернете после его посещения. Часть таких сведений пользователи оставляют сознательно, регистрируясь на сайтах и в социальных сетях, заполняя анкеты, публикуя записи в блогах. Другая часть попадает в публичный оборот автоматически, например, когда интернет-порталы сохраняют т. н. куки... В силу распределенного и дробного характера цифрового следа его крайне трудно контролировать и устранять» [1]. Определение, содержащееся на сайте одного из крупнейших производителей антивирусного программного обеспечения, также не проводит четкого различия между цифровым следом и цифровой тенью: «Цифровой след, иногда называемый цифровой тенью или электронным следом – это данные, которые вы оставляете при использовании интернета. Эти данные включают посещаемые веб-сайты, отправляемые электронные письма и информацию, указываемую в онлайн-формах. Цифровой след можно использовать для отслеживания действий человека и его устройств в интернете. Пользователи интернета активно или пассивно создают собственный цифровой след» [2].

Тем не менее, в правительственных документах цифровой след определяется однозначно: «"цифровой след" – электронная форма представления данных о персональной траектории развития физического лица в рамках его участия в реализации Национальной технологической инициативы, включающая биометрические данные, видео- и аудиозаписи, хронологию взаимодействия с другими участниками отношений в сфере образования и информацию о таком взаимодействии, в том числе о полученных квалификациях, о трудоустройстве и профессиональной деятельности, рецензиях и оценках, а также о результатах обучения с использованием учебно-методических ...» [3]. В приказе Минтруда России от 09.07.2021 № 462н «Об утверждении профессионального стандарта "Специалист по моделированию, сбору и анализу данных цифрового следа"» в разделе "Общие сведения", наименование вида профессиональной деятельности, связанной с цифровыми следами, однозначно указывает на «проведение комплексного анализа цифрового следа человека (групп людей) и информационно-коммуникационных систем ...» [4].

Наиболее четко определение цифрового следа и тени, а также их разграничение представлены на сайте Роскомнадзора. В «Методических рекомендациях по организационной защите физическим лицом своих персональных данных» [5] на основании формулировки, данной определению цифрового присутствия («цифровое присутствие – постоянное участие в обмене информацией и взаимодействие вне зависимости от местоположения, необходимое для обеспечения производственной деятельности и эффективного общения»), предлагаются следующие определения ЦС и ЦТ: «цифровой след – результат цифрового присутствия, осуществленного самим субъектом за счет деятельности и с помощью своих устройств; цифровая тень – цифровое присутствие, осуществляющееся без участия самого субъекта за счет деятельности и устройств третьих лиц».

Отметим, что определение цифровой тени закреплено в одном из отечественных стандартов [6] «цифровая тень – программно-аппаратный комплекс, реализующий комплексную динамическую модель, описывающую по-

ведение объекта в тех условиях, в которых осуществляется сбор данных о нем».

Цифровой профиль

Слово «профиль» имеет несколько значений. В словарях русского языка (например, толковом словаре Ожегова), наиболее близкое значение слова профиль (в рассматриваемом контексте) – «совокупность специфических черт, характеризующих какую-либо сферу деятельности, а также характер производственного или учебного уклона (книжное)», Большая советская энциклопедия (сайт www.gufome.ru) дает практически такое же определение: «совокупность основных, типичных черт, характеризующих хозяйство, профессию, специальность».

Данные определения никак не соотносятся с личностью, делая упор на более общие понятия, однако если обратиться к иностранным словарям, например Кэمبرиджскому, одними из значений слова «profile» является «краткое описание чьей-либо жизни, работы, характера и т.д.; информация о жизни, работе, интересах и т.д. человека на веб-сайте социальной сети» (<https://dictionary.cambridge.org/us/dictionary/english/profile>). Соответственно, если следовать этому определению, становится ясен смысл и предназначение ЦП, как описание личности в цифровой среде.

Если вновь обратиться к [5], то можно получить еще более узкое определение: «профиль – совокупность персональных данных пользователя, предоставляемых им в цифровой и реальной среде, при определенном типе взаимодействия». Информационная система КонсультантПлюс дает сходное определение, но уже с привязкой к техническим средствам его поддержки: «Цифровой профиль представляет собой совокупность цифровых записей о гражданине, содержащихся в информационных системах государственных органов и организаций. <...>» [7].

Содержание цифрового профиля может быть регламентировано. Так например в Распоряжение Правительства РФ от 16.03.2024 № 637-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации государственного управления», в Паспорте стратегического направления в разделе «Целевое состояние» указывается, в частности, «в цифровом профиле гражданина хранится и обрабатывается с возможностью предоставления 150 видов сведений о гражданах» [8].

Столь обширный охват персональных сведений может сформировать практически полноценную виртуальную копию реальной жизни конкретного гражданина.

Цифровой двойник

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных цифровому двойнику, по-прежнему наиболее универсальным описанием, объясняющим его сущность, является первоначальная концепция, предложенная уже более чем двадцать лет назад профессором Мичиганского университета Майклом Гривсом: «а) физические продукты в реальном пространстве, б) виртуальные продукты в виртуальном пространстве, в) соединение данных и информации, которое связывает виртуальные и реальные продукты вместе».

Для иллюстрации смыслового многообразия существующих определений, приведем еще раз не теряющую своей актуальности авторскую схему [9], уже неоднократно использованную в предыдущих публикациях, посвященных цифровым двойникам.

Отметим, что за последние четыре года в России было принято восемь государственных стандартов, со-

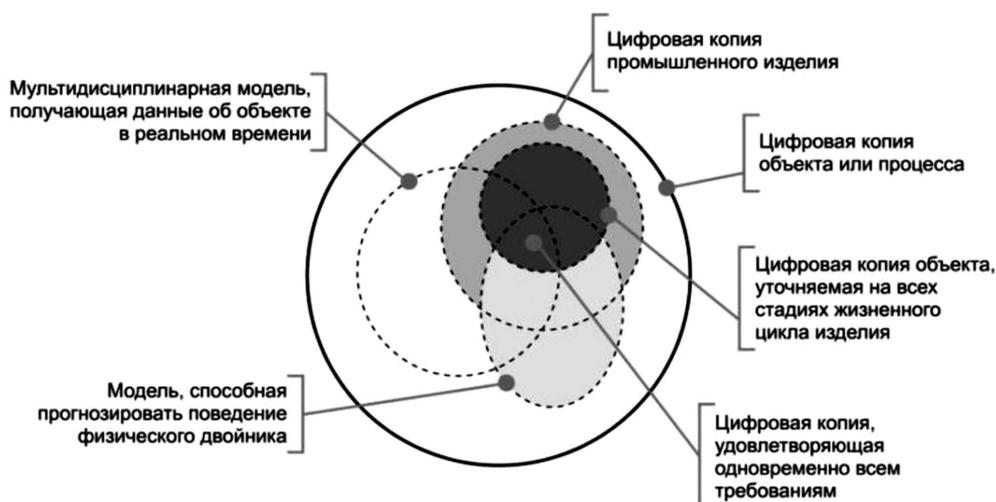


Рис. 1. Границы понятия ЦД в современных публикациях [9]
 Fig. 1. The boundaries of the concept of DT in modern publications [9]

державших определение для цифрового двойника, однако среди них нет ни одного хотя бы косвенно имеющего отношение к области здравоохранения. Тем не менее, ситуация в ближайшем будущем может измениться: в конце 2024 г. было опубликовано сообщение о том, что в России может появиться национальный стандарт цифрового двойника медицинского назначения: «<...> проект национального стандарта был создан, чтобы унифицировать понятие цифрового двойника. <...> Национальный стандарт цифровых двойников в здравоохранении смогут использовать для улучшения качества медицинской помощи, диагностики, лечения и прогнозирования его эффективности, обучения медперсонала. Также цифровые копии смогут активно использоваться в научных исследованиях» [10].

Сходство и различия

Как можно заключить из вышеприведенных описаний цифровых объектов, различия между ними довольно условны и зависят от той или иной интерпретации. Причем даже востребованное определение ЦД имеет, порой, трактовки плохо укладывающиеся в первоначальную концепцию.

Основываясь на наиболее характерных чертах вышеприведенных определений, постараемся выделить специфические особенности рассмотренных цифровых объектов.

Особо отметим, что в данном случае рассматривается вариант, когда для цифрового объекта существует прототип в реальном мире и он первичен по отношению к цифровому представлению. Кроме того, только прототип является инициатором появления соответствующих объектов, которые создаются в рамках правового поля и без вмешательства в личную жизнь.

К сходству можно отнести:

- все цифровые объекты представляют собой ограниченный набор данных, характеризующий реальный прототип с некоторой точностью;
- все объекты основаны на данных, переданных в цифровое пространство с целью получения информации для пространства реального.

Различия:

- набор цифровых данных для ЦС, ЦТ – статический, тогда как для ЦП и ЦД может корректироваться с целью уточнения соответствия прототипу. Кроме того,

ЦД может быть представлен моделью, реализующей последовательности данных;

- ЦС, ЦП размещен от лица прототипа, сообразно цели его цифрового присутствия, ЦТ – косвенный опечаток, связанный с особенностями или назначением работы информационных систем, с которыми прототипом контакта не предполагалось;
- ЦД, по определению, находится в непрерывной связи со своим прототипом. ЦП предполагает актуализацию, но она не является необходимостью. ЦС, ЦТ – статические данные и не предполагают корректировки своим источником.
- ЦП, ЦД явно контролируются своим прототипом, ЦС и ЦТ либо полностью вне контроля, либо прототип считает контроль излишним.

Предложенная характеристика не претендует на роль исчерпывающей и единственно верной, как минимум вследствие постоянного развития цифровых технологий и появления новых определений или корректировки существующих.

Необходимо также отметить, что не всегда можно дать точную характеристику одному и тому же набору данных. В зависимости от предназначения или особенностей сбора он может быть по-разному интерпретирован, кроме того, с течением времени возможны переходы из одного состояния в другое.

В качестве примера приведем фрагмент интервью ТАСС владельца рекламного бизнеса: «<...> Лет пять назад мы создали технологию и теперь можем транслировать на экраны прямой эфир. Это ноу-хау наших разработчиков, серьезное достижение. Показываем картинку и параллельно собираем обезличенные данные, получая подтверждение от интернет-площадок и сотовых операторов. <...> Мы видим уникальный адрес каждого телефона у людей, проезжающих и проходящих мимо. Эта новая технология дает возможность составить портрет аудитории, увидевшей тот или иной контент. <...> С помощью партнеров, того же Яндекс, видим пол и возраст абонента, по этимологии запросов – его интересы. Это помогает получить представление о пользователе. Но, скажем, паспортные данные нам не доступны. Идентификационный номер позволяет понять, что именно вы запрашиваете в Сети» [11].

В самом деле – как интерпретировать набор данных о случайном прохожем? Если он остановился и прочитал

рекламу, тогда оставил ЦС. Если просто прошел мимо, не реагируя, но попал в область чувствительности сенсоров, то это ЦТ. При том, если, например, он зарегистрируется в программе лояльности, эти наборы могут перейти в статус ЦП или ЦД, которые, в свою очередь, могут появиться как по отдельности, так и вместе в зависимости от его активности.

Цифровой медицинский профиль (ЦМП)

В 2021 г. глава Минздрава России Михаил Мурашко в рамках ПМЭФ рассказал о новых подходах к формированию здорового образа жизни и созданию цифрового профиля. «Это необходимо для того, чтобы каждый человек мог наглядно видеть и понимать, на каком жизненном этапе он находится сейчас, и какие меры необходимо предпринимать, чтобы сохранить здоровье». Он также отметил, что необходим переход от понятия «здоровый образ жизни» к формированию целой системы общественного здоровья, в которой человеку не просто предлагается заботиться о себе, но и государство, со своей стороны подталкивает его к этому» [12]. Позднее, в том же году заместитель министра здравоохранения, курирующий цифровизацию отрасли, заявил, что «формирование цифрового медицинского профиля, прежде всего, заключается в том, что человек может хранить свои медицинские документы – результаты обследований, медкарту, назначения врачей, медицинский полис – в электронном виде в Единой государственной информационной системе здравоохранения (ЕГИСЗ) и через личный кабинет на портале госуслуг самостоятельно предоставлять доступ к ним любому врачу в любой клинике – частной или государственной» [13].

В материалах [14], размещенных на портале оперативного взаимодействия участников ЕГИСЗ, в части внедрения цифрового медицинского профиля приводится следующая информация, позволяющая судить о его составе:

- Загрузка исторических данных по реестрам счетов ТФОМС, глубиной до 5 лет по всем регионам;
- Формирование цифрового медицинского профиля по 3 ракурсам:
 - застрахованные лица, состоящие на диспансерном наблюдении (имеющие хронические заболевания) согласно перечню хронических заболеваний, функциональных расстройств и иных состояний, при наличии которых устанавливается диспансерное наблюдение в соответствии с Приказом МЗ РФ от 15 марта 2022 г. № 168н;
 - застрахованные лица, подлежащие диспансеризации;
 - персональная оценка рисков, рекомендации и сведения о медицинской помощи, оказанной застрахованным лицам по ОМС.
- Расширение ракурсов до 8.

Там же приводится соответствующая иллюстрация (рис. 2):

Несложно заметить, что иллюстрация в точности соответствует определению цифрового профиля по отношению к человеку, приведенного выше, с дополнением «медицинский».

Важность создания цифрового профиля в области здравоохранения подтверждается, в частности, тем, что в Послании Президента РФ Федеральному Собранию от 29.02.2024 Президент Российской Федерации В.В. Путин в частности отметил, что «<...> на основе данных цифрового профиля он [гражданин] сможет получить дистанционное заключение специалиста федерального медицинского центра, а доктор, семейный врач – оценить именно целостную картину здоровья человека, прогнозировать возникновение заболеваний, предотвращать осложнения, выбирать индивидуальную и потому наиболее эффективную тактику лечения» [15]. Это, в дальнейшем, нашло отражение в «Перечне поручений по реализации Послания Президента Федеральному Собранию» (утв. Президентом РФ 30.03.2024 № Пр-616),



Рис. 2 Формирование цифрового медицинского профиля [14]

Fig. 2. Formation of a digital medical profile [14]

где в п. 3, поручающему «Правительству Российской Федерации разработать национальный проект “Продолжительная и активная жизнь”<...>», п.п. «в)» предусмотрено «внедрение единой цифровой платформы по управлению здоровьем человека (в том числе основанной на цифровом профиле), обеспечивающей переход на безбумажный медицинский документооборот, использующей в том числе сервисы с применением технологий искусственного интеллекта<...>» [16].

Министр здравоохранения позже отметил цифровой профиль в рамках приоритетных трендов в развитии системы здравоохранения [17].

Цифровой двойник в системе здравоохранения

В июне 2022 года первый заместитель Министра здравоохранения России Владимир Зеленский рассказал о создании домена «Здравоохранение», отметив, в частности, что «среди его основных задач – создание «цифровых двойников» медицинских организаций, врачей и пациентов» [18]. В конце года эту информацию подтвердил и министр здравоохранения: «Работаем над созданием домена здравоохранения... Это путь к формированию цифровых двойников пациента, врача, государства, медицинской организации. Это значимо облегчит персонализацию медицинской деятельности», – сказал Михаил Мурашко [19].

В 2024 г. в рамках доклада «Цифровая трансформация здравоохранения. Домен “Здравоохранение”» [20] были упомянуты ЦД мед. работника, мед. организации, процесса. Пациент же был представлен цифровым профилем (рис. 3).

В 2024 г. Распоряжением Правительства от 17.04.2024 № 959-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения» была поставлена цель – достижение высокого уровня показателя “цифровая зрелость” участников реализации стратегического направления, ускоренный переход сек-

тора здравоохранения Российской Федерации на новые управленческий и технологический уровни посредством полного перехода к “цифровым двойникам” [21]. Тем самым ЦД выдвинут в ряд опорных условий, влияющих на конечный результат.

В том же источнике в Приложении № 2 «Форма определения бенефициаров реализации стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения», гражданам (под гражданином подразумевается физическое лицо – объект оказания медицинской помощи) ЦД представлен вызовом (угрозой). Влиянием вызова (угрозы) является: «неполнота информации об оказанной медицинской помощи (без “цифрового двойника” пациента медицинские данные могут быть разрознены и недоступны для различных медицинских учреждений. Это может привести к неполному пониманию медицинскими работниками текущего состояния здоровья пациента, и, как следствие, менее эффективному оказанию медицинской помощи); нежелательные взаимодействия между лекарственными препаратами, а также нежелательные последствия применения лекарственных препаратов (в условиях отсутствия “цифрового двойника” пациента врач-специалист не всегда может обладать достоверной информацией о заболеваниях, состоянии здоровья пациента и принимаемых пациентом лекарственных средствах). “Цифровой двойник” пациента позволит повысить эффективность мониторинга здоровья пациента в режиме реального времени. Без него медицинским работникам может быть затруднительно отслеживать изменения в состоянии здоровья пациента, требующие оперативного реагирования» [21].

В том же разделе приводится описание дополнительного негативного влияния: «при отсутствии единого цифрового источника сведений о пациенте существует риск потери данных из-за физической утраты или повреждения бумажных документов, что может создать сложности

Архитектура домена Здравоохранение



Рис. 3 Архитектура домена здравоохранения [20]

Fig. 3. Healthcare Domain Architecture [20]

при анализе ранее проведенных процедур, поставленных диагнозов пациентам и полученных результатов лабораторных и инструментальных исследований».

В Приложении № 6 к Стратегическому направлению в области цифровой трансформации здравоохранения «Проекты стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения» ожидаемым результатом для граждан (а также для медицинских организаций и медицинских работников, органов управления здравоохранением, научных организаций) является: «<...>созданы полноценные “цифровые двойники” пациента, медицинского работника, медицинской организации, процесса оказания медицинской помощи».

Несмотря на основной упор в документе на цифрового двойника (в том числе и пациента), одной из задач стратегического направления является «создание цифрового профиля пациента на базе единого регистра застрахованных лиц по обязательному медицинскому страхованию».

Здесь необходимо сделать важное замечание: как следует из вышеприведенных материалов, ЦП строится на базе регистра застрахованных и отражает, по сути, статические данные. В свою очередь, ЦД (призванный, в частности, отображать процессы) предназначен, для представления динамических изменений своих прототипов преимущественно в реальном времени.

Таким образом, ЦД и ЦП являются взаимодополняющими информационными конструкциями и создают современную основу сбора и анализа медицинских данных и информации.

Заключение

Каждый раз, обращаясь к теме информационных технологий и соответственно тех новаций, которые постепенно внедряются по мере технологического развития, надо помнить, что современность во многом характеризуется процессами перехода в информационное общество – общество, в котором информация и уровень ее применения и доступности кардинальным образом влияют на экономические и социокультурные условия жизни граждан [22]. Параллельно с информационным обществом развивается и информационное пространство – как совокупность информационных ресурсов, созданных субъектами информационной сферы, средств взаимодействия таких субъектов, их информационных систем и необходимой информационной инфраструктуры [22]. Их совместное развитие сопровождается появлением новых информационных объектов таких как цифровые двойники, цифровые профили, цифровые следы, цифровые тени, множество которых со временем должно только расширяться, отражая новые реалии и в ответ современным запросам.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Цифровой след // Научно-образовательный портал «Большая российская энциклопедия». URL: <https://bigenc.ru/c/tsifrovoy-sled-0e7ff5> (дата обращения: 20.03.2025).
2. Цифровой след // Сайт «Лаборатория Касперского». URL: <https://www.kaspersky.ru/resource-center/definitions/what-is-a-digital-footprint> (дата обращения: 20.03.2025).
3. Об утверждении Правил предоставления субсидии из федерального бюджета организации, наделенной Правительством Российской Федерации функциями оператора, на осуществление государственной поддержки деятельности Университета Национальной технологической инициативы: Постановление Правительства РФ от 22.04.2019 №483 (ред. от 29.09.2023) // СПС КонсультантПлюс (дата обращения: 20.03.2025).
4. Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по моделированию, сбору и анализу данных цифрового следа»: приказ Минтруда России от 09.07.2021 №462н // СПС КонсультантПлюс (дата обращения: 20.03.2025).
5. Методические рекомендации по организационной защите физическим лицом своих персональных данных // Сайт Роскомнадзора. URL: https://rkn.gov.ru/docs/MR_itog.docx (дата обращения: 31.03.2025).
6. Информационные технологии. Энергетика умная. Интернет энергии. Термины и определения: ПНСТ 912-2024 // ИС «Техэксперт: 6 поколение» (дата обращения: 20.03.2025).
7. Что представляет собой инфраструктура цифрового профиля гражданина? // СПС КонсультантПлюс (дата обращения: 21.03.2025).
8. Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации государственного управления: Распоряжение Правительства РФ от 16.03.2024 №637-р // СПС КонсультантПлюс (дата обращения: 24.03.2025).
9. Прохоров А., Лысачев М. Цифровой двойник. Анализ, тренды, мировой опыт: Корпоративное издание РОСАТОМ / Под ред. А.Боровкова. М.: ООО «АльянсПринт», 2020. 401 с.
10. Как сердце покажет: стандарт цифровых медицинских двойников появится в России // Сайт газеты «Известия». URL: <https://iz.ru/1779241/valeria-misina-ana-sturma-marianeduk/kak-serdce-pokazet-standart-cifrovyyh-medicinskihdvoinikov-poavitsa-v-rossii> (дата обращения: 21.03.2025).
11. Константин Майор: дружить я умею // Сайт ТАСС. URL: <https://tass.ru/business-officials/2187885> (дата обращения: 31.03.2024).
12. Михаил Мурашко: «Необходимо создать цифровой профиль здоровья для каждого человека» // Сайт Минздрава России. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/06/04/16781-mikhail-murashko-neobhodimo-sozdat-tsifrovoy-profil-zdorovya-dlya-kazhdogo-cheloveka> (дата обращения: 24.03.2025).
13. В Минздраве России пояснили, зачем пациенту цифровой профиль // Сайт Российской газеты. URL: <https://rg.ru/2021/12/03/v-minzdrave-poinsnili-zachem-pacientu-tsifrovoy-profil.html> (дата обращения: 24.03.2025).
14. Результаты цифровой трансформации ФОМС в 2023 г. Планы развития в 2024 г. // Портал оперативного взаимодействия участников ЕГИСЗ. URL: https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/files/2024.01.24_коллегия_Баланин_И_В.pdf (дата обращения: 24.03.2025).
15. Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 29.02.2024 // СПС КонсультантПлюс (дата обращения: 24.03.2025).
16. Перечень поручений по реализации Послания Президента Федеральному Собранию: Утв. Президентом РФ 30.03.2024 №Пр-616 // СПС КонсультантПлюс (дата обращения: 24.03.2025).
17. Михаил Мурашко назвал приоритетные тренды в развитии системы здравоохранения // Сайт Российской газеты. URL: <https://rg.ru/2024/03/03/mikhail-murashko-nazval-prioritetnyetrendy-v-razvitiisistemy-zdravoohraneniia.html> (дата обращения: 24.03.2025).
18. Первый заместитель Министра здравоохранения РФ Владимир Зеленский рассказал о создании домена «Здравоохранение» // Сайт Минздрава России. URL: <https://minzdrav.gov.ru/en/news/2022/06/02/18814-pervyy-zamestitelministra-zdravoohraneniya-rossii-vladimir-zelenskiyrasskazal-o-sozdaniidomena-zdravoohranenie> (дата обращения: 24.03.2025).
19. В России появятся «цифровые двойники» врачей и пациентов // Сайт Парламентской газеты. URL: <https://www.pnp.ru/social/v-rossii-poyavyatsya-cifrovye-dvoiniki-vrachey-i-pacientov.html> (дата обращения: 24.03.2025).
20. Цифровая трансформация здравоохранения. Домен «Здравоохранение» // Портал оперативного взаимодействия участников ЕГИСЗ. URL: https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/files/2024.01.24_коллегия_Зеленский_В_А.pdf (дата обращения: 24.03.2025).

21. Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения: Распоряжение Правительства РФ от 17.04.2024 №959-р // СПС КонсультантПлюс (дата обращения: 20.03.2025).
22. О Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017–2030 годы: Указ Президента РФ от 09.05.2017 №203 // СПС КонсультантПлюс (дата обращения: 25.03.2025).

REFERENCES

1. Digital Footprint. Scientific and Educational Portal “Big Russian Encyclopedia”. URL: <https://bigenc.ru/c/tsifrovoy-sled-0e7ff5> (accessed: 03/20/2025) (In Russ.).
2. Digital Footprint. Kaspersky Lab Website. URL: <https://www.kaspersky.ru/resource-center/definitions/what-is-a-digital-footprint> (date of request: 03/20/2025) (In Russ.).
3. On Approval of the Rules for Granting Subsidies from the Federal Budget to an Organization Endowed by the Government of the Russian Federation with the Functions of an Operator for State Support of the Activities of the University of the National Technological Initiative: Decree of the Government of the Russian Federation dated 04/22/2019 No.483 (as amended on 09/29/2023). SPS ConsultantPlus (date of application: 03/20/2025) (In Russ.).
4. On Approval of the Professional Standard “Specialist in Modeling, Collecting and Analyzing Digital Footprint Data”: Order of the Ministry of Labor of the Russian Federation dated 07/09/2021 No.462n. SPS ConsultantPlus (date of application: 03/20/2025) (In Russ.).
5. Methodological Recommendations on the Organizational Protection of an Individual’s Personal Data. Roskomnadzor Website. URL: https://rkn.gov.ru/docs/MR_itog.docx (date of request: 03/20/2025) (In Russ.).
6. Information Technologies. Energy is Smart. The Internet of Energy. Terms and Definitions: PNST 912-2024. IS «Techexpert: 6th Generation» (accessed: 03/20/2025) (In Russ.).
7. The Question: “What is the Infrastructure of a Citizen’s Digital Profile?” SPS ConsultantPlus (accessed: 03/21/2025) (In Russ.).
8. On Approval of the Strategic Direction in the Field of Digital Transformation of Public Administration: Decree of the Government of the Russian Federation dated 03/16/2024 No.637-r. SPS ConsultantPlus (accessed: 03/24/2025) (In Russ.).
9. Prokhorov A., Lysachev M. The Digital Doppelganger. Analysis, Trends, and Global Experience. Corporate Edition of ROSATOM. Ed. A.Borovkov. Moscow, Alliansprint LLC Publ., 2020. 401 p. (In Russ.).
10. As the Heart Shows: The Standard of Digital Medical Twins Will Appear in Russia. Izvestia Newspaper Website. URL: <https://iz.ru/1779241/valeria-misina-ana-sturma-maria-neduk/kak-serdce-pokazet-standart-cifrovyh-medicinskih-dvoynikov-poavitsa-v-rossii> (date of reference: 03/21/2025) (In Russ.).
11. Konstantin Major: I Can Be Friends. TASS Website. URL: <https://tass.ru/business-officials/21878885> (date of request: 03/31/2024) (In Russ.).
12. Mikhail Murashko: It is Necessary to Create a Digital Health Profile for Each Person. Website of the Ministry of Health of the Russian Federation URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/06/04/16781-mihail-murashko-neobhodimo-soz-dat-tsfrovoy-profil-zdorovya-dlya-kazhdogo-cheloveka> (date of request: 03/24/2025) (In Russ.).
13. The Ministry of Health Explained Why the Patient Needs a Digital Profile. Website of the Rossiyskaya Gazeta. URL: <https://rg.ru/2021/12/03/v-minzdrave-poiasnili-zachem-pacientu-cifrovoy-profil.html> (date of request: 03/24/2025) (In Russ.).
14. The Results of the FOMS Digital Transformation in 2023. Development Plans in 2024. EGISZ Participants’ Operational Interaction Portal. URL: https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/files/2024.01.24_коллегия_Баланин_И_В.pdf (date of address: 03/24/2025) (In Russ.).
15. Message from the President of the Russian Federation to the Federal Assembly dated 02/29/2024. SPS ConsultantPlus (date of address: 03/24/2025) (In Russ.).
16. List of Instructions for the Implementation of the President’s Message to the Federal Assembly (approved by the President of the Russian Federation on 30.03.2024 No.Pr-616). SPS ConsultantPlus (date of application: 03/24/2025) (In Russ.).
17. Mikhail Murashko Named Priority Trends in the Development of the Healthcare System. Website of the Russian Newspaper. URL: <https://rg.ru/2024/03/03/mihail-murashko-nazval-prioritetnye-trendy-v-razviti-sistemy-zdravoohraneniia.html> (date of request: 03/24/2025) (In Russ.).
18. First Deputy Minister of Health of Russia Vladimir Zelensky Spoke about the Creation of the Domain “Healthcare”. Website of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://minzdrav.gov.ru/en/news/2022/06/02/18814-pervyy-zamestitel-ministra-zdravoohraneniya-rossii-vladimir-zelenskiy-rasskazal-o-sozdanii-domena-zdravoohranenie> (date of access: 03/24/2025) (In Russ.).
19. “Digital Twins” of Doctors and Patients will Appear in Russia. Website of the Parliamentary Newspaper. URL: <https://www.pnp.ru/social/v-rossii-poyavyatsya-cifrovye-dvoyniki-vrachey-i-pacientov.html> (date of request: 03/24/2025) (In Russ.).
20. Digital Transformation of Healthcare. Domain “Healthcare”. Portal of Operational Interaction of EGISZ participants. URL: https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/files/2024.01.24_коллегия_Зеленский_В_А.pdf (date of application: 03/24/2025) (In Russ.).
21. On Approval of the Strategic Direction in the Field of Digital Transformation of Healthcare: Decree of the Government of the Russian Federation dated 04/17/2024 No.959-r. SPS ConsultantPlus (date of application: 03/20/2025) (In Russ.).
22. On the Strategy for the Development of the Information Society in the Russian Federation for 2017-2030: Decree of the President of the Russian Federation dated 05/29/2017 No.203. SPS ConsultantPlus (accessed: 03/25/2025) (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: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

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: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.

В.Г. Барчуков, А.А. Болотов, Е.Н. Жирнов, А.С. Самойлов, С.М. Шинкарев, И.Б. Ушаков,
И.К. Теснов, А.С. Галузин, Д.А. Кудинова, В.Ю. Лизунов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ВЫВОДЕ ИЗ ЭКСПЛУАТАЦИИ РАДИАЦИОННЫХ И ЯДЕРНЫХ ОБЪЕКТОВ

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

Контактное лицо: Александр Александрович Болотов, e-mail: abolotov@bk.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Вывод из эксплуатации радиационно-опасных объектов (РОО) – сложный процесс, требующий соблюдения законодательных и нормативных требований. Для их выполнения и обеспечения безопасности необходимы эффективное управление документацией и постоянное обучение персонала. Искусственный интеллект (ИИ) может значительно упростить и автоматизировать обработку и управление документацией, снижая нагрузку на персонал и минимизируя ошибки. Он также помогает в соблюдении нормативных требований, автоматически отслеживая изменения и обеспечивая соответствие стандартам. Дополнительно ИИ способен анализировать большие объемы данных, выявлять потенциальные риски и предлагать оптимальные решения на основе предсказательной аналитики.

Цель: Создание сервиса на основе ИИ, способного поддерживать полноценный и информированный диалог по вопросам вывода из эксплуатации РОО. Для достижения этой цели была выбрана модель обработки естественного языка (NLP) Keras. Для обучения модели был создан набор данных, включающий 5 основных нормативных документов по радиационной безопасности. Документы были разделены на отдельные контексты, по которым эксперты задавали вопросы и формулировали ответы на них. Всего было введено 429 контекстов и по ним было задано 6512 вопросов и ответов.

Результат: Модель тестировалась в специально разработанном приложении, аналогичном ChatGPT, которое помогает специалистам находить ответы на вопросы, возникающие в процессе вывода из эксплуатации РОО. Кроме того, была реализована функция динамического обновления базы знаний, позволяющая оперативно учитывать изменения в нормативной документации.

Разработанная система продемонстрировала высокую точность в ответах на вопросы, связанные с нормативными аспектами вывода из эксплуатации. Алгоритмы машинного обучения, созданные на основе нашего набора данных для обработки и интерпретации текста, оказались эффективными в распознавании и обработке пользовательских запросов. Система была протестирована в различных сценариях, включая внутренние оценки модели Keras и тестовые вопросы, не вошедшие в набор данных для обучения модели. Полученные результаты подтвердили перспективность использования технологий искусственного интеллекта в управлении процессами вывода РОО из эксплуатации. Дополнительно были проведены испытания на реальных данных, что позволило выявить ключевые зоны для дальнейшего улучшения системы и расширения её функциональных возможностей.

Ключевые слова: искусственный интеллект, вывод из эксплуатации радиационных и ядерных объектов, нормативные документы, радиационная безопасность, языковые модели, Keras

Для цитирования: Барчуков В.Г., Болотов А.А., Жирнов Е.Н., Самойлов А.С., Шинкарев С.М., Ушаков И.Б., Теснов И.К., Галузин А.С., Кудинова Д.А., Лизунов В.Ю. Использование технологий искусственного интеллекта для обеспечения радиационной безопасности при выводе из эксплуатации радиационных и ядерных объектов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 46–54. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-46-54

V.G. Barchukov, A.A. Bolotov, Y.N. Zhirnov, A.S. Samoylov, S.M. Shinkarev, I.B. Ushakov,
I.K. Tesnov, A.S. Galuzin, D.A. Kudinova, V.U. Lizunov

Using Artificial Intelligence Technologies for Radiation Protection during Decommissioning of Radiation and Nuclear Facilities

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

ABSTRACT

Background: The decommissioning of radiation-hazardous facilities (RHF) is a complex process that requires compliance with legislative and regulatory requirements. Effective document management and continuous personnel training are essential for ensuring safety and regulatory adherence. Artificial Intelligence (AI) can significantly simplify and automate documentation processing and management, reducing staff workload and minimizing errors. Additionally, AI helps ensure regulatory compliance by automatically tracking changes and maintaining adherence to standards. Furthermore, AI can analyze large volumes of data, identify potential risks, and propose optimal solutions based on predictive analytics.

Purpose: To develop an AI-based service capable of supporting a comprehensive and informed dialogue on RHF decommissioning. To achieve this, we selected a natural language processing (NLP) model based on Keras. A dataset was created for training the model, consisting of five key regulatory documents on radiation safety. The documents were divided into separate contexts, with experts formulating corresponding questions and answers. In total, 429 contexts were processed, and 6,405 questions and answers were generated.

Results: The model was tested in a specially developed application similar to ChatGPT, designed to help specialists find answers to questions arising during the decommissioning process. Additionally, a dynamic knowledge base update feature was implemented, allowing for real-time adjustments to regulatory documentation changes. The developed system demonstrated high accuracy in answering questions related to regulatory aspects of decommissioning. Machine learning algorithms trained on our dataset for text processing and interpretation

proved effective in recognizing and handling user queries. The system was tested in various scenarios, including internal Keras model evaluations and test questions not included in the training dataset.

Conclusion: The obtained results confirmed the potential of AI technologies in managing RHF decommissioning processes. Furthermore, tests conducted on real-world data helped identify key areas for further system improvement and functional expansion.

Keywords: *Artificial intelligence, decommissioning of radiation and nuclear facilities, regulatory documents, radiation safety, Natural Language Processing (NLP), Keras*

For citation: Barchukov VG, Bolotov AA, Zhirnov YN, Samoylov AS, Shinkarev SM, Ushakov IB, Tesnov IK, Galuzin AS, Kudinova DA, Lizunov VU. Using Artificial Intelligence Technologies for Radiation Protection during Decommissioning of Radiation and Nuclear Facilities. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(4):46–54. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-46-54

Введение

Обеспечение безопасного вывода из эксплуатации объектов ядерного оружейного комплекса требует строгого контроля радиационной безопасности. Устаревание и износ таких объектов увеличивают экологические и санитарно-гигиенические риски, поэтому важно оценивать уровни и дозовые нагрузки, а также минимизировать вероятность загрязнения. Этот процесс регулируется сложной системой стандартов и нормативных документов, а точная работа с ними необходима для защиты людей, окружающей среды и успешного завершения операций по выводу объектов из эксплуатации.

Основная сложность работы с нормативными документами в сфере обеспечения радиационной безопасности заключается в их большом объеме, высокой сложности и разнообразии. Регулирующая база включает множество законов, стандартов, постановлений и методических рекомендаций, которые регулярно обновляются и дополняются.

Поиск необходимой информации в этом массиве документов требует значительных временных затрат, особенно если учитывать все изменения и дополнения. Сложный язык и специализированная терминология делают процесс интерпретации сложным и требуют высокой квалификации специалистов. Нормативные акты, разработанные различными ведомствами, часто разрознены и несогласованы, что усложняет их систематизацию и понимание. Такая фрагментированность может приводить к дублированию или противоречиям в требованиях.

Постоянные изменения нормативной базы создают дополнительные трудности с ее своевременной актуализацией: задержки в обновлении информации могут привести к несоответствию принимаемых решений текущим требованиям, что особенно критично для обеспечения радиационной безопасности. Кроме того, отсутствие единого стандарта представления данных приводит к разнообразию форматов, что усложняет их интеграцию в автоматизированные системы.

Недостаток удобных инструментов для взаимодействия между специалистами и регуляторами затрудняет обсуждение и применение нормативных требований, увеличивая риск ошибок. Эти проблемы значительно усложняют работу с нормативной документацией, повышая риски для здоровья людей и радиационную нагрузку на окружающую среду. Решение таких проблем возможно через внедрение современных технологий, таких как автоматизация поиска, анализ и актуализация нормативной базы с использованием инструментов искусственного интеллекта.

Диалоговые системы, подобные ChatGPT, могут значительно упростить работу с нормативной базой и повысить уровень радиационной безопасности при выводе из эксплуатации радиационно-опасных объектов. Чат-боты способны оперативно находить нужные нормативные документы или их конкретные разделы по запросам специалистов, экономя время и ресурсы. Например, запрос

“Какие требования предъявляются к утилизации радиоактивных отходов?” будет обработан моментально, и система предоставит точный ответ. Благодаря контекстному поиску такие системы могут учитывать предыдущие вопросы и предоставлять более релевантные ответы.

Кроме того, диалоговые системы способны интерпретировать сложный юридический и технический язык нормативных документов, превращая его в более доступные для понимания формулировки. Например, система может преобразовать тяжёлые для восприятия требования в простые пошаговые рекомендации, которые помогут специалистам правильно выполнить все действия. Чат-боты могут также отслеживать изменения в нормативной базе и уведомлять специалистов о нововведениях, предоставляя краткое резюме и ссылки на обновлённые документы. Таким образом, специалисты всегда будут в курсе последних изменений и смогут своевременно актуализировать свои действия.

Диалоговые системы могут выявлять противоречия и дублирование в различных нормативных документах, что облегчит их согласование. Например, если два документа содержат противоположные требования, чат-бот может предупредить об этом и предложить пути разрешения конфликта. Также такие системы могут генерировать аналитические отчёты, которые помогут специалистам быстро разобраться в ситуации и принять необходимые меры.

Кроме того, диалоговые системы могут быть полезны в обучении специалистов. Виртуальные консультанты смогут отвечать на вопросы в реальном времени, например: “Какие меры радиационной защиты должны быть применены при демонтаже оборудования?” и обучать их через сценарии на основе нормативных требований. Также чат-боты могут поддерживать специалистов в принятии решений, анализируя предоставленные данные (например, радиационные риски) и предоставляя рекомендации на основе нормативных документов. Они могут также проверять, соответствуют ли текущие действия специалиста требованиям регуляторов, что значительно повысит уровень радиационной безопасности.

Чат-боты также могут интегрироваться с другими системами, такими как автоматизированные системы управления документооборотом или аналитическими платформами, обеспечивая быстрый доступ к актуальной информации. Они могут извлекать текст из сканов нормативных документов с помощью технологий OCR (оптическое распознавание текста) и отвечать на вопросы по их содержанию, обеспечивая ещё большую гибкость и универсальность.

Таким образом, диалоговые системы, подобные ChatGPT, являются мощным инструментом для работы с нормативной документацией, обеспечивая оперативность, точность и эффективность. С их помощью специалисты смогут снизить нагрузку на решения рутинных задач, повысить качество принятия решений и обеспечить более высокий уровень радиационной безопасности при выводе радиационно-опасного объекта из эксплуатации.

Разработка системы на основе технологий ИИ для работы с нормативными документами: особенности и ключевые шаги

Целью данной работы было создание сервиса, построенного на основе ИИ и способного поддерживать полноценный и осознанный диалог по вопросам вывода из эксплуатации РОО.

Для решения поставленной цели на первом этапе необходимо было решить следующие задачи:

1. Выбрать языковую модель (NLP) и алгоритмы машинного обучения для информационно-справочной поддержки пользователей при выводе из эксплуатации РОО.
2. Собрать и подготовить данные (Dataset) для последующего обучения модели ИИ.
3. Обучить выбранную модель и оценить ее на отдельной тестовой выборке.
4. Создать прототип приложения, подобного ChatGPT, для ответов на возникающие при ВЭ РОО вопросы.

Языковые (NLP) модели

Обработка естественного языка – это область ИИ, которая обеспечивает связь между людьми и машинами, позволяя компьютерам понимать и генерировать человеческий язык. В современном мире одним из самых актуальных направлений в области обработки естественного языка является создание систем вопрос–ответ (QA). Такие системы находят применение в чат-ботах, поисковых системах и виртуальных ассистентах. Основой их работы являются языковые модели, которые позволяют анализировать и понимать естественный язык. Для задачи вопрос–ответ нами были учтены несколько ключевых факторов:

- Предметная область – ограниченного характера, касающаяся проблем радиационно-гигиенического обеспечения безопасности при выводе из эксплуатации радиационно опасных объектов (ВЭ РОО).
- Пользователи системы – специалисты в области радиационной безопасности и вывода из эксплуатации РОО.
- Высокая точность и полнота ответов, которые модель может генерировать на основе заданного вопроса и контекста.
- Необходимость привязки ответа к нормативным и регламентирующим документам.
- Вычислительная мощность оборудования и время, необходимое для обучения модели.
- Количество данных, доступных для обучения и тестирования модели.
- Необходимость работы с многозначными вопросами или специфическая тематика вопросов и ответов.
- Возможность использования текстовой, графической, аудио и видеoinформации в качестве ответа на текстовый запрос пользователей.
- Легкость интеграции модели в существующую инфраструктуру и ее масштабируемость.

Существует несколько известных языковых моделей: BERT (Bidirectional Encoder Representations from Transformers), GPT (Generative Pre-trained Transformer), RoBERTa (A Robustly Optimized BERT Pretraining Approach), Keras.

BERT, разработанная Google, является одной из самых популярных моделей для задач вопрос–ответ [1]. Основное преимущество BERT заключается в ее двунаправленном обучении, что позволяет модели учитывать контекст слова с обеих сторон (слева и справа). Модель обладает высоким качеством предсказаний, особенно для задач понимания текста. Она требует значительных

вычислительных ресурсов, особенно при использовании больших вариантов моделей, таких как BERT-Large. Хорошо работает с большими объемами данных [2]. Отлично подходит для задач, требующих глубокого понимания контекста. Широкая поддержка и наличие готовых библиотек, таких как Hugging Face Transformers, облегчают интеграцию [3].

GPT, разработанный OpenAI, является мощной генеративной моделью, которая может использоваться для создания связных и осмысленных ответов на вопросы [4]. У этой модели качество предсказаний очень высокое, особенно для генерации текста. Последние версии модели, такие как GPT-3 и GPT-4, требуют значительных вычислительных ресурсов [5]. Для обучения и предобучения этой модели требуются большие объемы данных. Модель идеальна для задач, где необходима генерация текста, но может быть адаптирована для точных задач вопрос–ответ. Для этой модели доступны API от OpenAI, что упрощает интеграцию в приложения.

RoBERTa – это улучшенная версия BERT с оптимизированными методами предобучения [6]. Модель дает отличное качество предсказаний, благодаря улучшенным методам предобучения и требует значительных ресурсов, аналогично BERT. Она работает лучше с большими объемами данных. Прекрасно подходит для задач понимания текста и вопрос–ответ. Хорошо поддерживается, легко интегрируется через существующие NLP библиотеки.

Keras – это высокоуровневая библиотека глубокого обучения, написанная на языке Python [7]. Она позволяет создать модель с «нуля», используя только собственный набор данных. Обучение модели достаточно быстрое с высокой точностью ответов на запросы. С момента интеграции Keras в TensorFlow (open-source machine learning framework developed by Google) использование Keras стало еще более удобным. Модели Keras могут использовать все преимущества TensorFlow, включая возможности работы на GPU (графических процессорах видеокарт) и распределенное обучение [8]. Keras имеет активное сообщество пользователей и разработчиков, что способствует быстрому решению проблем и обмену опытом. Существует множество ресурсов, таких как документация, учебники и примеры кода, которые помогают быстро освоиться с библиотекой.

Особенностями модели Keras являются удобство для пользователя благодаря согласованному и простому API, которое минимизирует количество действий, необходимых для решения задач. Модульность Keras позволяет работать с последовательностью или графом автономных, полностью сконфигурированных модулей, таких как нейронные слои, функции ошибки, оптимизаторы, функции активации и схемы регуляризации, которые можно комбинировать для создания модели. Расширяемость платформы обеспечивает простоту добавления новых классов, модулей и функций, что делает её подходящей для исследований. Все программное обеспечение модели написано на языке программирования Python, что делает код компактным и легко читаемым.

Для создания сервиса, способного поддерживать полноценный и осознанный диалог по вопросам ВЭ РОО, мы использовали языковую модель Keras. Для оценки ее пользовательских характеристик было проведено пробное тестирование модели Keras на различных наборах данных и получены следующие результаты:

- Позволяет создать модель с «нуля» – из DATASET.
- Использует пакет TENSORFLOW, Keras для обучения.
- Словарь – формируется из DATASET.

- Обучение – достаточно быстрое, можно использовать офисные компьютеры.
- Высокая точность ответов на запросы, т.к. используется QA-модель.
- Позволяет «настраивать» структуру модели и DATASET под конкретные требования.
- Допускает использование текстовой, графической, аудио и видеoinформации в качестве ответа на текстовый запрос пользователей.
- Позволяет разбивать (осуществлять декомпозицию) DATASET модели и их отлаживать отдельно.
- Имеет простую структуру модели.
- Программное обеспечение (ПО) обучения работает на нижнем уровне библиотек – позволяет настраивать параметры модели (в т.ч. параметры нейросети, критерии точности, потерь и др.);
- ПО для получения ответов на запросы работает достаточно быстро на обычных офисных компьютерах.
- Модель также обеспечивает решение задач классификации (диагностика, прогноз).
- Документация по подходам модели достаточно полна, имеется множество примеров использования такой модели на языке Python.

Модель Keras оказалась наиболее удобной и гибкой для разработки, что позволило эффективно адаптировать ее под наши специфические данные и требования.

Файловый состав модели Keras состоит из 4 файлов следующего вида:

- **model1.h5** – обученная языковая Модель;
- **classes.pkl** – классы (группы ответов) Модели (в бинарном виде);
- **words.pkl** – словарь Модели (в бинарном виде);
- **dataset.json** – DATASET Модели.

Данные (Dataset) для обучения модели ИИ

Для обучения системы ИИ требуется собрать большой объем документов, связанных с ВЭ РОО. Это могут быть нормативные акты, федеральные законы, регламенты и другие. На этом этапе также важно провести аннотацию данных, выделяя ключевые понятия и связи. Данные являются основой любой системы ИИ. Качество и количество данных сильно влияют на производительность модели ИИ.

Данные должны быть точны, полны и последовательны. Плохое качество данных может привести к значительному уменьшению точности модели и прогноза. Предварительная обработка данных включает очистку и преобразование сырых данных в пригодный для использования формат.

В соответствии с этими требованиями была проведена работа по максимальному учету всех регулирующих вывод из эксплуатации документов с учетом специфики РОО и этапов их эксплуатации. Была составлена подборка федеральных законов, санитарных и федеральных норм и правил, применимых к ВЭ РОО. Число таких документов с дополнительными материалами по радиационной безопасности – около 200. Работа специалистов по ВЭ РОО с этими документами требует больших временных затрат на поиск нужного документа, его раздела и требуемой информации для конкретного этапа ВЭ.

Основными документами, регламентирующими деятельность по ВЭ РОО в России, являются:

- Федеральные законы
- Указы Президента Российской Федерации
- Технические регламенты
- Постановления и Распоряжения Правительства Российской Федерации

- Нормативные документы Госкорпорации «Росатом» и подведомственных дивизионов
- Документы Роспотребнадзора и ФМБА России
- Методические документы ФМБА России
- Документы Ростехнадзора
- Международные документы.

Представление документа для последующего машинного обучения должно учитывать несколько ключевых аспектов, позволяющих обеспечить успешный анализ и интерпретацию данных. Документ должен быть представлен в машиночитаемом формате и структурирован таким образом, чтобы ИИ мог легко извлекать информацию. Перед представлением документа необходимо провести предварительную обработку данных: исключить ненужную информацию, привести текст к единому регистру и удалить лишние пробелы и специальные символы, устранить неоднозначности и исправить грамматические ошибки. Для успешного обучения моделей ИИ часто требуется разметка данных с присвоением тегов текстовым сегментам для классификации.

Как отмечалось выше, наиболее эффективными для обучения моделей ИИ считаются датасеты формата вопрос–ответ (QA). Во-первых, они точно имитируют реальные сценарии, где пользователи задают вопросы и ожидают конкретных ответов. Такая прямая применимость улучшает практическую полезность моделей ИИ в различных областях.

Во-вторых, они предоставляют структурированный подход к обучению путем связывания вопросов с конкретными ответами. Такие датасеты предлагают четкие, однозначные примеры для обучения. Структурированный формат помогает моделям ИИ лучше усваивать ассоциации между вопросами и их правильными ответами по сравнению с менее структурированными датасетами.

В-третьих, QA-датасеты могут включать контекстную информацию, позволяя моделям ИИ учиться извлекать релевантную информацию из больших текстов или документов. Такое понимание контекста значительно повышает производительность моделей.

В-четвертых, такие датасеты могут включать разнообразные типы вопросов и форматы ответов, что помогает моделям ИИ учиться справляться с неоднозначностью и вариабельностью в языке. Это разнообразие тренирует модели быть более гибкими и устойчивыми в понимании и генерировании точных ответов в различных контекстах и стилях вопросов.

И наконец, они способствуют улучшению возможностей моделей по пониманию естественного языка. Такие датасеты учат модели интерпретировать вопросы, понимать нюансы и предоставлять контекстуально правильные ответы, что важно для более сложных приложений ИИ, таких как чат-боты и автоматизированные системы поддержки клиентов.

Датасет вопрос–ответ (QA) для ИИ обычно состоит из пар вопросов и соответствующих им ответов. Хороший датасет включает разнообразные типы вопросов для повышения устойчивости модели ИИ. Дополнительно в качестве ответов целесообразно использовать не только текстовые данные, но и другие виды информации: цифровые рисунки, сканы, изображения, а также аудио и видеoinформацию. Кроме того, важным является возможность доступа пользователей к исходным документам, причем с позиционированием к информации в документе, представленной в ответе.

На основании вышеизложенного был выбран подход по созданию датасета вопрос–ответ с исходными структурированными документами, хранящимися в реляционной базе данных (БД) PostgreSQL. Реляционные

базы данных структурируются по нескольким таблицам, которые можно объединить с помощью первичного или внешнего ключа. Эти уникальные идентификаторы создают различные отношения, существующие между таблицами.

Для создания датасета было разработано тестовое веб-приложение, позволяющее пользователям наполнять БД необходимыми документами. На начальном этапе было выбрано 5 нормативных документов:

- Федеральный закон «О радиационной безопасности населения» от 09.01.1996 № 3-ФЗ.
- Федеральный закон «Об использовании атомной энергии» от 21.11.1995 № 170-ФЗ.
- Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009.
- Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010).
- Санитарные правила СП 2.6.1.23-05 «Обеспечение радиационной безопасности при выводе из эксплуатации комплекующего предприятия» (СП ВЭ-КП-05).

Каждый документ с помощью эксперта в области радиационной безопасности был разбит на отдельные смысловые контексты, которые были сохранены в базе данных с использованием разработанного для этих целей веб-приложения «Заря». Затем группа экспертов в области радиационной безопасности (12 человек) задавала один или несколько вопросов по каждому контексту документа и формулировала возможные ответы на эти вопросы. Общее количество выделенных контекстов составило 429. По ним было задано 6378 вопросов и ответов.

Вводимые данные сохранялись в БД, откуда их можно было сгруппировать по запросу в единый файл формата JSON для передачи в программу машинного обучения модели. Формат файла соответствовал требованиям обучающей модели Keras.

Перед обучением данные должны редактироваться с целью удаления повторяющихся вопросов и ответов, а также удаления HTML-тегов, специальных символов и т. д.

При выборе данных формируются два файла JSON. Один используется для обучения модели, другой – для ее тестирования. Файл, используемый для обучения, содержит примерно 85 % вопросов и ответов по каждому контексту из общего количества. Оставшиеся 15 % вопросов и ответов помещаются в файл для тестирования.

Обучение и тестирование системы

Общая структура нейросети разрабатывается с помощью объекта модели Keras Sequential(), который создает последовательную модель с пошаговым добавлением в нее слоев. Слои Keras являются основным строительным блоком моделей Keras. Каждый слой получает входную информацию, выполняет некоторые вычисления и, наконец, выводит преобразованную информацию. Входные данные одного слоя будут передаваться следующему слою в качестве его входных данных. В модели Keras имеется большой набор возможных слоев: Dense, Dropout, Reshape, Permute, Lambda, Embedding и другие.

Dense-слой является необходимым и базовым. Это слой нейронной сети с глубокими связями, который используется для языковых моделей. Он отвечает за соединение нейронов из предыдущего и следующего слоя. Например, если первый слой имеет 5 нейронов, а второй – 3, то общее количество соединений между слоями будет равно 15. Dense-слой отвечает за эти соединения, и у него есть настраиваемые гиперпараметры: количество нейронов, тип активации, инициализация типа ядра.

Dropout-слой помогает избавиться от переобучения модели, задавая уровень отсева. Таким образом, некоторые нейроны становятся равными 0, и это сокращает вычисления в процессе обучения.

Другие слои (Reshape, Permute, Lambda ...) носят служебный характер и предназначены для различных преобразований информации в слоях.

Каждый нейрон сети получает один или несколько входных сигналов от нейронов предыдущего слоя. Если речь идет про первый скрытый слой, то он получает данные из входного потока. Начиная со второго скрытого слоя, на вход каждому нейрону подается взвешенная сумма нейронов из предыдущего слоя. На втором скрытом слое происходит активация входных данных за счет функции активации. С помощью функции активации становится доступной реализация обратного распространения ошибки, которая помогает скорректировать веса нейронов. Методом обратного распространения ошибки происходит обучение модели. Существует несколько вариантов функции активации. Сеть берет одну обучающую выборку и использует ее значения в качестве входных данных слоя, далее происходит активация этих данных, и на вход следующему слою подаются уже новые взвешенные данные после активации. Аналогичный процесс происходит и на последующих слоях. Результат последнего слоя будет прогнозом для обучающей выборки. Далее применяется функция потерь, которая показывает, насколько сильно ошибается модель. Чтобы эту ошибку уменьшить, применяется еще одна функция – оптимизатор. Она использует производные для ответа на вопрос – насколько сильно изменится функция потерь при небольшом изменении весов между нейронами.

Программное обеспечение процесса обучения и создания модели реализовано на языке Python и условно состоит из трех блоков (А, В, С):

В блоке «А» считывается подготовленный Dataset в формате json. Структура такого Dataset содержит языковую (tag, patterns) часть и информационную (все оставшиеся разделы) ({tag, name_tag, patterns, responses, doc_id, image_id, context}).

Раздел context определяет текстовый фрагмент данных, к которому необходимо обеспечить доступ в системе на основе запроса на естественном языке.

По всем наборам вопросов к контексту, представленных в разделе patterns, формируются поисковые вектор-запросы и словарь модели. Список классов (или групп ответов) создается из раздела tag. Доступ к самому документу обеспечивает раздел doc_id. Аудио, видео и изображения, необходимые для этого контекста, задаются в разделе image_id. В responses задается краткий ответ на возможные вопросы к контексту.

В блоке «В» формируется массив обучающих и тестовых (для валидации) данных в виде набора векторов слов из списка вопросов и классов модели.

В блоке «С» создается модель на основе данных обучения и конфигурационных параметров модели обучения. Рассмотрим эти параметры более подробно.

Методы активации или функции активации

Методы активации или функции активации – это ключевой элемент в архитектуре нейронных сетей. Они определяют, как нейрон должен реагировать на сумму входных сигналов. Эти функции могут быть простыми, как линейная функция, или сложнее, как нелинейная сигмоидная или ReLU (Rectified Linear Unit). Основная цель функции активации – добавить нелинейность в нейронную сеть. Это позволяет модели обучаться и

выполнять более сложные задачи, имитируя сложные процессы человеческого мозга. Функции активации оказывают значительное влияние на способность нейронной сети учиться. Нелинейные функции позволяют нейронным сетям учиться глубоким представлениям данных, что особенно важно в задачах, требующих абстрактного мышления, таких как распознавание образов и естественный язык. Эффективность выбранной функции активации можно оценить на основе экспериментов и анализа производительности модели на валидационных данных. При этом следует учитывать, что нет универсальной функции активации, которая была бы лучше всех во всех сценариях. Выбор всегда зависит от конкретной задачи и данных. ReLU получила широкое распространение в современных архитектурах нейронных сетей по нескольким причинам:

- В отличие от сигмоида и Tanh, градиент ReLU не сходится к нулю при больших положительных значениях, что помогает ускорить обучение глубоких нейронных сетей.
- ReLU требует меньше вычислительных ресурсов, так как она включает в себя простые операции сравнения и присвоения, в отличие от экспоненциальных вычислений в сигмоиде и Tanh.
- В ReLU все отрицательные входы обнуляются, что приводит к разреженности активаций в нейронной сети. Это может улучшить эффективность и уменьшить переобучение.
- Во многих практических приложениях, особенно в глубоких нейронных сетях, ReLU показала отличные результаты, опережая другие функции активации.

Для входных слоев была выбрана простая, но мощная функция активации ReLU, широко используемая в нейронных сетях. Если входное значение X положительное, функция возвращает это значение, а если X отрицательное, функция возвращает 0.

Для выходного слоя выбран метод активации Softmax, поскольку данная функция активации широко используется в нейронных сетях, особенно в контексте задач классификации, т.е. когда необходимо отнести описанный объект к одному из нескольких классов. Она преобразует вектор вещественных чисел (так называемые логиты – необработанные результаты, полученные на последнем уровне нейронной сети) в вероятностное распределение. Эта функция активации принимает в себя N вещественных чисел, которые вернула ей нейронная сеть, после чего возвращает N чисел, располагающихся в промежутке (0; 1) и дающих в сумме единицу.

Таким образом, каждое значение, получаемое функцией активации Softmax, интерпретируется как вероятность принадлежности к соответствующему классу.

Оптимизатор

Оптимизатор реализует обычную стохастическую процедуру обучения методом градиентного спуска, которая поддерживает различные функции потерь и штрафы для классификации. Был выбран стохастический градиентный спуск с ускоренным градиентом Нестерова, который дает хорошие результаты для задачи множественной классификации.

Функция потерь

Функция потерь – это один из аргументов, необходимых для компиляции модели Keras. Целью функций потерь является вычисление величины, которую модель должна стремиться минимизировать во время обучения. Для этого была выбрана категориальная кросс-энтропия. Она вычисляет потерю кросс-энтропии между истинны-

ми метками и предсказанными метками. Категориальная кросс-энтропия широко используется во многих приложениях машинного обучения. Преимущества категориальной кросс-энтропии заключаются в следующем:

- Имеет вероятностную интерпретацию, позволяет модели выводить вероятности каждого класса, что может быть полезно для понимания уверенности модели в своих решениях.
- При использовании с функцией активации Softmax категориальная кросс-энтропия может быть довольно стабильной, поскольку она с наименьшей вероятностью достигает крайних значений.
- Она часто приводит к лучшей производительности в задачах классификации по сравнению с другими функциями потерь, такими как среднеквадратичная ошибка.

Метрика или показатели точности

Метрика — это функция, которая используется для оценки работы модели. Метрические функции указываются в параметре метрики при компиляции модели. Метрическая функция похожа на функцию потерь, за исключением того, что результаты оценки метрики не используются при обучении модели. В качестве метрической функции можно использовать любую из функций потерь. Выбрана метрика accuracy, она рассчитывает как часто прогнозы совпадают с обучающими данными (метками).

Количество эпох

Количество эпох показывает, сколько раз модель подвергается воздействию обучения. Эпоха – один проход вперед или назад для всех примеров обучения.

Batch size – количество обучающих примеров за одну итерацию. Чем больше batch size, тем больше места будет необходимо в памяти компьютера.

В результате выполнения программы обучения и сохранения модели формируются 3 бинарных файла: модели, словаря и классов.

Для оптимальной настройки конфигурации модели обучения был проведен ряд тестовых прогонов, в которых изменялись параметры модели. В качестве критерия качества был выбран показатель accuracy (точность). Было замечено, что наибольшее влияние на качество модели оказывают следующие параметры: количество эпох, количество слоев нейросети, параметры dropout слоев, количество входов слоя и т. д.

Процесс обучения в модели Keras оказался очень быстрым: при размере датасета в 500К время обучения составляет около 20 секунд на обычном офисном компьютере при 200 эпохах. Это позволило экспериментальным путем настроить конфигурацию обучаемой модели: вначале оптимизировалось количество эпох, затем количество слоев, параметры dropout слоев и т. д.

При обучении были исследованы нейросети, содержащие 4, 6, 8 и 10 слоев, а количество эпох варьировалось от 10 до 200. Лучшей по характеристикам (скорость обучения, точность и минимальный объем) оказалась модель на основе 6 слоев: один входной, два скрытых, два dropout-слоя и один выходной, как показано рис. 1.

На рис. 2 представлены показатели потерь и точности такой языковой модели. Показатель “точность” характеризует точность обучения модели: чем он ближе к единице, тем лучше качество обучения. Показатель “потери” в глубоком обучении определяет значение, которое нейронная сеть пытается минимизировать. Чем оно ближе к нулю, тем лучше качество обучения. Нейронная

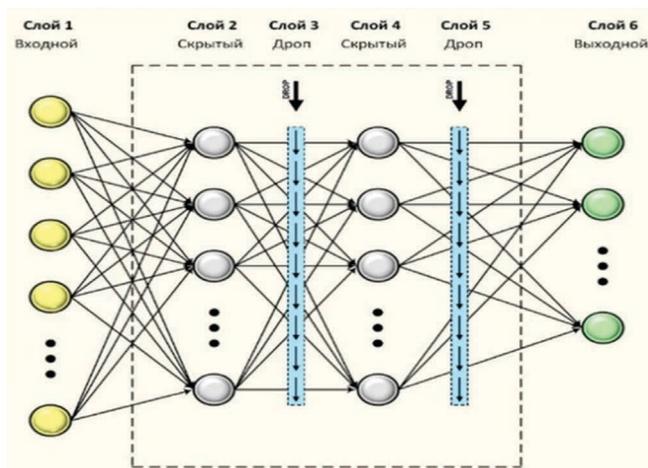


Рис. 1. Структура нейросети
Fig. 1. Neural network structure

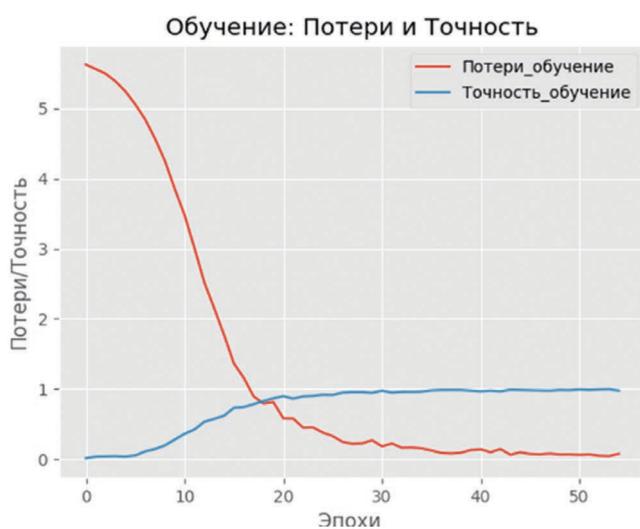


Рис. 2. Показатели потерь и точности языковой модели обучения для обучающей выборки

Fig. 2. Indicators of loss and accuracy of the language learning model for the training sample

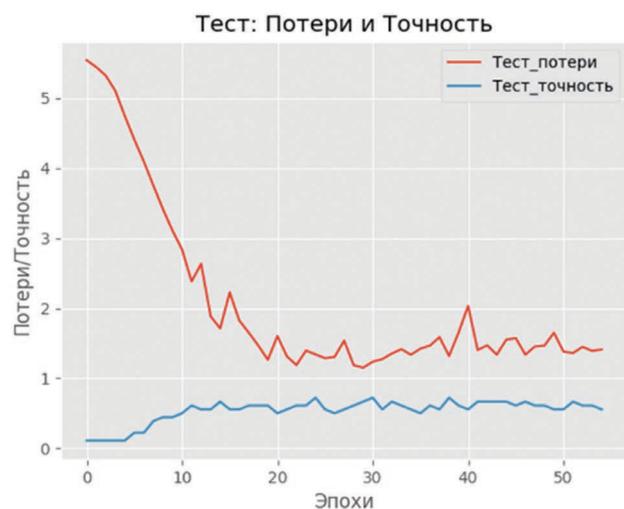


Рис. 3. Показатели потерь и точности языковой модели обучения для тестовой выборки

Fig. 3. Indicators of loss and accuracy of the language learning model for the test sample

сеть обучается, корректируя свои внутренние веса таким образом, чтобы уменьшить потери. На рис. 3 видно, что оптимальное число эпох для обучающей выборки составляет около 50, когда достигаются максимальное значение точности, а также минимальное значение потерь. На рис. 3 представлены показатели потерь и точности языковой модели для тестовых данных, которые составляли 15 % от общего количества данных. Показатель “Тест_потери” – это потери на тестовой (валидационной) выборке, который характеризует работу модели на данных, не представленных в обучающей выборке. Показатель “Тест_точность” определяет точность модели по тестовой выборке.

Из рисунка видно, что максимальная точность и минимальные потери были достигнуты при 45 эпохах. Показатель потерь равнялся 1, что отличается от показателя потерь на обучающей выборке из-за недостаточного количества и разнообразия вопросов-ответов в обучающей выборке на момент тестирования.

Система организации диалога с пользователем (chat)

Программный модуль для получения ответов на запросы пользователей (т.е. общения пользователя с системой) был реализован на языке Python.

Структура ПО содержит 5 основных блоков:

- графический интерфейс (форма) из 5 панелей с элементами управления;
- блок загрузки информации (модели, словаря, классов, датасета);
- блок формирования запроса на основе динамически подключаемого словаря;
- токенизация поискового запроса и формирование запроса в векторном виде;
- блок получения результата на вектор поискового запроса от нейронной сети и формирования ответа.

Пользовательский интерфейс представляет собой обычное окно, состоящее из 5 панелей (рис. 5).

1 панель предназначена для ввода запроса пользователя к системе в виде набора слов на естественном языке. При старте программы заносится слово «Справка», и при нажатии кнопки «Ответ» система выдает расширенную справку по системе и принципам ее работы.

2 панель содержит запросы и ответы системы. Это динамическая область текста включает в себя все запросы и ответы системы с возможностью выделения и выбора набора слов для создания нового запроса.

3 панель содержит информацию о Контексте модели и служит для получения более полного ответа на запрос.

4 панель предназначена для дополнительного выбора информации. Содержит динамически отображаемый словарь (при вводе запроса в панели 1) и обеспечивает доступ к документам, графическим материалам, аудио- и видеoinформации для конкретного запроса.

5 панель служебного характера и обеспечивает технической информацией по системе и запросу пользователя в виде наиболее подходящих классов ответа системы и их вероятностей. Может отключаться с помощью снятия флажка «Отладка» на 4 панели.

Ввод текста запроса поддерживается динамическим способом посредством словаря модели в панели 4. При вводе части слова (шаблона слова) динамически представляется набор слов из найденного в словаре по шаблону в панели 4, достаточно щелкнуть мышкой по слову в этой панели, и оно перенесется в панель 1 – панель запросов. Последовательно проводя такую процедуру ввода, можно быстрее и эффективнее сформировать необходимый запрос, т.к. он будет содержать все слова из



Рис. 4. Интерфейс системы организации диалога с пользователем и пример работы на запрос «Справка»
 Fig. 4. The interface of the system for organizing a dialogue with the user and an example of how to respond to the «Help» request

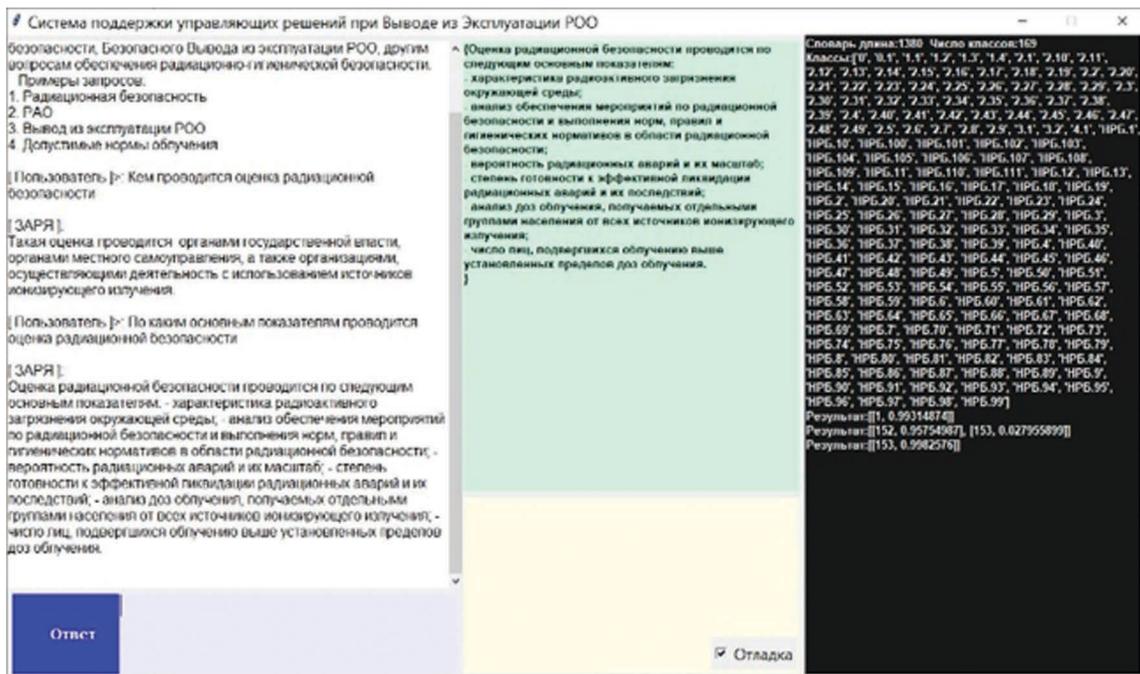


Рис. 5. Пример работы системы диалога с пользователем по запросу о Нормы радиационной безопасности
 Fig. 5. An example of the operation of the system of dialogue with the user on request about radiation safety standards

словаря системы, что обеспечит наиболее релевантный поисковый запрос.

Предусмотрена возможность ввода части запроса выделением слов из панели 2 системы. После процедуры выделения слов в этой панели они автоматически переносятся в панель 1 системы.

На рис. 4 приведен пример работы на запрос «Справка». После нажатия пользователем на клавишу «Ответ» на панели 1, на панели 2 представлен ответ системы, а на панели 4 – дополнительные графические, видео и текстовые материалы, которые можно развернуть, щелкнув мышкой компьютера на соответствующий элемент. В итоге можно получить 2 графических изображения,

один видео и один текстовый материал информационно-справочного характера по возможностям системы.

На рис. 5 приведен пример запроса пользователя о нормах радиационной безопасности, взятого из тестовой выборки.

Заключение

Моделирование системы вопрос–ответ, предназначенной для поддержки процессов ВЭ РОО, показало возможность создания эффективного инструмента, способного улучшить качество и скорость принятия решений в условиях сложных и часто изменяющихся требований регуляторных органов.

Система продемонстрировала высокую точность в ответах на вопросы, связанные с регуляторными аспектами вывода из эксплуатации, основанных на документах, входящих в набор данных для машинного обучения. Алгоритмы, использованные для обработки и интерпретации текстовой информации, показали высокую эффективность в распознавании и обработке запросов. Система была протестирована на различных сценариях, включая внутреннюю оценку алгоритма машинного обучения модели Keras и тестовые вопросы-ответы, не вошедшие в набор данных для машинного обучения.

Система вопрос-ответ может существенно упростить доступ к критически важной информации для специалистов, занятых в процессе вывода из эксплуатации. Это позволит сократить время на поиск данных и повысить точность выполняемых операций, что особенно важно в условиях высокой степени риска и строгих нормативных требований. Она также может способствовать снижению вероятности ошибок, которые возникают при интерпретации сложных регуляторных документов.

В дальнейшем система требует внесения всего объема нормативных документов, регулирующих ВЭ РОО, а также постоянного обновления базы знаний для поддержания актуальности и точности предоставляемых ответов. Следует сосредоточить усилия на расширении функционала системы для поддержки более широкого

спектра вопросов, связанных с выводом из эксплуатации, а также на интеграции с другими инструментами и системами управления данными. Важно также продолжить исследования в области улучшения алгоритмов обработки естественного языка и их адаптации к специфике терминологии, используемой в ядерной отрасли.

Предложенный подход, структура модели и имеющиеся открытое ПО для Keras по нейросетям позволяют создать специализированный чат по объекту, выводимому из эксплуатации, где будет собрана вся имеющаяся (текстовая, графическая и др.) информация об объекте и с помощью запросов на естественном языке пользователи могут получать необходимые сведения.

Разработанная гибкая структура модели позволяет без особых проблем увеличить возможности поддержки принятия решений пользователей механизмами подключения расчетных блоков, модулей запросов к базам данных, визуализации радиационной обстановки на объекте, подлежащему выводу из эксплуатации и др.

Применение предложенной системы не только гарантирует соблюдение регламентов по радиационной безопасности, но и улучшит общую управляемость процессами на всех этапах работы. В долгосрочной перспективе это позволит снизить затраты на радиационно-гигиенические мероприятия и минимизировать потенциальные негативные последствия для окружающей среды и здоровья населения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Devlin J., Chang M.W., Lee K., Toutanova K. BERT: Pre-Training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding. arXiv preprint arXiv:1810.04805.
2. Sun C., Qiu X., Xu Y., Huang X. How to Fine-Tune BERT for Text Classification? China National Conference on Chinese Computational Linguistics. Springer, Cham. P. 194-206.
3. Wolf T., Debut L., Sanh V., Chaumond J., Delangue C., Moi A., Rush A.M. Transformers: State-of-the-Art Natural Language Processing. Proceedings of the 2020 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing: System Demonstrations. P. 38-45.
4. Radford A., Narasimhan K., Salimans T., Sutskever I. Improving Language Understanding by Generative Pre-Training. OpenAI. 2018.
5. Floridi L., Chiriatti M. GPT-3: Its Nature, Scope, Limits, and Consequences. Minds and Machines. 2020;30;4:681-694.
6. Liu Y., Ott M., Goyal N., Du J., Joshi M., Chen D., Stoyanov V. RoBERTa: A Robustly Optimized BERT Pretraining Approach. arXiv. 2019 preprint arXiv:1907.11692.
7. Gulli A., Sujit P. Deep Learning with Keras: Implementing Deep Learning Models and Neural Networks with the Power of Python. Birmingham, Packt, 2017. 318 p.
8. Anshik. AI for Healthcare: Keras and TensorFlow. AI and Machine Learning for Healthcare. New Delhi, 2021. 381 p.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

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: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.

С.Ю. Чекин, А.И. Горский, М.А. Максютлов, С.В. Карпенко, К.А. Туманов, Н.В. Щукина, Е.В. Кочергина

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС С УЧЁТОМ ВЛИЯНИЯ ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ У НИХ ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

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

Контактное лицо: Сергей Юрьевич Чекин, e-mail: chekin@nrer.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка радиационных рисков болезней органов пищеварения (БОП) в диапазоне малых и средних доз (до 1,5 Гр) с учётом влияния других болезней, выявленных в наблюдаемой облучённой когорте.

Материал и методы: Радиационные риски БОП исследованы в российской когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, наблюдавшейся в системе Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) с 1986 по 2023 гг. Исследованные случаи БОП входят в трёхзначные рубрики K00–K93 Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Радиационные риски заболеваемости оценивались в когорте ликвидаторов мужского пола общей численностью 86 623 чел., среди которых было выявлено 62 864 больных, имевших хотя бы один диагноз БОП. Для оценки радиационных рисков смертности от БОП численность когорты составила 89 567 чел., при 2 793 случаях смерти от БОП. Средняя поглощённая доза внешнего гамма-облучения всего тела, накопленная ликвидаторами за время работ, составила 0,133 Гр, максимальная – 1,5 Гр. Радиационные риски исследовались в рамках линейной беспороговой (ЛБП) модели избыточного относительного риска (*ERR*, от англ. Excess Relative Risk), а также в виде непараметрических оценок относительного риска (*RR*, от англ. Relative Risk) в дозовых группах.

Результаты: Для заболеваемости оценка коэффициента избыточного относительного риска $ERR/Гр=0,33$, для смертности – $ERR/Гр=0,81$. Эти оценки радиационных рисков БОП сопоставимы с оценками $ERR/Гр=0,63$ и $ERR/Гр=0,74$ для заболеваемости и смертности от солидных злокачественных новообразований (ЗНО) в этой же когорте. Среди ликвидаторов с диагнозами ЗНО радиационный риск заболеваемости БОП статистически значимо ($p=0,03$) увеличивается почти в два раза, до значения $ERR/Гр=0,64$. Практический дозовый порог для отдалённой смертности ликвидаторов от БОП, оценённый по ЛБП модели, находится в диапазоне 0,160–0,860 Гр, со средним значением 0,280 Гр. Это в 20 раз меньше дозового порога в 6 Гр, принятого МКРЗ для ранней смертности от БОП (до 10 дней после облучения). Аналогичные оценки дозовых порогов для заболеваемости БОП находятся в диапазоне 0,006–0,042 Гр. Непараметрические оценки относительных радиационных рисков (*RR*) подтверждают корректность ЛБП моделей радиационного риска БОП.

Выводы: В диапазоне малых и средних доз (до 1,5 Гр) радиационно-индуцированные БОП имеют существенные свойства отдалённых стохастических эффектов и укладываются в ЛБП модель риска. Дальнейшее накопление данных в системе НРЭР позволит исследовать характеристики БОП, свойственные поздним тканевым реакциям (прогрессирующее течение болезней, увеличение их тяжести с дозой и зависимость от здоровья организма в целом).

Ключевые слова: радиационный риск, авария на ЧАЭС, ликвидаторы, болезни органов пищеварения, заболеваемость, смертность, линейная беспороговая модель, избыточный относительный риск, относительный риск

Для цитирования: Чекин С.Ю., Горский А.И., Максютлов М.А., Карпенко С.В., Туманов К.А., Щукина Н.В., Кочергина Е.В. Оценка радиационных рисков болезней органов пищеварения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с учётом влияния других болезней, выявленных у них за период наблюдения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 55–65. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-55-65

S.Yu. Chekin, A.I. Gorski, M.A. Maksoutov, S.V. Karpenko, K.A. Tumanov, N.V. Shchukina, E.V. Kochergina

Assessment of Radiation Risks of Digestive System Diseases among Chernobyl Liquidators, Considering the Influence of Other Diseases Identified in Them During the Follow-up Period

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre –
branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

Contact person: S.Yu. Chekin, e-mail: chekin@nrer.ru

ABSTRACT

Purpose: To assess the radiation risks of digestive system diseases (DSD) in the low and medium dose range (up to 1.5 Gy), considering the influence of other diseases identified in the exposed cohort.

Material and methods: Radiation risks of DSD were studied in the Russian cohort of Chernobyl disaster clean-up workers (liquidators), followed-up in the system of the National Radiation Epidemiological Registry (NRER) from 1986 to 2023. The studied cases of DSD are included in three-digit headings K00–K93 of the International Statistical Classification of Diseases 10th revision (ICD-10). Radiation risks of incidence were assessed in a cohort of 86,623 male liquidators, in which 62,864 diagnoses of DSD were identified. For the assessment of radiation risks of mortality from DSD, the cohort size was 89,567, with 2,793 deaths. The average absorbed dose of whole-body external gamma radiation accumulated by the liquidators during their work was 0.133 Gy, with a maximum dose of 1.5 Gy. Radiation risks were

investigated in the framework of linear no-threshold (LNT) model of excess relative risk (*ERR*), as well as in the form of nonparametric estimates of relative risk (*RR*) in dose groups.

Results: For incidence, the estimate of the excess relative risk per dose unit is $ERR/Gy=0.33$, for mortality the estimate is $ERR/Gy=0.81$. These DSD radiation risk estimates are comparable to $ERR/Gy=0.63$ and $ERR/Gy=0.74$ for incidence and mortality from solid malignant neoplasms (MN) in the same cohort. Among liquidators with diagnoses of MN, the radiation risk of DSD incidence is statistically significantly ($p=0.03$) increased almost twofold, to $ERR/Gy=0.64$. The practical dose threshold for late mortality from DSD, estimated by the LNT model, is in the range of 0.160–0.860 Gy, with a mean value of 0.280 Gy. This is 20 times lower than the 6 Gy dose threshold adopted by the ICRP for early DSD mortality (up to 10 days after exposure). Similar estimates of dose thresholds for DSD incidence are in the range of 0.006–0.042 Gy. Nonparametric estimates of relative radiation risks (*RR*) confirm the correctness of LNT models of DSD radiation risk. **Conclusions:** In the range of low and medium doses (up to 1.5 Gy) radiation-induced DSDs have significant properties of stochastic effects and fit into the LNT risk model. Further accumulation of data in the NREER system will make it possible to investigate the characteristics of DSD that are inherent in late tissue reactions (progression over time, increase in their severity with increasing dose and dependence on the health of the organism as a whole).

Keywords: radiation risk, Chernobyl accident, liquidators, digestive system diseases, incidence, mortality, linear no-threshold model, excess relative risk, relative risk

For citation: Chekin SYu, Gorski AI, Maksioutov MA, Karpenko SV, Tumanov KA, Shchukina NV, Kochergina EV. Assessment of Radiation Risks of Digestive System Diseases among Chernobyl Liquidators, Considering the Influence of Other Diseases Identified in Them During the Follow-up Period. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):55–65. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-55-65

Введение

Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) неоднократно обращала внимание на практическую важность оценок радиационно-обусловленного вреда здоровью человека, связанного с тканевыми реакциями, которые ранее рассматривались с точки зрения непосредственных детерминированных эффектов, характеризующихся дозовым порогом. В основных актуальных публикациях МКРЗ по этому вопросу, таких как Публикация 103 МКРЗ 2007 г. [1], специальное «Заявление о тканевых реакциях» МКРЗ 2011 г. [2] и Публикация 118 МКРЗ 2012 г. [3], отмечается, что многие тканевые реакции определяются не только непосредственным действием облучения, но могут изменяться после облучения, проявляться в отдалённые после облучения периоды, а дозовый порог для отдалённых реакций может оказаться существенно ниже, чем для ранних детерминированных эффектов в тех же органах и тканях. Многие неонкологические болезни проявляют свойства радиационно-обусловленных тканевых реакций [3], и ранее определённые для них дозовые пороги пересматриваются в меньшую сторону по мере накопления радиационно-эпидемиологических данных и увеличения периодов наблюдения за облучёнными когортами. В силу ограниченности имеющихся в мире эпидемиологических наблюдений для доз облучения менее 0,5 Гр, в настоящее время в этой области доз трудно ожидать демонстрации статистически значимых различий (в качестве подгонки данных) между пороговыми и беспороговыми моделями доза–эффект. В этом случае для практических целей радиационной защиты дозовый порог выбирается на основе оценки линейной беспороговой (ЛБП) модели радиационного риска, исходя из увеличения частоты беспорогового эффекта более чем на 1 % [1–3]. Учитывая, что тканевые реакции могут развиваться длительное время, в последнем научном обзоре 2023 г. Little M. et al [4] пришли к заключению, что изменение эффекта на 1 % следует относить к метрике пожизненного радиационного риска. В настоящее время практически значимые дозовые пороги для поздних (отдалённых по времени) тканевых реакций принято определять на основе ЛБП моделей риска для стохастических беспороговых эффектов. При этом характерными признаками тканевых реакций считаются их зависимости не только от дозы и мощности дозы облучения, но и от биологических модификаторов, связанных с возрастом, состоянием

определённых тканей и здоровьем организма в целом [3]. Таким образом, исследование радиационных рисков конкретных болезней, которые предположительно можно отнести к реакциям тканей, может и должно включать оценку модифицирующих влияний на эти риски других болезней, диагностированных у членов изучаемой когорты.

Национальный радиационно-эпидемиологический регистр (НРЭР) [5] с 1986 г. по настоящее время осуществляет наблюдение за когортой российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов). Средняя доза внешнего гамма-облучения всего тела в когорте ликвидаторов составляет около 0,1 Гр, причём 99,6 % ликвидаторов имеют индивидуальные накопленные за время работ дозы менее 0,5 Гр [6]. Общая численность когорты составляет более 140 тыс. чел., что позволяет оценивать радиационные риски в области малых доз. За первые 15 лет наблюдений в когорте был обнаружен статистически значимый радиационный риск цереброваскулярных болезней, ишемической болезни сердца и эссенциальной гипертензии [7, 8]. Оценки радиационных рисков сердечно-сосудистых заболеваний существенно зависели от наличия у ликвидаторов других болезней, выявленных за период наблюдения, в частности, от диабета, ожирения и повышенного артериального давления [9], что является характерным признаком тканевых реакций.

В недавнем исследовании [10] среди российских ликвидаторов мужского пола, наблюдавшихся в НРЭР [5] с 1986 по 2019 г., была проведена оценка радиационных рисков в рамках ЛБП модели для полного перечня диагнозов неонкологических заболеваний по трёхзначным рубрикам Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [11, 12]. Наибольший избыточный относительный риск (*ERR*, от англ. Excess Relative Risk) наблюдался для смертности от болезней органов пищеварения (БОП), относящихся к трёхзначным рубрикам МКБ-10 [12] K00–K93: оценка коэффициента избыточного относительного риска на единицу дозы $ERR/Гр=0,72$ при 95 % доверительном интервале (ДИ) от 0,15 до 1,38. Для заболеваемости БОП радиационный риск ликвидаторов был в два с лишним раза меньше: $ERR/Гр=0,33$ при 95 % ДИ (0,22; 0,44). Здесь следует отметить, что в японской когорте лиц, переживших атомные бомбардировки в 1945 г., радиационный риск смертности от БОП для мужского населения не наблюдался [13].

Целью данной работы является оценка радиационных рисков БОП в диапазоне малых и средних доз (до 1,5 Гр) с учётом влияния других болезней, выявленных в наблюдаемой облучённой когорте российских ликвидаторов.

Материал и методы

В настоящем исследовании использованы данные наблюдений за когортой ликвидаторов, накопленные в системе НРЭР с 1986 по 2023 гг. Оценки радиационных рисков смертности от БОП выполнены для трёхзначных рубрик кодов диагнозов K00–K93 МКБ-10 [12]. Для исследования радиационных рисков заболеваемости и смертности были сформированы когорты ликвидаторов по следующим общим критериям:

- 1) мужчины с документально подтверждённой дозой внешнего гамма-облучения всего тела;
- 2) период въезда в зону Чернобыльской аварии с 1986 по 1987 гг. включительно;
- 3) отсутствие диагнозов злокачественных новообразований (ЗНО) до даты въезда в зону Чернобыльской аварии;
- 4) возраст на год въезда в зону Чернобыльской аварии от 18 до 69 лет включительно;
- 5) наличие информации о состоянии здоровья, датах диагнозов заболеваний, о дате смерти или выбытия из-под наблюдения по другой причине, с 1986 по 2023 гг. включительно.

Помимо выборки по вышеперечисленным критериям, для исследования радиационных рисков заболеваемости из когорты исключались ликвидаторы, имевшие зарегистрированный исследуемый диагноз до начала периода наблюдения в когорте за этим ликвидатором (т.е. до начала въезда ликвидатора в чернобыльскую зону). Поэтому общая численность когорт, сформированных для исследования заболеваемости по всему классу БОП (K00–K93), по разным диапазонам трёхзначных рубрик внутри этого класса, или по отдельным диагнозам (например, K70.3 – алкогольный цирроз печени), различалась. Соответственно, наименьшую численность имела когорта исследования заболеваемости по всему классу БОП (K00–K93) в целом. В этом случае из когорты были исключены ликвидаторы, имевшие до въезда в чернобыльскую зону какие-либо диагнозы из рубрик K00–K93. В частности, за период наблюдения 1986–2023 гг. среди 86 623 членов исследуемой когорты было зарегистрировано 62 864 больных, имевших хотя бы один диагноз БОП.

При исследовании радиационных рисков смертности когорты по критериям 1–5 формировалась из ликвидаторов, независимо от того, какие диагнозы на начало наблюдения у них были зарегистрированы (за исключением ликвидаторов с диагнозами ЗНО). Общая численность такой когорты превышает численность когорты для исследования заболеваемости и составляет 89 567 чел. За период наблюдения 1986–2023 гг. в этой когорте было зарегистрировано 2 793 случая смерти от БОП.

Средний возраст на год въезда в зону чернобыльской аварии (на начало облучения) в когорте исследования смертности от БОП составил 33,6 года, накопленная за период работ средняя поглощённая доза внешнего гамма-облучения всего тела – 0,133 Гр, а максимальная доза – 1,5 Гр. В когорте исследования радиационных рисков заболеваемости по всему классу БОП (K00–K93) в целом средний возраст на начало наблюдения составил 33,5 года, а средняя и максимальная накопленная доза практически не изменились. Аналогичные характеристики для когорт исследования заболеваемости незна-

чительно варьировали в зависимости от того, для каких конкретно рубрик диагнозов БОП оценивались радиационные риски.

Радиационные риски заболеваемости и смертности от БОП оценивались как для всей когорты ликвидаторов, так и для различных подкогорт ликвидаторов с выявленными или, наоборот, отсутствующими у них за период наблюдения болезнями, которые входили в следующие 14 трёхзначных рубрики МКБ-10 [11, 12]: инфекционные и паразитарные болезни (A00–B99), злокачественные новообразования (C00–C97), другие новообразования (D00–D48), болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90), психические расстройства и расстройства поведения, болезни нервной системы (F00–G99), болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H59), болезни уха и сосцевидного отростка (H60–H95), болезни органов дыхания (J00–J99), болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L99), болезни костно-мышечной системы (M00–M99), болезни мочеполовой системы (N00–N99), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00–T98), внешние причины заболеваемости (V01–Y98).

Подкогорты с наличием выявленных болезней из конкретной трёхзначной рубрики МКБ-10 [11, 12] включала ликвидаторов, у которых хотя бы раз за период наблюдения был установлен диагноз из этой рубрики. Подкогорты с отсутствием болезней из конкретной трёхзначной рубрики включала ликвидаторов, у которых за период наблюдения какие-либо болезни из этой рубрики не были выявлены.

Наблюдаемый показатель заболеваемости или смертности $\lambda(e, r, c, D)$ был представлен в виде мультипликативной ЛБП модели [14]:

$$\lambda(e, r, c, D) = \lambda_0(e, r, c) \times RR(D) = \lambda_0(e, r, c) \times [1 + (ERR/Gr)], \quad (1)$$

где $\lambda(e, r, c)$ – фоновый (в отсутствие исследуемого облучения) показатель заболеваемости или смертности, требующий оценки; e – возраст на начало облучения ликвидатора; r – регион регистрации ликвидатора (субъекты РФ, сгруппированные в 15 регионов); c – календарный год наблюдения; D – индивидуальная, накопленная за время работ, поглощённая доза внешнего гамма-облучения всего тела, в Гр; $RR(D)$ – относительный риск, зависящий от дозы облучения D ; ERR/Gr – коэффициент избыточного относительного риска на 1 Гр, требующий оценки.

Помимо оценки параметра ERR/Gr в ЛБП модели (1) относительный риск RR оценивался в разных дозовых группах, т.е. в группах ликвидаторов, имевших дозы из разных дозовых интервалов. В этом случае регрессионная модель имела следующий вид:

$$\lambda(e, r, c, dGr_n) = \lambda_0(e, r, c) \times RR_n, \quad (2)$$

где dGr_n – категориальная переменная, соответствующая n -ой дозовой группе, к которой относятся ликвидаторы; $RR_n = \exp(\mu_n)$ – относительный риск для n -ой дозовой группы относительно контрольной дозовой группы ($n=1$), для которой $RR_1 = 1$ по определению; μ_n – оцениваемый параметр, соответствующий n -ой дозовой группе; остальные обозначения соответствуют формуле (1).

В модели (2) контрольная группа dGr_1 включала ликвидаторов с индивидуальными дозами из интервала $0 < D \leq 0,05$ Гр, группа dGr_2 – с дозами из интерва-

ла $0,05 < D \leq 0,1$ Гр, группа dGr_3 – с дозами из интервала $0,1 < D \leq 0,15$ Гр и группа dGr_4 – с дозами $0,15 < D \leq 1,5$ Гр.

Оценки параметров моделей рисков (1) и (2) были получены с помощью специализированного пакета статистических программ EpiSure [15], который использовался при оценке радиационных рисков в японской когорте лиц, переживших атомные бомбардировки 1945 г. [10]. В данном пакете для оценки неизвестных параметров (ERR/Gr , RR_n), их статистической значимости (величина p) и доверительных интервалов используется метод максимального правдоподобия [14]. Статистическая значимость отличия оценок ERR/Gr в подкогортах от средней оценки по всей исследованной когорте определялась в приближении нормального распределения оценок максимального правдоподобия, которое на практике хорошо соответствует эмпирическим распределениям оценок параметров в мультипликативных ЛБП моделях риска, на используемой здесь модели (1) [14].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 приведены оценки радиационных рисков в виде коэффициентов избыточного относительно риска (ERR/Gr) ЛБП модели (1) для заболеваемости БОП и смертности от БОП ликвидаторов как для класса БОП (K00–K93) в целом, так и для рубрик и подрубрик внутри класса.

Для всей исследованной когорты в среднем оценка заболеваемости $ERR/Gr=0,33$ при 95 % ДИ (0,22; 0,40) и

величине $p < 0,001$ (исследование № 1 в табл. 1) количественно сопоставима с оценкой $ERR/Gr=0,62$ при 95 % ДИ (0,29; 0,98) для заболеваемости солидными ЗНО в этой же когорте, полученной ранее [16]. Оценка смертности $ERR/Gr=0,81$ при 95 % ДИ (0,26; 1,44) и величине $p=0,002$ (исследование № 1 в табл. 2) также количественно сравнима с оценкой $ERR/Gr=0,74$ при 95 % ДИ (0,32; 1,22) для смертности от солидных ЗНО в этой же когорте [16].

Анализируя когорту ликвидаторов, следует отметить, что радиационный риск заболеваемости БОП в основном обусловлен болезнями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20–K31): $ERR/Gr=0,30$, при 46 517 случаях заболеваний; болезнями печени (K70–K76): $ERR/Gr=0,52$, при 21 093 случаях заболеваний, а также болезнями желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (K80–K87): $ERR/Gr=0,25$, при 38 529 случаях заболеваний. Основной вклад в вышеперечисленные рубрики вносят:

- язва желудка (K25, $ERR/Gr=0,64$, при 9 086 случаях заболеваний);
- язва двенадцатиперстной кишки (K26, $ERR/Gr=0,21$, при 14 990 случаях заболеваний);
- гастрит и дуоденит (K29, $ERR/Gr=0,25$, при 40 986 случаях заболеваний);
- хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках (K73, $ERR/Gr=0,70$, при 14 352 заболеваниях);

Таблица 1

Оценки коэффициентов избыточного относительного риска (ERR/Gr) заболеваемости БОП (рубрики МКБ-10 K00–K93) по классу в целом, а также в рубриках и подрубриках внутри класса, за весь период наблюдения (1986–2023 гг.)

Estimates of excess relative risk (ERR/Gy) of digestive system diseases incidence (ICD-10 K00–K93) for the class as a whole, as well as in headings and subheadings within the class, for the entire follow-up period (1986–2023)

№ исследования	Исследованные болезни по трёхзначным рубрикам МКБ-10	ERR/Gr (95% ДИ)	Величина p	Число случаев
1	K00–K93 Болезни органов пищеварения	0,33 (0,22; 0,44)	<0,001	62 864
2	K00–K14 Болезни полости рта, слюнных желёз и челюстей	-0,36 (-0,59; -0,11)	0,005	9 021
3	K02–K05 в совокупности	-0,42 (-0,67; -0,16)	0,002	7 856
4	K02 Карисес зубов	-0,43 (-0,03; -0,79)	0,038	3 333
5	K04 Болезни пульпы и периапикальных тканей	-0,74 (-н.н.; -0,40)	<0,001	3 711
6	K05 Гингивит и болезни пародонта	0,13 (-0,39; 0,73)	>0,5	2 299
7	K20–K31 Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	0,30 (0,17; 0,42)	<0,001	46 517
8	K25–K26 Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	0,27 (0,08; 0,47)	0,006	18 648
9	K25 Язва желудка	0,64 (0,34; 0,97)	<0,001	9 086
10	K26 Язва двенадцатиперстной кишки	0,21 (0,005; 0,43)	0,045	14 990
11	K29 Гастрит и дуоденит	0,25 (0,12; 0,38)	<0,001	40 986
12	K35–K38 Болезни аппендикса [червеобразного отростка]	0,18 (-0,50; 1,01)	>0,5	1 199
13	K40–K46 Грыжи	-0,04 (-0,31; 0,26)	>0,5	7 323
14	K50–K52 Неинфекционные энтериты и колиты	0,22 (-0,21; 0,71)	0,323	3 392
15	K55–K64 Другие болезни кишечника	0,15 (-0,16; 0,49)	0,365	6 209
16	K55 Сосудистые болезни кишечника	-0,17 (-н.н.; 0,70)	>0,5	890
17	K65–K67 Болезни брюшины	0,21 (-0,61; 1,27)	>0,5	847
18	K70–K76 Болезни печени	0,52 (0,33; 0,73)	<0,001	21 093
19	K70 Алкогольная болезнь печени	0,19 (-0,31; 0,77)	0,487	2 407
20	K70.3 Алкогольный цирроз печени	0,37 (-0,54; 1,59)	0,464	710
21	K73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках	0,70 (0,45; 0,97)	<0,001	14 352
22	K74 Фиброз и цирроз печени	0,79 (0,26; 1,39)	0,002	2 894
23	K80–K87 Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы	0,25 (0,12; 0,39)	<0,001	38 529
24	K80–K83 Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей	0,34 (0,19; 0,49)	<0,001	32 396
25	K85–K86 Болезни поджелудочной железы	0,08 (-0,09; 0,25)	0,381	20 897
26	K85 Острый панкреатит	1,00 (0,29; 1,85)	0,004	1 545
27	K86 Другие болезни поджелудочной железы	0,05 (-0,11; 0,23)	>0,5	20 334
28	K90–K93 Другие болезни органов пищеварения	0,44 (-0,19; 1,20)	0,185	1 561

Таблица 2

Оценки коэффициентов избыточного относительного риска (ERR/Gr) смертности от БОП (рубрики МКБ-10 K00–K93) по классу в целом, а также в рубриках и подрубриках внутри класса, за весь период наблюдения (1986–2023 гг.)

Estimates of excess relative risk (ERR/Gy) from digestive system diseases mortality (ICD-10 K00–K93) for the class as a whole, as well as in headings and subheadings within the class, for the entire follow-up period (1986–2023)

№ исследования	Исследованные болезни по трёхзначным рубрикам МКБ-10	ERR/Gr (95 % ДИ)	Величина p	Число случаев
1	K00–K93 Болезни органов пищеварения	0,81 (0,26; 1,44)	0,002	2 793
2	K00–K14 Болезни полости рта, слюнных желёз и челюстей	н.н. (–н.н.; н.н.)	>0,5	4
3	K20–K31 Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	0,45 (–н.н.; 2,47)	>0,5	319
4	K25–K26 Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	0,64 (–н.н.; 3,09)	0,463	257
5	K25 Язва желудка	0,80 (–н.н.; 4,73)	>0,5	143
6	K26 Язва двенадцатиперстной кишки	0,46 (–н.н.; 4,38)	>0,5	114
7	K29 Гастрит и дуоденит	–0,41 (–н.н.; 3,17)	0,477	23
8	K35–K38 Болезни аппендикса [червеобразного отростка]	2,39 (–н.н.; 57,15)	>0,5	12
9	K40–K46 Грыжи	–0,27 (–н.н.; 49,11)	>0,5	13
10	K50–K52 Неинфекционные энтериты и колиты	–0,82 (–н.н.; 5,51)	>0,5	31
11	K55–K64 Другие болезни кишечника	–0,57 (–н.н.; 1,29)	0,475	237
12	K55 Сосудистые болезни кишечника	–0,80 (–н.н.; 0,76)	0,197	167
13	K65–K67 Болезни брюшины	–0,63 (–н.н.; 1,45)	0,266	27
14	K70–K76 Болезни печени	1,11 (0,38; 1,98)	0,002	1 746
15	K70 Алкогольная болезнь печени	0,18 (–н.н.; 1,75)	>0,5	407
16	K70.3 Алкогольный цирроз печени	0,79 (–0,62; 3,05)	0,324	311
17	K73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках	1,86 (–н.н.; 9,51)	0,299	82
18	K74 Фиброз и цирроз печени	1,26 (0,35; 2,42)	0,004	1 125
19	K80–K87 Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы	1,38 (–0,08; 3,54)	0,068	392
20	K80–K83 Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей	–0,18 (–н.н.; 4,75)	>0,5	49
21	K85–K86 Болезни поджелудочной железы	1,75 (0,05; 4,39)	0,042	343
22	K85 Острый панкреатит	1,51 (–0,31; 4,54)	0,119	241
23	K86 Другие болезни поджелудочной железы	2,51 (–н.н.; 10,31)	0,171	102
24	K90–K93 Другие болезни органов пищеварения	–0,28 (–н.н.; 61,35)	>0,5	12

- болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей (K80–K83, $ERR/Gr=0,34$, при 32 396 случаях заболеваний).

Обращают на себя внимание статистически значимые отрицательные оценки $ERR/Gr=–0,36$ (–0,59; –0,11), т.е. радиационный гормезис для болезней полости рта, слюнных желёз и челюстей (K00–K14), которые представлены в основном кариесом зубов (K02), а также болезнями пульпы и периапикальных тканей (K04). Если считать, что данные болезни имеют инфекционную этиологию, то данное наблюдение подтверждается отрицательными оценками $ERR/Gr = –0,26$ (–0,49; –0,01) для инфекционных и паразитарных болезней (A00–B99), полученными ранее в этой же когорте ликвидаторов [10]. Для гингивита и болезней пародонта (K05) радиационные реакции тканей в когорте ликвидаторов отсутствовали.

Радиационный риск смертности от БОП (табл. 2) в основном был обусловлен болезнями печени (K70–K76, $ERR/Gr = 1,11$, при 1 746 случаях смерти), а именно – фиброзом и циррозом печени (K74, $ERR/Gr=1,26$, при 1 125 случаях смерти).

В табл. 3 и 4 приведены оценки радиационных рисков в виде коэффициентов избыточного относительного риска (ERR/Gr) ЛБП модели (1) для заболеваемости БОП и смертности от БОП ликвидаторов в зависимости болезней, выявленных у них за период наблюдения. Исследования приведены в отношении влияния на радиационные риски БОП диагнозов ликвидаторов из всех трёхзначных рубрик МКБ-10 [11, 12], за исключением рубрик O00–P96 (беременность, роды, состояния в перинатальном периоде). Ввиду малочисленности диагнозов (менее 100 среди случаев БОП), рубрики Q00–Q99

(врождённые аномалии), R00–R99 (симптомы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях), U00–U85 (коды для особых целей) и Z00–Z99 (факторы, влияющие на состояние здоровья и обращения в учреждение здравоохранения) также не вошли в анализ.

При разбиении всей когорты на две непересекающиеся (по списочному составу) подкогорты, с наличием или отсутствием болезней из определённой рубрики, следует ожидать разнонаправленных расхождений оценок ERR/Gr для БОП в подгруппах от общего среднего значения. В последнем столбце табл. 3 и 4 приведены величины p для статистической значимости отличий оценок ERR/Gr в подгруппах от средней по всей когорте оценки ($ERR/Gr = 0,33$ для заболеваемости и $ERR/Gr = 0,81$ для смертности).

Среди ликвидаторов с диагнозами ЗНО радиационный риск заболеваемости БОП статистически значимо ($p=0,03$) увеличивается почти в два раза, со значения $ERR/Gr=0,33$ до значения $ERR/Gr=0,64$ (табл. 3). При этом ЗНО органов пищеварения составляют 37 % от всех диагностированных ЗНО, независимо от наличия или отсутствия у ликвидаторов диагнозов БОП. Изменение структуры диагнозов БОП при наличии у ликвидаторов диагнозов ЗНО, как возможная причина увеличения у них радиационного риска БОП, требует отдельного исследования, т.к. статистически значимое уменьшение доли отдельных групп диагнозов затронуло как болезни полости рта, слюнных желёз и челюстей (K00–K14) с отрицательными оценками ERR/Gr , так и ряд других групп диагнозов БОП с высокими радиационными рисками.

Для анализа возможного существования дозового порога радиационного риска БОП в табл. 5 приведены непараметрические оценки относительного радиацион-

Таблица 3

Оценки коэффициентов избыточного относительного риска (ERR/Gr) заболеваемости БОП (рубрики МКБ-10 K00–K93) в когортах ликвидаторов, в зависимости от выявленных у них болезней за весь период наблюдения (1986–2023 гг.)

Estimates of excess relative risk (ERR/Gy) of digestive system diseases incidence (ICD-10 K00–K93) in cohorts of liquidators, depending on the diseases detected in them for the entire follow-up period (1986–2023)

№ исследования	Исследованные болезни по трёхзначным рубрикам МКБ-10	ERR/Gr (95 % ДИ)	Величина p	Число случаев	Значимость отличия от средней по когорте оценки $ERR/Gr=0,33$, величина p
1	Вся исследованная когорта	0,33 (0,22; 0,44)	<0,001	62864	
2	A00–B99, отсутствие	0,35 (0,23; 0,47)	<0,001	53629	0,403
	A00–B99, наличие	0,31 (0,02; 0,61)	0,033	9235	0,450
3	C00–C97, отсутствие	0,27 (0,15; 0,39)	<0,001	53009	0,229
	C00–C97, наличие	0,64 (0,33; 0,95)	<0,001	9855	0,029
4	C00–D48, отсутствие	0,34 (0,22; 0,46)	<0,001	53299	0,451
	C00–D48, наличие	0,31 (0,04; 0,59)	0,021	9565	0,447
5	D50–D89, отсутствие	0,32 (0,21; 0,44)	<0,001	57515	0,450
	D50–D89, наличие	0,25 (-0,11; 0,65)	0,184	5349	0,344
6	E00–E90, отсутствие	0,39 (0,21; 0,59)	<0,001	22866	0,294
	E00–E90, наличие	0,23 (0,11; 0,37)	<0,001	39998	0,123
7	F00–F99, отсутствие	0,36 (0,20; 0,52)	<0,001	29466	0,379
	F00–F99, наличие	0,22 (0,07; 0,37)	0,003	33398	0,119
8	G00–G99, отсутствие	0,29 (0,06; 0,53)	0,011	12713	0,380
	G00–G99, наличие	0,32 (0,20; 0,45)	<0,001	50151	0,452
9	H00–H59, отсутствие	0,33 (0,17; 0,50)	<0,001	25461	0,500
	H00–H59, наличие	0,35 (0,21; 0,50)	<0,001	37403	0,414
10	H60–H95, отсутствие	0,32 (0,20; 0,45)	<0,001	46353	0,453
	H60–H95, наличие	0,38 (0,16; 0,61)	<0,001	16511	0,344
11	I00–I99, отсутствие	0,48 (0,09; 0,91)	0,014	5180	0,239
	I00–I99, наличие	0,30 (0,19; 0,41)	<0,001	57684	0,353
12	J00–J99, отсутствие	0,52 (0,25; 0,82)	<0,001	10231	0,110
	J00–J99, наличие	0,29 (0,18; 0,41)	<0,001	52633	0,312
13	L00–L99, отсутствие	0,36 (0,24; 0,49)	<0,001	49118	0,360
	L00–L99, наличие	0,25 (0,02; 0,49)	0,031	13746	0,271
14	M00–M99, отсутствие	0,52 (0,21; 0,87)	<0,001	7946	0,140
	M00–M99, наличие	0,31 (0,20; 0,43)	<0,001	54918	0,402
15	N00–N99, отсутствие	0,42 (0,26; 0,58)	<0,001	31077	0,181
	N00–N99, наличие	0,18 (0,04; 0,33)	0,011	31787	0,051
16	S00–T98, отсутствие	0,28 (0,15; 0,42)	<0,001	39313	0,285
	S00–T98, наличие	0,45 (0,26; 0,64)	<0,001	23551	0,138
17	V01–Y98, отсутствие	0,35 (0,24; 0,46)	<0,001	60613	0,400
	V01–Y98, наличие	-0,18 (-0,67; 0,39)	>0,5	2251	0,032

ного риска (RR) заболеваемости БОП и смертности от БОП в когортах ликвидаторов за весь период наблюдения (1986–2023 гг.).

На рис. 1 и 2 представлены графики относительно-го риска $RR(D) = 1 + (ERR / Gr) \times D$, построенные по оценённым ЛБП моделям (1) с соответствующими коэффициентами ERR/Gr из исследований № 1 табл. 1 и 2, а также оценки RR по модели (2) в дозовых интервалах из табл. 5.

Сплошной линией обозначены контрольные уровни $RR=1$, длинной прерывистой линией обозначены оценки RR по ЛБП модели (1), пунктирной линией обозначены нижняя граница (НГ) 95 % ДИ этой оценки и верхняя граница (ВГ) 95 % ДИ оценки. Точками с вертикальными отрезками изображены непараметрические оценки RR с их 95 % ДИ в дозовых интервалах. С учётом ДИ непараметрические оценки RR (2) хорошо согласуются с оценками RR по ЛБП модели (1).

Представленные здесь оценки RR , кроме RR для группы 0,1–0,15 Гр (как для заболеваемости, так и для смертности), статистически значимы и превышают контрольный уровень $RR=1$. На рис. 1 и 2 НГ 95 % ДИ оценки RR в интервале 0,1–0,15 Гр меньше 1, что, вероятно,

обусловлено сравнительно небольшой численностью подкогорты, поскольку сами точечные оценки RR в дозовых интервалах (с учётом ВГ ДИ для заболеваемости) совпадают с расчётом по ЛБП модели (1).

На рис. 3 и 4 представлены графики относительно-го риска $RR(D)=1 + (ERR/Gr) \times D$ заболеваемости БОП, построенные по оценённым ЛБП моделям (1) для подкогорт ликвидаторов, имевших (рис. 3) и не имевших (рис. 4) диагнозов ЗНО за весь период наблюдения, с соответствующими коэффициентами из исследования № 3 табл. 3, а также оценки RR по модели (2) в дозовых интервалах из табл. 6.

Таким образом, непараметрические оценки RR (2) свидетельствуют, что ЛБП модель (1) действия внешнего гамма-облучения в виде увеличения заболеваемости БОП и смертности ликвидаторов от БОП не может быть отвергнута как в целом для когорты, так и при учёте состояния их здоровья, связанного с развитием ЗНО.

В табл. 7 приведены оценки практических дозовых порогов для БОП: для всей когорты по заболеваемости; для подкогорты ликвидаторов с диагнозами ЗНО по заболеваемости; для подкогорты ликвидаторов без диагнозов ЗНО по заболеваемости; для всей когорты по

Таблица 4

Оценки коэффициентов избыточного относительного риска (ERR/Гр) смертности от БОП (рубрики МКБ-10 K00–K93) в когортах ликвидаторов, в зависимости от выявленных у них болезней за весь период наблюдения (1986–2023 гг.)

Estimates of excess relative risk (ERR/Gy) from digestive system diseases mortality (ICD-10 K00–K93) in cohorts of liquidators, depending on the diseases detected in them for the entire follow-up period (1986–2023)

№ исследования	Исследованные болезни по трёхзначным рубрикам МКБ-10	ERR/Гр (95 % ДИ)	Величина <i>p</i>	Число случаев	Значимость отличия от средней по когорте оценки ERR/Гр=0,53, величина <i>p</i>
1	Вся исследованная когорта	0,81 (0,26; 1,44)	0,002	2793	
2	A00–B99, отсутствие	0,83 (0,24; 1,52)	0,004	2377	0,482
	A00–B99, наличие	0,59 (–0,60; 2,32)	0,380	416	0,393
3	C00–C97, отсутствие	0,95 (0,37; 1,63)	<0,001	2649	0,374
	C00–C97, наличие	0,28 (–н.н.; 3,00)	>0,5	144	0,325
4	C00–D48, отсутствие	0,97 (0,38; 1,66)	<0,001	2577	0,359
	C00–D48, наличие	–0,05 (–н.н.; 1,78)	>0,5	216	0,160
5	D50–D89, отсутствие	0,91 (0,31; 1,63)	0,002	2367	0,412
	D50–D89, наличие	–0,14 (–н.н.; 1,21)	>0,5	426	0,073
6	E00–E90, отсутствие	0,92 (0,09; 1,96)	0,028	1256	0,422
	E00–E90, наличие	0,83 (0,13; 1,69)	0,017	1537	0,484
7	F00–F99, отсутствие	1,35 (0,47; 2,44)	0,001	1292	0,175
	F00–F99, наличие	0,35 (–0,29; 1,13)	0,309	1501	0,166
8	G00–G99, отсутствие	0,67 (–0,38; 2,11)	0,238	605	0,419
	G00–G99, наличие	0,91 (0,29; 1,65)	0,003	2188	0,414
9	H00–H59, отсутствие	0,62 (–0,06; 1,44)	0,073	1485	0,348
	H00–H59, наличие	1,05 (0,21; 2,09)	0,011	1308	0,334
10	H60–H95, отсутствие	0,70 (0,13; 1,37)	0,014	2319	0,401
	H60–H95, наличие	1,35 (–0,07; 3,43)	0,064	474	0,273
11	I00–I99, отсутствие	1,05 (–0,33; 3,16)	0,159	424	0,393
	I00–I99, наличие	0,92 (0,32; 1,61)	0,002	2369	0,403
12	J00–J99, отсутствие	0,95 (–0,15; 2,47)	0,098	684	0,420
	J00–J99, наличие	0,83 (0,21; 1,55)	0,006	2109	0,483
13	L00–L99, отсутствие	1,14 (–0,03; 2,75)	0,058	622	0,331
	L00–L99, наличие	0,76 (0,16; 1,48)	0,011	2171	0,456
14	M00–M99, отсутствие	1,14 (–0,03; 2,75)	0,058	622	0,331
	M00–M99, наличие	0,76 (0,16; 1,48)	0,011	2171	0,456
15	N00–N99, отсутствие	0,63 (–0,01; 1,40)	0,055	1829	0,350
	N00–N99, наличие	1,22 (0,25; 2,46)	0,011	964	0,259
16	S00–T98, отсутствие	0,80 (0,15; 1,57)	0,013	1872	0,491
	S00–T98, наличие	0,76 (–0,14; 1,94)	0,107	921	0,467
17	V01–Y98, отсутствие	0,78 (0,24; 1,41)	0,003	2769	0,472
	V01–Y98, наличие	10,2 (–н.н.; 399,7)	0,125	24	0,239

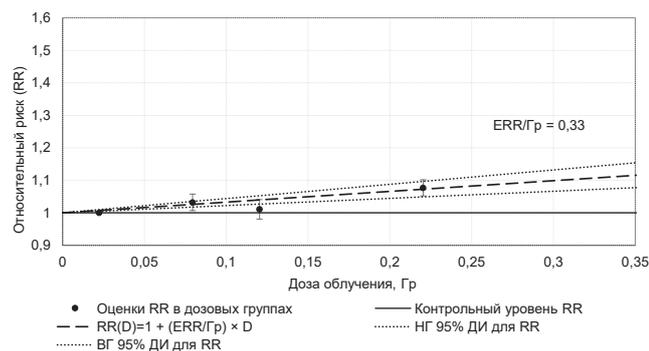


Рис. 1. Оценки относительного риска (RR) и ЛБП модель избыточного относительного риска (ERR) для заболеваемости БОП в когорте ликвидаторов

Fig. 1. Estimates of the relative risk (RR) and linear no-threshold model of excess relative risk (ERR) for the digestive system diseases incidence in the cohort of liquidators

смертности. Оценки дозовых порогов получены на основе ЛБП модели (1) и определяют дозы, при которых пожизненный радиационный риск равен 1 % [4]. Пожизненный радиационный риск рассчитывался исходя из ожидаемой продолжительности жизни ликвидаторов

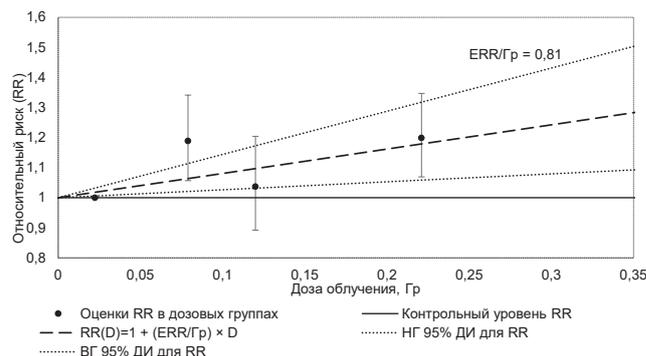


Рис. 2. Оценки относительного риска (RR) и ЛБП модель избыточного относительного риска (ERR) для смертности от БОП в когорте ликвидаторов

Fig. 2. Estimates of the relative risk (RR) and linear no-threshold model of excess relative risk (ERR) from the digestive system diseases mortality in the cohort of liquidators

67,6 года, согласно данным федеральной статистики о мужском населении России за 2022 г. [17].

Для заболеваемости БОП дозовый порог в среднем по когорте оценивается как 0,019 Гр, при 95 % ДИ (0,014 Гр; 0,028 Гр). Практический дозовый порог для

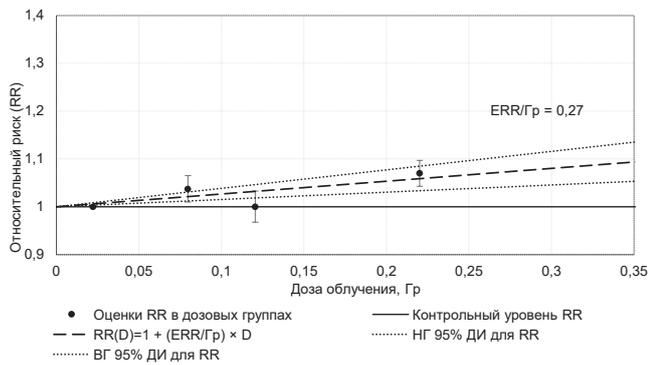


Рис. 3. Оценки относительного риска (RR) заболеваемости БОП и ЛБП модель избыточного относительного риска (ERR) для подгруппы ликвидаторов, не имевших диагнозов ЗНО за весь период наблюдения

Fig. 3. Estimates of the relative risk (RR) of the digestive system diseases incidence and linear no-threshold model of excess relative risk (ERR) for a subcohort of liquidators without diagnoses of malignant neoplasms over the entire follow-up period

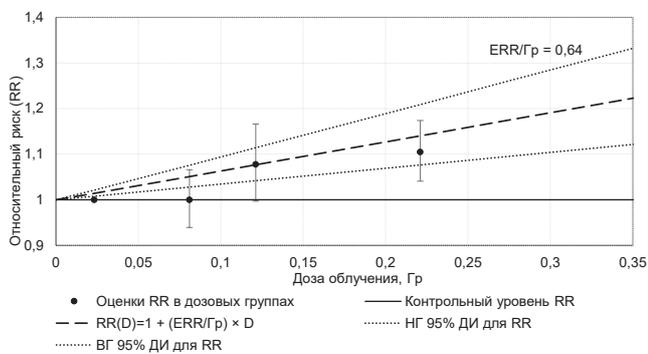


Рис. 4. Оценки относительного риска (RR) заболеваемости БОП и ЛБП модель избыточного относительного риска (ERR) для подгруппы ликвидаторов с зарегистрированными в течение периода наблюдения диагнозами ЗНО

Fig. 4. Estimates of the relative risk (RR) of the digestive system diseases incidence and linear no-threshold model of excess relative risk (ERR) for a subcohort of liquidators with registered diagnoses of malignant neoplasms during the follow-up period

отдалённой смертности ликвидаторов от БОП, оценённый по ЛБП модели, находится в диапазоне 0,160–0,860 Гр, со средним значением 0,280 Гр. Это в 20 раз меньше дозового порога в 6 Гр, принятого МКРЗ [2] для ранней смертности от БОП (до 10 дней после облучения).

Аналогичные оценки дозовых порогов для заболеваемости БОП, в зависимости от наличия или отсутствия у ликвидаторов диагнозов ЗНО, находятся в диапазоне 0,009–0,23 Гр, причём для ликвидаторов с отсутствием

Таблица 7

Оценки практических дозовых порогов для болезней органов пищеварения (БОП) в когортах ликвидаторов
Estimates of the practical dose thresholds for digestive system diseases (DSD) in cohorts of liquidators

Исследованная когорта	ERR/Гр (95 % ДИ)	Численность когорты	Число человеко-лет под наблюдением	Число случаев БОП	Средний достигнутый возраст, лет	Практический дозовый порог (95 % ДИ), Гр
Вся когорта, заболеваемость	0,33 (0,22; 0,44)	86 623	1 253 858,0	62 864	48,4	0,019 (0,014; 0,028)
Подгруппа с диагнозами ЗНО, заболеваемость	0,64 (0,33; 0,95)	12 284	172 040,0	9 855	48,0	0,009 (0,006; 0,017)
Подгруппа с отсутствием диагнозов ЗНО, заболеваемость	0,27 (0,15; 0,39)	74 339	1 081 818,0	53 009	48,5	0,023 (0,016; 0,042)
Вся когорта, смертность	0,81 (0,26; 1,44)	89 567	2 414 385,5	2 793	51,7	0,276 (0,155; 0,859)

Таблица 5

Оценки относительного радиационного риска (RR) заболеваемости БОП и смертности от БОП (рубрики МКБ-10 K00–K93) в когортах ликвидаторов за весь период наблюдения (1986–2023 гг.)

Estimates of the relative radiation risk (RR) of digestive system diseases incidence and from digestive system diseases mortality (ICD-10 K00–K93) in cohorts of liquidators for the entire follow-up period (1986–2023)

Тип исследования	Интервал доз (D), Гр	Численность когорты	Число случаев	Число человеко-лет под наблюдением	Относительный риск, RR (95 % ДИ)
Исследование заболеваемости	0<D≤0,05	14 656	10 656	217 222,5	1,00
	0,05<D≤0,10	27 671	20 009	387 843,0	1,03 (1,01; 1,06)
	0,10<D≤0,15	8 781	6 382	128 607,0	1,01 (0,98; 1,04)
	0,15<D<1,5	35 515	25 817	520 185,5	1,08 (1,05; 1,10)
Исследование смертности	0<D≤0,05	15 187	410	414 640,0	1,00
	0,05<D≤0,10	28 545	943	753 054,0	1,19 (1,06; 1,34)
	0,10<D≤0,15	9 078	264	246 979,0	1,04 (0,89; 1,20)
	0,15<D<1,5	36 757	1176	999 712,5	1,20 (1,07; 1,35)

Таблица 6

Оценки относительного радиационного риска (RR) заболеваемости БОП для подгруппы ликвидаторов, не имевших и имевших диагнозы ЗНО за весь период наблюдения (1986–2023 гг.)

Estimates of the relative radiation risk (RR) of digestive system diseases incidence for the subcohort of liquidators without and with diagnoses of malignant neoplasms for the entire follow-up period (1986–2023)

Исследованная когорта	Интервал доз (D), Гр	Относительный риск, RR	Нижняя граница 95 % ДИ	Верхняя граница 95 % ДИ
Подгруппа с отсутствием диагнозов ЗНО	0<D≤0,05	1,00	1,00	1,00
	0,05<D≤0,10	1,04	1,01	1,07
	0,10<D≤0,15	1,00	0,97	1,03
	0,15<D<1,5	1,07	1,04	1,10
Подгруппа с диагнозами ЗНО	0<D≤0,05	1,00	1	1
	0,05<D≤0,10	1,00	0,939	1,066
	0,10<D≤0,15	1,08	0,997	1,166
	0,15<D<1,5	1,11	1,041	1,174

диагнозов ЗНО пороговые значения выше, чем для ликвидаторов с диагнозами ЗНО.

Представленное в данной статье исследование является сигнальным и ставит некоторые общие вопросы радиационной эпидемиологии неонкологических болезней. В частности, дополнительного исследования требует тот факт, что максимальный радиационный риск среди всех диагнозов БОП как для заболеваемости, так и для смертности наблюдался (табл. 1 и 2) для болезней

печени (K70–K76). Согласно существующим представлениям МКРЗ [2], эти риски не должны быть высокими, т.к. печень относят к органам, в которых функциональные субъединицы (ФСУ) расположены параллельно и могут поддерживать инактивацию многих ФСУ без клинических признаков повреждения из-за значительной резервной ёмкости и компенсации оставшимися ФСУ.

Следующий вопрос, требующий прояснения, – это влияние внутреннего облучения на развитие БОП у ликвидаторов. Сочетание внешнего и внутреннего ионизирующего облучения является особенностью воздействия радиационного фактора на организм человека при аварии на Чернобыльской АЭС [18]. Органы пищеварения подвергаются воздействию ионизирующего излучения как при внешнем, так и при внутреннем облучении. Слаборастворимые, не всасывающиеся радионуклиды, которые транзитом проходят по желудочно-кишечному тракту или на определённое время фиксируются на слизистой оболочке кишечника, оказывают воздействие не только на поверхностный эпителий, но и на более глубокие его структуры стенки и близлежащие ткани. При этом инкорпорированные радионуклиды в соседних тканях (кости, мышцы, печень) длительно воздействуют на органы пищеварительной системы [18].

По данным работы [19], в первые дни после аварии на ЧАЭС основным этиологическим фактором повреждения явилось внешнее облучение, но в последующее время всё большее значение стало принадлежать фактору внутреннего облучения за счёт поступления радионуклидов в организм с продуктами питания и вдыхаемым воздухом. В группе пациентов с эрозивными процессами в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдалась чёткая связь заболевания с длительностью пребывания в зоне Чернобыльской АЭС и, по-видимому, полученной дозой облучения. Зинченко В.А. и Киндзельский Л.П. [19], выполнившие прижизненное гисторадиографическое исследование по выявлению инкорпорированных радионуклидов у ряда больных с эрозиями слизистой желудка, находившихся в зоне ЧАЭС, обнаружили в этих местах слизистой и подслизистой оболочки радионуклиды в значительной концентрации. Это позволяет сделать вывод о том, что высокий процент эрозивных процессов, возникших у людей в период пребывания на Чернобыльской АЭС, возможно, связан с концентрацией инкорпорированных радионуклидов в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Была установлена связь начала заболевания или обострения гастритов, язвенной болезни и эзофагитов от длительности пребывания в зоне Чернобыльской АЭС.

В идеальном случае, для выяснения механизмов тканевых реакций в органах пищеварения, в выделенной части данной когорты ликвидаторов можно было бы провести дополнительные скрининговые эндоскопические или гистологические исследования. Известно, что в ближайший период после воздействия ионизирующего излучения (1986–1990 гг.) наряду с изменением воспалительного характера развивались нарушения в системе нейрогуморальной регуляции деятельности органов пищеварения. По результатам эндоскопического исследования [20] пищевода, желудка, двенадцатиперстной и тощей кишки у больших континентов лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения (более 6,5 тыс. эндоскопий у участников ликвидации аварии, штатных сотрудников Чернобыльской АЭС, жителей контролируемых районов), выявлялись прогрессирующие изменения слизистой оболочки атрофического и гиперпластического характера, что подтверждается гистологическими и ультраструктурными исследованиями

ми биоптатов. При этом структурные изменения сочетались с нарушениями регуляции моторной и секреторной функции желудка. Исследование базальной желудочной секреции у лиц как с гастродуоденитами и язвенной болезнью пилородуоденальной зоны, так и с хроническим гастритом выявило постоянный тип секреции (так называемый синдром раздражённого желудка), что указывает на нарушения нейрогуморальной регуляции секреторного процесса.

В более отдалённый период (3–6 лет) в органах пищеварения формируются чёткие нозологические формы патологии. Этот период характеризуется развитием атрофических и язвенно-эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [18]. В совместном исследовании ЦНИИ гастроэнтерологии и МОНИКИ [21] при плановом обследовании участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, работавших в Чернобыле в 1986 и 1987 гг., в 75 % случаев гистологически выявлены поверхностный гастрит и дуоденит с множеством очень мелких эрозий.

Таким образом, изучение факторов внутреннего облучения в зоне работы ликвидаторов и детализация диагнозов по органам пищеварения в группах высокого радиационного риска ликвидаторов по БОП с помощью эндоскопических или гистологических исследований могло бы стать надёжной отправной точкой для выяснения характера и механизмов тканевых реакций в этих органах.

Выводы

1. В когорте российских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период 1986–2023 гг. идентифицированы ЛБП модели радиационных рисков заболеваемости БОП и смертности от БОП (трёхзначные рубрики МКБ-10 K00–K93). Средняя по всей когорте оценка коэффициента избыточного относительного риска заболеваемости $ERR/Гр=0,33$, а для смертности $ERR/Гр=0,81$, что количественно сравнимо с полученными ранее оценками $ERR/Гр=0,62$ для заболеваемости и $ERR/Гр=0,74$ для смертности от солидных ЗНО в этой же когорте.
2. Впервые исследованы радиационные риски заболеваемости БОП и смертности от БОП с учётом состояния здоровья ликвидаторов, т.е. с учётом выявленных у них болезней из других 16 трёхзначных рубрик МКБ-10 [11, 12].
3. Из всех исследованных сопутствующих БОП заболеваний только среди ликвидаторов с диагнозами ЗНО радиационный риск заболеваемости БОП статистически значимо ($p=0,03$) увеличивается почти в два раза по сравнению со средним значением по всей когорте, от значения $ERR/Гр=0,33$ до значения $ERR/Гр=0,64$.
4. Радиационные риски смертности от БОП не зависят от сопутствующих им заболеваний.
5. Практический дозовый порог для отдалённой смертности ликвидаторов от БОП, оценённый по ЛБП модели, находится в диапазоне 0,160–0,860 Гр, со средним значением 0,280 Гр. Это в 20 раз меньше дозового порога в 6 Гр, принятого МКРЗ [2] для ранней смертности от БОП (до 10 дней после облучения). Аналогичные оценки дозовых порогов для заболеваемости БОП, с учётом 95 % ДИ, находятся в диапазоне 0,006–0,042 Гр.
6. Непараметрические оценки относительных радиационных рисков (RR) подтверждают корректность ЛБП моделей радиационного риска БОП. В диапазоне малых и средних доз (до 1,5 Гр) ради-

ационно-индуцированные БОП имеют существенные свойства отдалённых стохастических эффектов и укладываются в ЛБП модель риска. Дальнейшее накопление данных в системе НРЭР позволит исследовать характе-

ристики БОП, свойственные поздним тканевым реакциям (прогрессирующее течение болезней, увеличение их тяжести с дозой и зависимость от здоровья организма в целом).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Пер. с англ. / Под общей ред. М.Ф.Киселёва и Н.К.Шандалы. М.: Алана, 2009. 312 с. Электронный ресурс: http://www.icrp.org/docs/P103_Russian.pdf
2. International Commission on Radiological Protection. Statement on Tissue Reactions. ICRP ref 4825-3093-1464. Approved by the Commission on April 21, 2011. URL: <https://www.icrp.org/docs/2011%20Seoul.pdf>.
3. Труды МКРЗ, Публикация 118. Отчёт МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдалённым эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты / Под ред. А.В.Аклеева, М.Ф.Киселева. Челябинск: Книга, 2012. 384 с. Электронный ресурс: https://www.icrp.org/docs/P118_Russian.pdf.
4. Little M.P., Azizova T.V., Richardson D.B., Tapio S., Bernier M.O., Kreuzer M., Cucinotta F.A., Bazyka D., Chumak V., Ivanov V.K., Veiga L.H. S., Livinski A., Abalo K., Zablotska L.B., Einstein A.J., Hamada N. Ionising Radiation and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis // *BMJ*. 2023. No.380. P. e072924. doi: 10.1136/bmj-2022-072924.
5. Иванов В.К., Максютков М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Власов О.К., Чекин С.Ю., Горский А.И., Корело А.М., Шукина Н.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. 35-летний опыт функционирования НРЭР как государственной информационной системы мониторинга радиологических последствий чернобыльской катастрофы // *Радиация и риск*. 2021. Т.30. №1. С. 7–39.
6. Пшкеевич В.А., Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максютков М.А., Матяш В.А., Шукина Н.В. Дозиметрические данные Российского государственного медико-дозиметрического регистра для ликвидаторов // *Радиация и риск*. 1995. Специальный выпуск 2. С. 3–44.
7. Ivanov V.K., Maksoutov M.A., Chekin S.Yu., Kruglova Z.G., Petrov A.V., Tsyb A.F. Radiation-Epidemiological Analysis of Incidence of Non-Cancer Diseases among the Chernobyl Liquidators // *Health Phys.* 2000. V.78. No.5. P. 495–501. doi: 10.1097/00004032-200005000-00005.
8. Ivanov V.K., Maksoutov M.A., Chekin S.Yu., Petrov A.V., Biryukov A.P., Matyash V.A., Tsyb A.F., Manton K.G., Kravchenko J.S. The Risk of Radiation-Induced Cerebrovascular Disease in Chernobyl Emergency Workers // *Health Phys.* 2006. V.90. No.3. P. 199–207. doi: 10.1097/01.HP.0000175835.31663.ea.
9. Радиационная эпидемиология болезней системы кровообращения человека после радиационных аварий / Под ред. В.К.Иванова. Обнинск: Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба, 2016. 168 с.
10. Чекин С.Ю., Максютков М.А., Кащеев В.В., Карпенко С.В., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Лашкова О.Е. Оценка радиационных рисков неонкологических заболеваний среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиация и риск*. 2021. Т.30. №1. С. 78–93.
11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т.1 (Ч.1). Женева: ВОЗ, 1995. 698 с.
12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т.1 (Ч.2). Женева: ВОЗ, 1995. 633 с.
13. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases // *Radiat. Res.* 2012. V.177. No.3. P. 229–243. doi: 10.1667/rr2629.1.
14. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. Volume II. The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publication No 82. Lyon: IARC, 1987. 406 p.
15. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993. 330 p.
16. Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максютков М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Глебова С.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиация и риск*. 2021. Т.30. №1. С. 58–77.
17. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). Электронный ресурс: <https://www.fedstat.ru/indicator/3129>.
18. Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г.Барьяхтар. Киев: Наукова думка, 1995. С. 468–469.
19. Логинов А.С., Передерий В.Г., Бычкова В.Г., Фомина А.А., Трач Е.Н. Некоторые особенности морфологических изменений пищеварительного канала, клинического течения заболеваний органов пищеварения и иммунного статуса у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС // *Терапевтический архив*. 1995. Т.67. №2. С. 44–47.
20. Бебешко В.Г., Коваленко А.Н., Чулак А.А., Бруслова Е.М., Клименко В.И., Якименко Д.М., Сушко В.А. Клинические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС на этапе 1986–1990 гг. (Основные направления научных исследований) // *Вестник Академии медицинских наук СССР*. 1991. №11. С. 14–18.
21. Логинов А.С., Потапова В.Б., Любченко П.Н., Дубинина Е.Б., Ульянова В.В. Особенности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Терапевтический архив*. 1995. Т. 67. №12. С. 39–43.

REFERENCES

1. *Publikatsiya 103 Mezhdunarodnoy Komissii po Radiatsionnoy Zashchite (MKRZ)* = Publication 103 of the International Commission on Radiological Protection (ICRP). Ed. M.F.Kiselev, N.K.Shandala. Moscow, Alana Publ., 2009. 312 p. URL: http://www.icrp.org/docs/P103_Russian.pdf (In Russ.).
2. International Commission on Radiological Protection. Statement on Tissue Reactions. ICRP ref 4825-3093-1464. Approved by the Commission on April 21, 2011. URL: <https://www.icrp.org/docs/2011%20Seoul.pdf>.
3. *Trudy MKRZ, Publikatsiya 118. Otchet MKRZ po Tkaneyvm Reaktsiyam, Rannim i Otdalonnym Effektam v Normal'nykh Tkanyakh i Organakh – Porogovyye Dozy dlya Tkaneyvkh Reaktsiy v Kontekste Radiatsionnoy Zashchity* = Proceedings of the ICRP, Publication 118. ICRP Report on Tissue Reactions and Early and Late Effects in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in the Context of Radiation Protection. Ed. A.V.Akleyev, M.F.Kiselev. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2012. 384 p. URL: https://www.icrp.org/docs/P118_Russian.pdf (In Russ.).
4. Little M.P., Azizova T.V., Richardson D.B., Tapio S., Bernier M.O., Kreuzer M., Cucinotta F.A., Bazyka D., Chumak V., Ivanov V.K., Veiga L.H. S., Livinski A., Abalo K., Zablotska L.B., Einstein A.J., Hamada N. Ionising Radiation and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2023;380:e072924. doi: 10.1136/bmj-2022-072924.
5. Ivanov V.K., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina Ye.V., Vlasov O.K., Chekin S.Yu., Gorskiy A.I., Korelo A.M., Shchukina N.V., Zelenskaya N.S., Lashkova O.Ye., Ivanov S.A., Kaprin A.D. 35-year Experience of Functioning of the NRER as a State Information System for Monitoring the Ra-

- biological Consequences of the Chernobyl Disaster. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2021;30;1:7–39 (In Russ.).
6. Pitkevich V.A., Ivanov V.K., Tsyb A.F., Maksyutov M.A., Matyash V.A., Shchukina N.V. Dosimetric Data of the Russian State Medical-Dosimetric Registry for Liquidators. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 1995. Special Issue 2. P. 3-44 (In Russ.).
 7. Ivanov V.K., Maksyutov M.A., Chekin S.Yu., Kruglova Z.G., Petrov A.V., Tsyb A.F. Radiation-Epidemiological Analysis of Incidence of Non-Cancer Diseases among the Chernobyl Liquidators. *Health Phys.* 2000;78;5:495–501. doi: 10.1097/00004032-200005000-00005.
 8. Ivanov V.K., Maksyutov M.A., Chekin S.Yu., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Matyash V.A., Tsyb A.F., Manton K.G., Kravchenko J.S. The Risk of Radiation-Induced Cerebrovascular Disease in Chernobyl Emergency Workers. *Health Phys.* 2006;90;3:199–207. doi: 10.1097/01.HP.0000175835.31663.ca.
 9. *Radiatsionnaya Epidemiologiya Bolezney Sistemy Krovoo-brashcheniya Cheloveka Posle Radiatsionnykh Avariyy = Radiation Epidemiology of Diseases of the Human Circulatory System after Radiation Accidents*. Ed. V.K. Ivanov. Obninsk, Meditsinskiy Radiologicheskiy Nauchnyy Tsentr Imeni A.F. Tsyba Publ., 2016. 168 p. (In Russ.).
 10. Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Kashcheyev V.V., Karpenko S.V., Tumanov K.A., Kochergina Ye.V., Zelenskaya N.S., Lashkova O.Ye. Assessment of Radiation Risks of Non-Onco-logical Diseases among Russian Participants in the Liquidation of the Consequences of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2021;30;1:78–93 (In Russ.).
 11. *Mezhdunarodnaya Statisticheskaya Klassifikatsiya Bolezney i Problem, Svyazannykh so Zdorov'yem, 10-y Peresmotr (МКБ-10) = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)*. Vol. 1 (Part 1). Geneva, WHO Publ., 1995. 698 p. (In Russ.).
 12. *Mezhdunarodnaya Statisticheskaya Klassifikatsiya Bolezney i Problem, Svyazannykh so Zdorov'yem, 10-y Peresmotr (МКБ-10) = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)*. Vol.1 (Part 2). Geneva, WHO, 1995. 633 p. (In Russ.).
 13. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950-2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiat. Res.* 2012;177;3:229-243. doi: 10.1667/rr2629.1.
 14. Breslow N.E., Day N.E. *Statistical Methods in Cancer Research. Volume II. The Design and Analysis of Cohort Studies*. IARC Scientific Publication No 82. Lyon, IARC, 1987. 406 p.
 15. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. *EPICURE User's Guide*. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993. 330 p.
 16. Kashcheyev V.V., Chekin S.YU., Karpenko S.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina Ye.V., Glebova S.Ye., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Assessment of Radiation Risks of Malignant Neoplasms among Russian Participants in the Liquidation of the Consequences of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2021;30;1:58–77 (In Russ.).
 17. *Yedinaya Mezhhvedomstvennaya Informatsionno-Statisticheskaya Sistema (YEMISS) = Unified Interdepartmental Information and Statistical System (EMISS)* (In Russ.). URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/3129>
 18. *Chernobyl'skaya Katastrofa = Chernobyl Disaster*. Ed. V.G.Bar'yakhtar. Kyiv, Naukova Dumka Publ., 1995. P. 468–469 (In Russ.).
 19. Loginov A.S., Perederiy V.G., Bychkova V.G., Fomina A.A., Trach Ye.N. Some Features of Morphological Changes in the Digestive Tract, Clinical Course of Diseases of the Digestive Organs and Immune Status in Individuals Exposed to Radiation as a Result of the Chernobyl Accident. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 1995;67;2:44–47 (In Russ.).
 20. Bebesheko V.G., Kovalenko A.N., Chumak A.A., Bruslova Ye.M., Klimenko V.I., Yakimenko D.M., Sushko V.A. Clinical Aspects of the Consequences of the Chernobyl Accident at the Stage of 1986-1990 (Main Directions of Scientific Research). *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR = Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences*. 1991;11:14-18 (In Russ.).
 21. Loginov A.S., Potapova V.B., Lyubchenko P.N., Dubinina Ye.B., Ul'yanova V.V. Features of the Gastric and Duodenal Mucosa in Participants in the Liquidation of the Consequences of the Chernobyl Accident. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 1995;67;12:39-43 (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: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

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: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.

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 2. БАЗА ДАННЫХ ПО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМ И ИНЫМ ЭФФЕКТАМ У ШАХТЕРОВ УРАНОВЫХ РУДНИКОВ

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

Контактное лицо: Алексей Николаевич Котеров, e-mail: govovilga@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 и шахтеров урановых рудников (U miners). В Сообщении 1 были изложены вводные вопросы теории баз данных, а также регистров, и приведена информация по базе данных для работников ядерной индустрии. Представленное Сообщение 2 посвящено базе данных для U miners.

Целью создания базы данных для U miners являлось формирование доступного для реферативного и полнотекстового поиска депо опубликованных данных по темам, актуальным для проведения научных 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 воздействий на шахтеров как таковых и, конкретно, на U miners.

База данных для U miners едина применительно к отечественным и зарубежным исследованиям; вклад отечественных публикаций (вместе с отчетами и малодоступными работами) составляет 11 %. 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 77 % источников (всего в базе 1009 источников на начало февраля 2025 г.). Среди 23 стран, работы из которых составили базу, наибольший вклад внесли США, Чехия, Канада, Россия, Германия и Франция.

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.

Разработанная база данных не имеет аналогов ни среди отраслевых баз данных/регистров для U miners различных стран, ни среди библиографических и поисковых систем. Через PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, INIS МАГАТЭ, Web of Science, eLibrary и даже через Google обнаруживалось либо в разы меньше источников на тему, либо – намного меньшее число публикаций в полных оригиналах, чем в предлагаемой базе данных. Глубина поиска работ по эффектам и показателям у U miners в мировых системах значительно уступает разработанной базе данных (1940–1950-е гг. против 1920–1930-х гг.).

Сделан вывод, что представленная база данных для U miners уникальна для научной экспертизы в рамках ФМБА России и других учреждений здравоохранения, и полной замены как научно-справочное и экспертное депо источников не имеет.

Ключевые слова: библиографическая база данных, шахтеры урановых рудников, 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 2. База данных по медико-биологическим и иным эффектам у шахтеров урановых рудников // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 66–77. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-66-77

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 2. Database on Health and Other Effects in Uranium Miners

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

Contact person: Alexey N. Koterov, e-mail: govovilga@inbox.ru

ABSTRACT

The presented review of three reports is devoted to bibliographic databases on medical-biological and other effects and indexes in nuclear workers and uranium miners (U miners), developed within the framework of the research theme of the Federal Medical and Biological Agency of Russia and registered with the state in Rospatent. Report 1 outlined introductory issues of the theory of databases, as well as registers, and provided information on the database for nuclear workers. The presented Report 2 is devoted to the database for U miners.

The purpose of creating the database for U miners was to form an accessible for abstract and full-text search repository of published data on topics relevant for conducting research examinations in the system of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, in other healthcare institutions dealing with the radiation factor, and, more broadly, for conducting fundamental and applied research in the field of effects on miners as such and, specifically, on U miners.

The database for U miners is uniform in relation to Russian and foreign research; the contribution of Russian/USSR publications (together with reports and hard-to-reach works) is 11%. The structural form of information is a catalog that includes primary (main) units of informa-

tion 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 77 % of sources (there are 1009 sources in the database in total as of the beginning of February 2025). Among the 23 countries whose works made up the database, the largest contribution was made by the USA, the Czech Republic, Canada, Russia/USSR, Germany and France.

Visual and/or software search of material in the database is supposed to be carried out both through the information titles of catalogs, including research themes 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.

The developed database has no analogues among industry databases/registers for U miners in various countries, nor among bibliographic and search systems. Through PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, INIS IAEA, Web of Science, eLibrary and even through Google, either several times fewer sources on the theme were found, or a much smaller number of publications in full originals than in the proposed database. The depth of the search for works on the effects and indexes for U miners in world search systems is significantly inferior to the developed database (1940–1950s versus 1920–1930s).

It is concluded that the presented database on U miners is unique for examination within the framework of the Federal Medical and Biological Agency of Russia and other healthcare institutions, and has no complete replacement as a scientific reference and expert depot of sources.

Keywords: *bibliographic database, uranium miners, 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 2. Database on Health and Other Effects in Uranium Miners. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):66–77. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-66-77

1. Введение

Важность добычи урана, который используется в ядерных и исследовательских реакторах, при создании ядерного оружия [1] (в США [1] и в СССР [2] – с 1943 г.), а обедненный – и в различных сплавах [1], не может вызывать сомнений. В связи с этим, значительную актуальность приобрели исследования медико-биологических и иных эффектов у контингентов, как добывающих урановую руду (шахтеры – далее ‘U miners’), так и осуществляющих дальнейшее ее измельчение и процессинг (работники ядерной индустрии: ‘nuclear workers’ – далее NW).

Хотя U miners нередко не дифференцируют от прочих NW, имеющих дело с ураном и иными трансурановыми элементами (к примеру, в США поддерживается единый регистр [3]; см. также в таблице ниже), на деле первый контингент имеет кардинальные, специфические отличия, связанные с воздействием продуктов распада радона и иных факторов работы в шахтах [4]. Поэтому создание баз данных и регистров для U miners и NW все же целесообразно осуществлять раздельно.

В Сообщении 1 [5] представленного обзора, помимо общей, вводной информации в теорию баз данных и регистров, были изложены принципы формирования, поиска источников и характеристики разработанной и зарегистрированной в Роспатенте базы данных (библиографической базы источников) по эффектам у NW 35 стран, включая измельчение и процессинг урановой руды. Первоначально указанная база включала и исследования для U miners, но в 2024 г. последние, по названным выше причинам, были выделены в качестве отдельной базы, которая поддерживается независимо.

База данных для NW, подразделяемая на две отдельных суббазы (информация для отечественных и зарубежных работников), насчитывала на январь 2025 г. 4223 источника, которые были представлены полными оригиналами (PDF, HTML) на 91 и 88 % соответственно. Применительно к теме эффектов у NW объем базы и, главное, ее представленность полными оригиналами, абсолютно превосходит все известные библиографические базы и то, что может быть найдено через поисковые системы (PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, ISRCTN, Web of Science, INIS МАГАТЭ и даже через Google). Как будет видно ниже, для базы данных по эффектам у U miners наблюдается практически такая же картина, что делает обе базы уникальными и не имеющими не только прототипов, но даже близких аналогов.

Подробно изложенное в Сообщении 1 применение библиографических баз по эффектам у NW и у U miners заключается в формировании доступного для реферативного и полнотекстового поиска депо опубликованных данных по темам, актуальным для проведения научных экспертиз НИР в системе ФМБА России. А также – в других учреждениях здравоохранения, имеющих дело с лучевым фактором, и, шире, для проведения фундаментальных и прикладных исследований в области профессиональных воздействий [5].

Целью Сообщения 2 является рассмотрение принципов формирования, поиска источников и характеристик базы данных по медико-биологическим и иным (социальным и пр.) эффектам у U miners. Дополнительно представлены некоторые исторические, хронологические и другие исследования для названного контингента на основе сформированной базы.

2. Способы поиска источников для базы данных по эффектам и показателям у U miners

Как и в случае базы для NW [5], поиск источников по исследованиям U miners осуществлялся через системы PubMed, INIS (МАГАТЭ – IAEA), Cochrane Library¹, EMBASE (модуль free для поиска), CINAHL, 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).

В отличие от специфического и используемого с 1956 г. [5] термина “Nuclear workers”, термин “Uranium miners”, впервые встречающийся в документе 1941 г. [6], точно идентифицирует нужные источники не для всех баз. Так, поиск на указанный термин в одной из основных библиографических баз по «ядерным эффектам» (не только медико-биологическим, но и физическим и пр.), в базе МАГАТЭ INIS, неспецифически выдает работы и по минералогии (рис. 1).

В связи с этим, для поиска в INIS использовалась менее специфичная конструкция [“Uranium workers” + mines]. Результатом была значительная выборка иско-

¹ В Cochrane Library (подробности об этой мировой библиотеке см. в [5]) при поиске на “Uranium miners” (двойные кавычки для поисковых систем – единая конструкция) была обнаружена всего одна статья, не имеющая отношения к теме, а на “Uranium workers” – 0 статей.

The screenshot shows the IAEA INIS website interface. At the top, there is a navigation bar with 'IAEA NUCLEUS', 'Sign In', 'Help', and 'English'. Below this is a banner for 'IAEA | 50+ years of INIS International Nuclear Information System'. The main search area includes a search bar with the query 'uranium miners' and a 'Search' button. To the left, there are filters for 'Primary Subject', 'Subject Area', and 'Record Type'. The search results are displayed in a list format, showing three entries:

- Uranium mineralizations in Niger** (PDF): Duchemin, Ch.; Gerbeaud, O.; James, O.; Le Goux, F.; Pouradier, A.; Salabert, J.; Wagani, I.; Breton, G.; Feybesse, J.L.; Parize, O.; Wattinne, A.; Flotte, N.; Brouand, M. Societe Geologique de France, 75 - Paris (France) 2009.
- Biogeochemistry of uranium minerals** (META): Taylor, G.H. Biogeochemical cycling of mineral-forming elements 1979.
- Uranium mineralization in Slovakia** (META): Rojkovic, I. Comenius University, Bratislava (Slovakia). Funding organisation: Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Bratislava (Slovakia) 1997.

Рис. 1. Результаты поиска источников на специфичный и точный термин “Uranium miners” через библиографическую базу МАГАТЭ INIS (на декабрь 2024 г.). Видно, что большинство публикаций не имеет отношения к теме

Fig. 1. Results of searching for sources for the specific and precise term “Uranium miners” through the IAEA INIS bibliographic database (as of December 2024). It is evident that most publications are not relevant to the theme

мых работ по U miners, но с большим добавлением исследований NW, имеющих дело с ураном (рис. 2).

Анализ найденных через INIS уместных исследований позволил включить некоторые из них как в базу по U miners, так и в базу по NW. Вошли также все источники, выявленные через PubMed (рис. 3).

3. Структура, сущность и наполнение базы данных для U miners

Свидетельство о государственной регистрации базы данных для U miners в Роспатенте [7] отображено на рис. 4.

В отличие от базы данных для NW, которая подразделяется на две суббазы – для отечественных и зарубежных работников [5], база для U miners едина. Действительно, отечественные исследования составляют 51 % от всей базы по NW, в то время как для U miners их вклад насчитывает всего около 7 % от всех источников (а вместе с отчетами и иными публикациями этого же статуса открытости – около 11 %).

Составляющая базу данных структурная форма информации, служащая для исходного анализа, проводимого путем поиска по тегам визуально и через СУБД (Средства управления базой данных), – это каталог, включающий первичные (основные) структурные еди-

ницы 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).

Названия каталогов, представляющие собой структурную единицу информации (поля; идентификатор – U miner), выполнены по следующей форме, отражающей суть источника, что делает его доступным для визуального и программного первичного поиска:

Author(et_al)[orname of the organization]_Year(a,b,etc)_Country_U_miner_Theme.

Примеры названий каталогов видны из рис. 5, на котором представлены первый и последний фрагменты базы по эффектам и показателям у U miners.

Из рис. 5 следует, что информация о сути исследования в названиях каталогов выполнена в краткой форме, с привлечением составленного для базы списка аббревиатур (в основном англоязычных). Например, ‘NW_U’ на рис. 5 означает ‘nuclear workers’ (когда исследование охватывает и NW, имеющих дело с ураном, и U miners), ‘mill’ – milling, измельчение руды, ‘process’ – процессинг урана, ‘Rad_Prot’ – Radiation protection, «ПППХО» – Приаргунское производственное горнохимическое объединение и т.д.

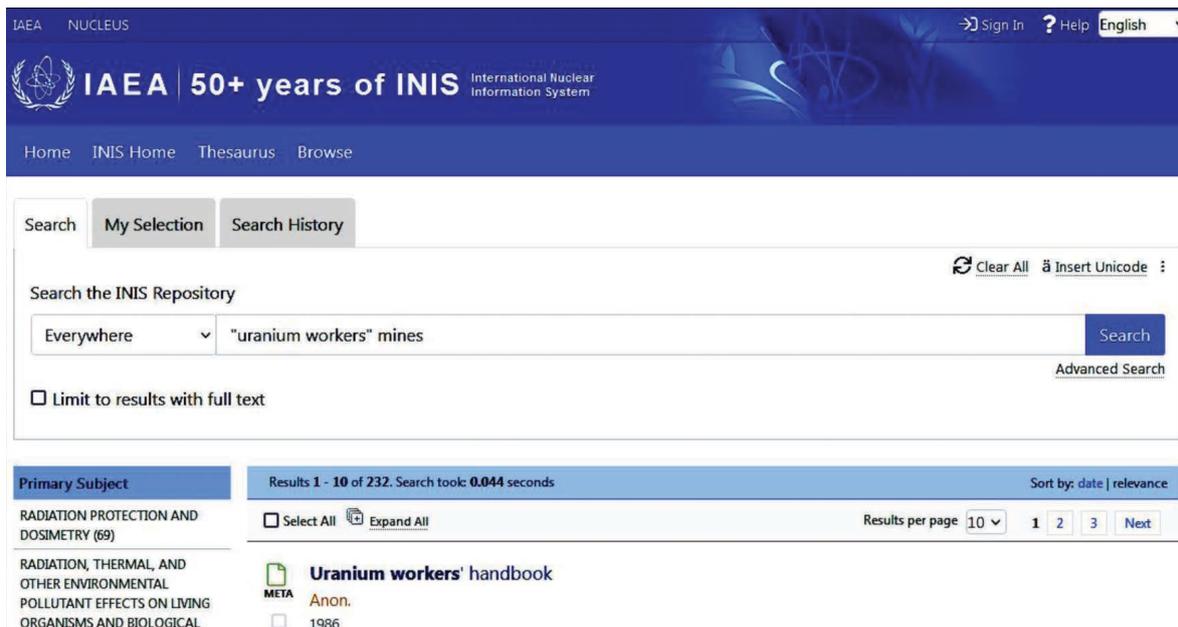


Рис. 2. Результаты поиска источников в базе МАГАТЭ INIS на конструкцию ["Uranium workers" + mines] (на декабрь 2024 г.)
 Fig. 2. Results of the search for sources in the IAEA INIS database for the combination ["Uranium workers" + mines] (as of December 2024)

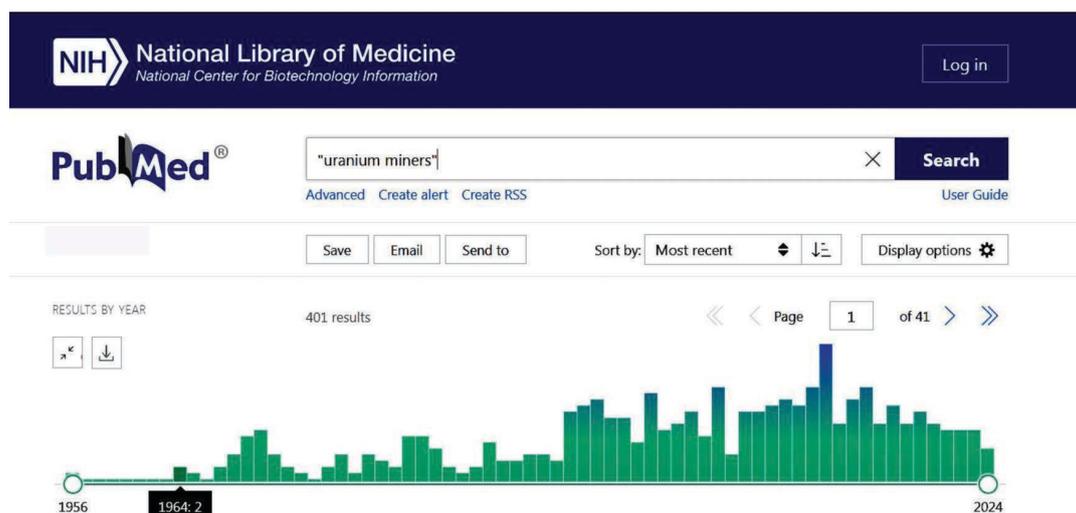


Рис. 3. Результаты поиска источников на специфичный и точный термин "Uranium miners" через PubMed (на декабрь 2024 г.). Видно, что до середины 1960-х гг. работ практически не обнаруживается; MeSH "Uranium miners" или "Uranium workers" в PubMed не представлены
 Fig. 3. Results of searching sources for the specific and precise term "Uranium miners" via PubMed (as of December 2024). It is evident that almost no works are found before the mid-1960s; MeSH "Uranium miners" or "Uranium workers" are not represented in PubMed

Всего на начало февраля 2025 г. база данных для U miners включает 1009 публикаций и документов, причем для 77 % таковых имеются полные оригиналы (почти для всех – PDF, для 13 работ – HTML).

4. Программы поиска и СУБД

Подробно такие данные представлены в Сообщении 1 [5]; здесь приводится только краткая информация.

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. Кроме того, 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.

Единственная цель программ СУБД для базы данных для U miners – 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 какой-либо формы рака; список подобных запросов и тегов, теоретически, можно составить априори), так и информацию «стихийного» типа – которая заведомо не может быть предсказуема и найдена на основе каких-либо априорных ключевых слов (ибо не ясно, какие именно вопросы и темы применительно к U miners могут интересовать при будущей экспертизе).

Исходя из названной цели СУБД решались две задачи:

- а) По проведению оперативного поиска источников на интересующую тему по информационным названиям



Рис. 4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных по эффектам у U miners

Fig. 4. Certificate of state registration of the database on effects on U miners

каталогов. Такой поиск может быть, причем относительно быстро (проверено), проведен даже визуально, что видно из иллюстраций на рис. 5. Возможно также, с учетом включенного в «словарь» базы данных списка аббревиатур (метаданные), использовать 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’. Иными словами, редких программ для первичного поиска материала через СУБД не предусматривается.

б) По проведению *полнотекстового поиска*, то есть по всем текстовым файлам в базе по U miners. Такая функция может выполняться с помощью, вновь, ‘Total Commander’, но особенно эффективно использование программы ‘Archivarius-3000’ (в нашем случае версии 4.21) фирмы ‘Likasoft’. Пример поиска материала через ‘Archivarius-3000’ в суббазе по отечественным NW был представлен в Сообщении 1 [5].

Подводя итог разделу, следует заметить, что основной целью разработчиков баз данных как для NW [5], так и для U miners, было предоставление автономного и доступного, наиболее полного депо каталогов и файлов источников, как идентификационных и реферативных (каталог, DOC), так и собственно оригиналов. Пользователи могут заменять предложенные здесь программы СУБД своими программами и подходами.

5. Абсолютная уникальность базы данных для U miners по полноте источников и/или наличию оригиналов

Аналогичное преимущество имела и база данных для NW [5].

Уникальность по хронологической глубине охвата источников

Наиболее ранний источник в базе по U miners, причем тематический, – от 1927 г.; это статья на немецком F. Behounek [8] (Frantisek Behounek; 1898–1973 гг.; Чехословакия). Оригинал публикации 1927 г. не обнару-

Uranium miners database (1009 sources)

1st fragment

- AAEC_1973a_E272_U_miner_process_symp
- AAEC_1973b_U_miner_bibliography
- Aalen_et_al_2001_USA_U_miner_radon_smoke_lung_cancer_model
- Abbatt_Newcombe_1981_USA_NW_U_mill_refinery_U_miner_dead
- Abenmacher_et_al_2019_Germany_U_miner_lung_cancer
- Abstract_Program_IAEA_1984_NW_U_etc_U_miner_Epidem_Dose_Rad_Prot
- Abstract_Program_IAEA_1985_NW_U_etc_U_miner_Epidem_Dose_Rad_Prot
- Abstract_Program_IAEA_1987_NW_U_etc_U_miner_Epidem_Dose_Rad_Prot
- Abstract_Program_IAEA_1989_NW_U_etc_U_miner_Epidem_Dose_Rad_Prot
- ACHRE_1995_USA_NW_U_miner_Rad_human_experim_Comission
- ACRP_15_1993_Canada_NW_U_miner_Rad_Prot_Regulation
- ACRP_18_1996_Low_dose_Radbiol_Epidemiol_LNT_Review
- Adamek_et_al_1971_Czech_U_miner_low_dose_radioprot_vitamins
- Adamek_et_al_1972_Czech_U_miner_fungi_protection
- AECB_117_1978_USA_U_miner_regulat_lung_cancer
- AECB_1980_Canada_U_miner_Annual_rept
- AECB_1981a_Canada_NW_U_mill_U_miner_med_care
- AECB_1981b_Canada_NW_U_miner_mill

<...>

55th fragment

- Петрухин_2020_75_лет_уранодоб_Россия
- Попова_и_др_1988_шахтеры_рак_легких
- Сауров_Гнеушева_2004_шахтеры
- Сауров_и_др_2003_шахтеры_U_рак_легкого
- Сауров_Свяховская_1986_шахтеры_легкие_заболев
- Серова_и_др_2016_ППГХО_когорты_дозы_заболевания
- Уйба_и_др_2017а_Росатом_Маяк_ППГХО_и_др_заболеваемость
- Шалаев_Глушинский_1988_шахтеры_U_рак_легкого
- Шалаев_и_др_1986_шахтеры_U_рак_легкого_смерт
- Шалаев_и_др_1990_шахтеры_рак_легкого_смерт_факторы_риска
- Шалаева_Мордберг_2008_U_шахтеры_доза_легкие
- Ярмошенко_и_др_2005_U_шахтеры_модель_риска_рака_легкого

Рис. 5. Первый и последний из 55 фрагментов базы данных для U miners (по «Проводнику» Win). Некоторые каталоги могут включать по несколько источников – письма в редакцию относительно материала публикации, ответы на них авторов и т.п.

Fig. 5. The first and last of the 55 fragments of the U miners database (according to Win Explorer). Some catalogues may include several sources – letters to the editor regarding the publication material, the authors’ responses to them, etc

ScienceDirect EMBASE Journals & Books

Find articles with these terms

"uranium miners"

Advanced search

1,265 results only 9% full originals (PDF) relevance | date

Refine by: Research article

Alteration of genome-wide DNA methylation in non-uranium miners induced by high level radon exposure

Years: Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, October 2023

Pinhua Zhang, Yunyun Wu, ... Jianxiang Liu

Рис. 6. Результаты поиска источников на специфичный и точный термин “Uranium miners” через EMBASE (на декабрь 2024 г.). Только для 9 % таковых в системе доступны полные оригиналы (модуль поиска ‘Open access&open archive’)

Fig. 6. Results of searching sources for the specific and precise term “Uranium miners” via EMBASE (as of December 2024). Only for 9 % of those, full originals are available in the system (search module ‘Open access&open archive’)

живается, но, согласно работе Fabianova E. et al, 1999 [9], она посвящена в том числе увеличению риска рака легкого у U miners Европы (с конца XIX в. уран начали разрабатывать там в виде смолки (настуран) для производства красителей [10]).

Далее в базе представлены два исследования 1930-х гг., причем одно в полном оригинале: Pirchan A., Siki H., 1932 [10] и Peller S., 1939 [11]. Оба они, вновь, посвящены раку легкого у U miners в шахтах Яхимова (Joachimsthal; Чехия).

Подобная хроно-глубина охвата источников не достигается никакими иными научными поисковыми системами: в PubMed первая публикация по исследованию U miners – от 1956 г. (рис. 3), в INIS МАГАТЭ (поиск на общую конструкцию [«U workers” + mines]; см. рис. 2) – от 1970 г. В EMBASE (free) – от 1955 г. [12], в остальных базах (см. к этому перечисление таковых в разделе 2) источники на тему еще более поздние. Более того, даже в самой масштабной и широкой поисковой системе Google Scholar первой работой, найденной на весьма, как отмечалось, общую конструкцию [“U workers” + mines], равно как и на точный термин “Uranium miners”, является уже цитированный документ от 1941 г., изданный правительством США, по диагностике патологий при опасных профессиях (доступен в Google Book). В этой монографии, в разделе о воздействии радиации, имеются единственные упоминания профессий – “Uranium miners” и “Uranium workers” [6].

Выходит так, что документ от 1941 г. [6] включает самое раннее упоминание термина “Uranium miners” (а второе такое упоминание, нам известное, – от 1946 г. [13]).

Однако в представленной здесь библиографической базе данных для U miners самые первые источники, причем *строго на тему*, как сказано, от 1920–1930-х гг.

Что же касается отечественных исследований U miners, то, если не считать монографии по гигиене в урановых шахтах Быховский А.В., 1963 [14], самые первые, достаточно открытые, публикации (почти все – в поздних репринтах) датируются только 1986 г. [15–19]. Однако в доступной в Интернете диссертации А.В. Малащенко от 2006 г. [20] приводится обширный список более ранней литературы, которая, скажем так, «малодоступна». Среди источников, посвященных U miners, насчитываются 13 отчетов на тему (1971–1992), 7 диссертаций (1958–1978) и 22 статьи в известном бюллетене (1962–1988)².

² Эти источники не входят в представленную базу данных по эффектам у U miners.

Таким образом, всего нам известны 111 отечественных публикаций (включая тезисы) по медико-биологическим и иным эффектам у U miners, из которых в базу входят 67. А 111 источников определяют третье место по числу работ в базе среди 23 стран с соответствующими исследованиями (подробнее ниже)³.

Уникальность по полноте оригиналов источников

Число источников в базе по U miner, как указывалось выше, составляет 1009. Насколько это много? И здесь главным является аспект наличия полных оригиналов. Хотя, в отличие от базы для NW, где оригиналы составляют 89 % для суммы двух суббаз (по отечественным и зарубежным публикациям), число оригиналов в базе по U miners меньше – 77 %, тем не менее это недостижимый никакими иными библиографическими базами и мировыми поисковыми системами результат. Действительно, 77 % от 1009 источников в базе составляют 774 публикации. Как видно из рис. 3, поиск через PubMed на “Uranium miners” обеспечивает всего 401 ссылку. Если же осуществлять поиск не на точное сочетание, а просто на два слова (uranium + miner) то получается несколько больше – 560 ссылок, хотя некоторые из них не по теме (например, исследования ‘non-uranium miners’). Таким образом, через PubMed можно найти источников в лучшем случае меньше в 1,8 раза, чем в представленной базе по U miner. Причем в PubMed подавляющая часть из публикаций не находится в свободном доступе в полных оригиналах (а только те, которые открыты самими изданиями).

Про остальные поисковые системы, перечисленные в разделе 2 выше, уже сказано – число обнаруживаемых там источников по теме весьма мало. Исключением для научных библиографических баз является EMBASE – на “Uranium miners” через эту систему обнаруживается 1265 публикаций (рис. 6).

Только для 9 % из 1265 ссылок оказываются доступными полные оригиналы публикаций, что составляет всего 114 источников. Если же осуществлять через

³ Можно подумать, что, в отличие от отечественных источников, зарубежные отчеты и диссертации малодоступны, и потому при определении «третьего места» для отечественных работ имеется субъективный публикационный уклон. Но это не так – очень большое число документов из США и Канады являются отчетами прошлых и даже недавних десятилетий; именно они составляют основную часть доступных в оригиналах публикаций, помещенных в систему INIS МАГАТЭ.

EMBASE поиск, вновь, не на точное соответствие, а на два слова [Uranium + miners], то ссылок находится уже 6738 (на конец января 2025 г.), однако множество из них, как и в случае с INIS МАГАТЭ (см. рис. 1 выше), не по теме, а связаны с минералогией и пр. При этом из 6738 ссылок, многие из которых не имеют отношения к делу, только для 453 источников доступны полные оригиналы публикаций (около 7 %).

Таким образом, европейская система EMBASE (издательство Elsevier), считающаяся более полной, чем американская PubMed (поиск в первой включает источники последней [21]), все равно обеспечивает в 1,71 раза меньше полных работ по теме, чем рассматриваемая здесь база данных⁴.

Остаются самые неспецифические, не полностью научные, но широкие поисковые системы. Через Google на "Uranium miners" обнаруживается почему-то всего 187 ссылок (начало февраля 2025 г.). Через Google Scholar же – около 13700 источников⁵. Последовательный просмотр обнаруженного показал, что, начиная с первых 880 ссылок, имелось большее число не оригиналов, а их цитирования; начиная же с 970 ссылок, цитирование выглядело абсолютным. То есть число теоретически выявляемых даже через Google Scholar источников (среди которых встречались ненаучного плана и вовсе сторонние), по-видимому, не превышает их количество в представленной базе данных для U miners. В то же время, названный выборочный просмотр продемонстрировал, что через Google Scholar, действительно, выявляется определенное количество не вошедших в базу источников, но все они оказывались редкими тезисами дивных конференций и отчетами; ни одна настоящая статья обнаружена не была (конечно, поиск был весьма ограниченный).

Получается так, что указанная поисковая база, все же, действительно обеспечивает дополнительное депо материала по теме, но состоящее из относительно второстепенных публикаций⁶.

⁴ И это в лучшем случае. Как сказано, поиск в EMBASE просто на два слова [uranium + miners] находит также и нетематические ссылки. Хотя здесь использовался поиск в EMBASE без регистрации.

⁵ Созданная Google в 2004 г. научная и учебная поисковая система Google Scholar охватывает все темы и, теоретически, все источники с исходным термином или сочетанием слов. Поэтому, вновь теоретически, эта система должна включать все остальные, если они допускают свободный доступ к ссылкам или их упоминаниям где-то. Таким образом, Google Scholar предоставляет доступ не только к ссылкам, но и к их цитированию. Тем не менее, Google Scholar не рекомендуется как основная база для систематических обзоров и иных синтетических исследований, в связи с нестабильностью результатов поиска от времени (невоспроизводимость), недостаточной точностью его и с иными недостатками. Такой вывод был сделан как в 2008 г., вскоре после зарождения Google Scholar [22], так и в 2020 г. [23]. Но, в связи с широтой поиска и с возможностью нахождения редких ссылок, не индексированных в других базах (что имело место и в наших случаях с поиском самых ранних упоминаний терминов 'nuclear workers' [5] и 'uranium miners' выше), Google Scholar рекомендуется как дополнительная база для поиска [23], в связи с ее наибольшей полнотой [24]. И это – несмотря на отсутствие систематизированных поисковых инструментов, недостаточную воспроизводимость и точность Google Scholar [22, 23].

⁶ В специальном исследовании возможностей поисковых систем [21] указано, что широта охвата Google Scholar, работающей по принципу веб-страниц Интернета, дает, порой, уникальную возможность «набрести» на сайты со свободно доступными искомыми публикациями, в то время как через иные научные поисковые системы или сайты журналов подобная доступность отсутствует ('...in our example, using its Web search option, a free full text of the article could be retrieved from

Наконец, как и для базы по NW [5], дополнительным депо поиска на будущее остаются списки литературы уже вошедших в базу по U miners источников. Скрининг, аналогичный проведенному в [5], то есть по спискам литературы первых пяти и последних пяти по английскому алфавиту статей в базе по U miners (с оригиналами), продемонстрировал, что из 195 ссылок отсутствовали в базе 27, относящиеся к теме (многие оказались на немецком и на чешском языках). Это составляет 14 %, но подсчет достаточно приблизительный, ибо из 195 использованных в просканированных работах ссылок очень многие оказались совсем не имеющими отношения к теме.

Как бы там ни было, списки литературы включенных в базу по U miners работ остаются резервом для дополнительных публикаций будущим исследователям.

Но, аналогично поиску через Google Scholar, выявятся, вероятно, достаточно второстепенные ссылки – статьи не на английском языке, тезисы и национальные отчеты. Основные работы по медико-биологическим и иным эффектам для U miner, по всей видимости, уже вошли в базу.

Уникальность по охвату исследований из разных стран

Как и для NW, для U miners, конечно, имеются и мировые базы данных, и регистры (сведения о теории таковых и об отличиях между ними см. в Сообщении 1 [5]). Но, вновь, практически все подбные депо данных ограничены только национальными рамками (табл.).

Таким образом, имеются внутринациональные базы данных и регистры персонала только из США, Канады, Германии, Чехии, Австралии и России, хотя, как будет видно ниже, в урановых разработках задействованы 23 страны.

Исключением может считаться единая база данных для U miners пяти стран (США, Чехия, Канада, Германия и Франция), которая была сформирована с 2020 г. из соответствующих национальных баз и регистров для выполнения pooled-анализа, названного 'PUMA', по различным эффектам у объединенной когорты [25–29]. Но и эта база данных выполнена по типу регистра и не является библиографической, охватывающей исследования из всех возможных стран. Как то имеет место для представленной здесь базы по медико-биологическим и иным эффектам у U miners.

6. Динамика изменений числа исследований U miners по декадам

Хотя, как уже отмечалось, месторождения урановой смолки начали разрабатывать еще в конце XIX в. [10], лишь в 1920–1930-х гг. смогли установить ассоциацию между раком легкого у U miners и воздействием радона в урановых шахтах [8–11]. В эти и последующее десятилетие были опубликованы только единичные работы на тему, но уже с 1950-х, а особенно – с 1960-х гг., число источников в представленной базе данных прогрессивно увеличивается, подчиняясь статистически значимой зависимости (рис. 7).

Столь крутая зависимость увеличения числа работ демонстрирует непреходящую, ясно, актуальность и урановых разработок, и исследований эффектов у U miners. А также – важность представленной базы данных.

various Web sites, whereas other databases and the journal itself did not offer free access at the moment') [21]. Это дает возможность ссылаться на результаты подобного поиска, тем более, что, как уже отмечалось, конкретика поиска через Google Scholar зависит от времени обращения и недостаточно воспроизводима [21, 22].

Таблица

Основные базы данных и регистры для U miners различных стран
Main databases and registers for NW of different countries

Наименование, контингент и страна / Name, contingent and country	Источник / Source
Databases	
Mine Safety and Health Administration (MSHA) database (underground miners, including U miners); USA	Daniels RD et al. Radiat Prot Dosimetry. 2017;176(3):278–86.
The Colorado Plateau Uranium Miners Cohort database; since 1950s–1960s; The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) has maintained this database; USA	Park RM et al. Am J Ind Med. 2002;42(1):1–10.
Ontario Miners Database Feasibility Study (U miners); Canada	Marrett L, Nahm S. Canadian Nuclear Safety Commission. RSP-0149. Ottawa, 2001. https://nuclearsafety.gc.ca/resources/research/research-and-support-program/research-report-abstracts/reports-issues-2001-2002.cfm (address data 2025/01/27)
Database for the Wismut miners (U miners); Germany	Kreuzer M et al. Health Phys. 2002;83(1):26–34.
German uranium miners autopsy database (WISMUT autopsy repository); Germany	Taegeer D et al. Arch Environ Occup Health. 2011;66(1):34–42.
Uranium mine workers Rozna I database; Czech Republic	Otahal P et al. Radiat Prot Dosimetry. 2014;160(1–3):117–9.
United database for pooled analysis of effects in U miners from USA, Czech Republic, Canada, Germany and France (PUMA)	Kreuzer M. et al. Radiat Environ Biophys. 2024;63(1):7–16 [25]
Registries	
Регистр работников Приаргунского производственного горно-химического объединения; добыча и переработка U руды; Россия (Register of employees of the JSC Priargunsky Production Mining and Chemical Association; mining and processing of U ore; Russia)	Серова АС и др. Вопросы радиационной безопасности 2016(2):72–8. (Serova AS et al. Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Radiation Safety Issues (Ozersk). 2016(2):72–8.)
The United States Transuranium and Uranium Registries; USTUR (formerly (since 1968): The US Transuranium Registry – USTR – as National Plutonium Registry); U nuclear workers and U miners; USA	Tolmachev SY et al. Health Phys. 2019;117(2):211–22.
US Uranium Registry (USUR), operated by the Hanford Environmental Health Foundation; USA	Durakovic A. Croat Med J. 1999;40(1):49–66.
U.S. Uranium Registry Tissue Program (USTR); since 1980; USA	Moore RH, Breitenstein BD, Jr. Health Phys. 1983;44 Suppl 1:373–6.
Office of Navajo Uranium Workers (ONUW) Registry (U mines and mills workers and its families); USA	Dawson SE, Madsen GE. Health Phys. 2011;101(5):618–25.
Uranium Miner Tumor Registry; USA	Saccomanno G. Report No. DOE/ER/60939-3. Washington, DC (United States). 1992. – 4 p.
The National Dose Registry (NDR) of Canada; includes U miners among other irradiated groups; Canada	Navaranjan G et al. J Radiol Prot. 2019;39(1):136–49.
Canadian National Uranium Tissue Registry program (NUTR) and National Uranium Tissue Registry; since 1981; Canada (but no execution data found)	‘The Joint panel on occupational and environmental research for uranium production. Annual report, 1981’. Canada Centre for Mineral and Energy Technology, Energy, Mines and Resources Canada. 1982. P. 9. And: ‘Health Physics Research Abstracts’. No.11. IAEA, Vienna, 1984:78.
The Australian National Radiation Dose Register for uranium mining and milling workers; ANRDR (Дозовый регистр для работников измеления U руды и U miner; ANRDR)	Guilfoyle R, Paul M. In: ‘Materials of 36th Conference of the ARPS’, 16–19 October, 2011. Melbourne. Conference Handbook, 2011: 30–1.
Registry of the employees in the uranium mines of Western Bohemia; Czechoslovakia (now Czech Republic)	Sevc J et al. Health Phys. 1993;64(4):355–69.

7. Масштабы разработок урана по странам не полностью соответствуют числу исследований из этих стран

Относящиеся к «словарю» базы метаданные [5], то есть информационные названия каталогов с источниками, в которых имеется и указатель страны (см. выше рис. 5), позволяют провести соответствующий поиск (здесь – с использованием программы ‘Total Commander’). Результаты представлены на рис. 8.

Итого – 23 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.

Число отечественных исследований (включая, как отмечалось, отчеты и иные малодоступные источники) обеспечивает России/СССР четвертое место, наравне с Германией (точнее, с ГДР, с ее известными рудниками Wismut [25]).

Масштабы добычи урана по странам не совсем совпадают с числом исследований U miners в этих странах. На рис. 9 представлена диаграмма распределения добы-

чи урана с 1945 по 2018 гг. по странам, построенная по данным из ‘Uranium Atlas’ (2020; USA; p. 12).

Если сравнить диаграммы на рис. 8 и 9, то видно, что максимальное число исследований – для U miners из США, Чехии и Канады, в то время как добыча урана распределяется по-иному: Канада, США и Казахстан. Последний представлен в базе единственным исследованием Botbayev D. et al, 2019 [31]. Таджикистан отображен в базе (рис. 8) работой Dustov A., 2013 [32], однако на диаграмме для уровня добычи входит, вероятно, в категорию ‘Other’ (рис. 9). Украина по добыче урана находится в средней позиции среди прочих стран (рис. 9), но ей также соответствует всего один источник Vednaryk O.M. et al, 2004 [33]. Возможно, конечно, что для перечисленных стран бывшего СССР имеются и иные, местные источники, которые не индексированы в базах данных и не обнаруживаются при поиске в Интернете.

Россия/СССР на обеих диаграммах (рис. 8 и 9) находится на одном и том же месте – четвертом.

Интересен вопрос с Великобританией, для которой в базу данных для U miners вошла одна публикация [34] (аббревиатура в названии каталога – ‘UK’). Но в Велико-

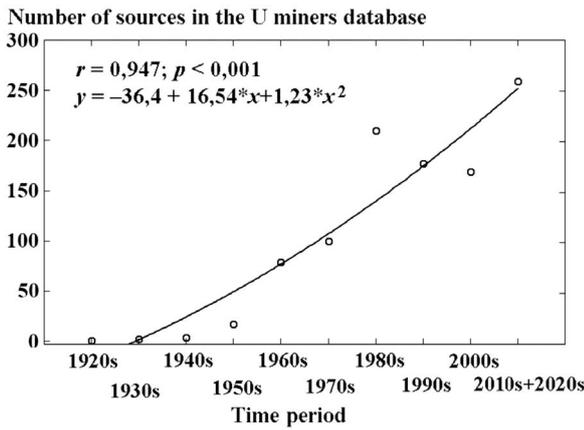


Рис. 7. Прирост числа источников в базе данных по эффектам у U miners в зависимости от декады (декады для формулизации были пронумерованы от 1 до 10). Данные на начало февраля 2025 г. График построен с помощью программы Statistica, ver. 10. Выбор оптимальной функции для формулизации регрессий среди линейной, логарифмической, квадратичной (биномиальной) и экспоненциальной осуществлялся с помощью программы IBM SPSS Statistica, ver. 20 (сленг программы – «подгонка кривых»)

Fig. 7. Increase in the number of sources in the database on effects in U miners depending on the decade (the decades for formulation were numbered from 1 to 10.). Data as of early February 2025. The graph was made using the Statistica program, ver. 10. 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’)

Number of sources

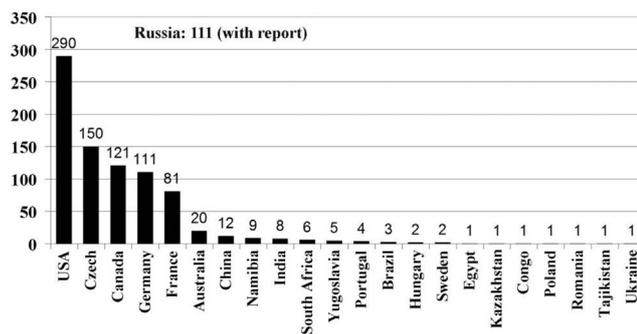


Рис. 8. Распределение числа источников в базе данных по эффектам и показателям у U miners по странам. Здесь и на следующем рисунке – построено с помощью программы Excel

Fig. 8. Distribution of the number of sources in the database by effects and indicators in U miners by country. Here and in the next picture – made using Excel

британии нет разработок урановой руды. И именно об этом и сказано в источнике [34]⁷, являющимся, таким образом, только информационным.

8. Краткий очерк о возможных эффектах у U miners

Рассмотренные в предыдущем разделе данные иллюстрируют одну из возможностей исследования различных аспектов добычи урана и эффектов у U miners на основе разработанной базы данных. Изложение иных возможностей, понятной, не входит в задачу настоящего Сообщения 2. Уместно упомянуть, однако, о масштабах изучения именно и только рака легкого у U miners. Этой теме посвящено 255 зарубежных и 32 отечественные работы, что в сумме составляет 28 % от всей базы ис-

⁷ ‘There are no uranium mines being worked in the United Kingdom but there are considerable numbers of coal and other mines’ [34].

Добыча урана, усл. ед./Uranium mining, conventional units

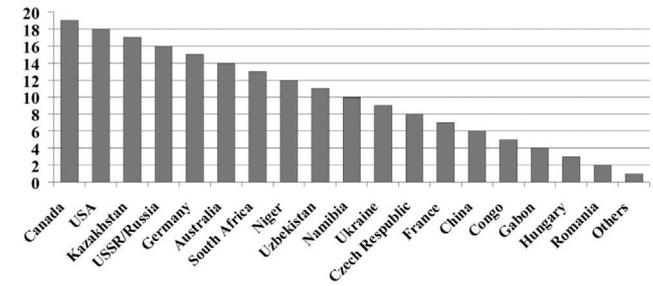


Рис. 9. Иерархия уровня добычи урана по странам суммарно с 1945 по 2018 гг. Построено по данным из [30]. Добыча представлена в условных единицах

Fig. 9. Hierarchy of uranium production levels by country in total from 1945 to 2018. Made using data from [30]. Production is presented in conventional units

точников. Начало было положено еще в 1920-х гг. [8], но углубленное изучение продолжается до сих пор [25–30]. Со стороны такая картина выглядит несколько странной, ибо уже малопонятно, что еще можно извлечь из феномена индукции рака легкого продуктами распада радона.

По данным упоминавшегося выше pooled-анализа для U miners пяти стран (PUMA) [27], у этого контингента сравнительно с населением повышена смертность только от следующих патологий: силикоза, нераковых заболеваний легких, рака легкого (включая трахеи, бронхи и плевру), рака печени (включая желчный пузырь) и рака желудка. Это все.

Однако непреложным остается тот факт, что профессия U miners является одной из наиболее вредных. Несмотря на то, что априори этот контингент должен характеризоваться более высоким уровнем здоровья в связи с самоотбором и отбором при поступлении на работу и в процессе деятельности (отсевание непригодных) [35, 36], «эффект здорового работника» для U miners по смертности как от всех причин, так и от всех раков, – отсутствует [27]. Более того, частота смертности от всех раков у данной группы занятых значимо повышена на 23 % сравнительно с населением, преимущественно за счет рака легкого [27] (см. также наше сравнение частоты смертности для самых вредных профессий в [37]). Ничего подобного не наблюдается для NW различных стран: мета-анализы демонстрируют значительный «Эффект здорового работника» по обоим показателям [35, 37]. Даже у шахтеров угольных шахт, как показал мета-анализ [38], частота смертности от рака в целом оказывается не только не выше, но несколько ниже сравнительно с населением (на 12 %).

Прошло много более столетия со времени начала добычи урановой руды, когда от «болезни горняков» (рак легкого) умирала значительная часть шахтеров. При появлении в серебряных рудниках Богемии богатой урановой жилы в начале XX вв. горняки начинали пророчествовать о будущем обязательном повышении смертности среди них⁸ [10]. Однако если в те периоды без красителей на основе настурана и без уранового стекла вполне можно было обойтись, то в настоящее время без урана человечество обойтись вряд ли сможет.

9. Заключение

Представленный обзор из трех сообщений посвящен истории и методологии создания, характеристикам, осо-

⁸ ‘The miners themselves state that discovery of a rich uranium vein is always followed some years later by a strongly increased mortality among them’ [10].

бенностям 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. Первоначально исследования обоих направлений составляли единую базу, но 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 [4].

В 2024 г. обе базы прошли государственную регистрацию в Роспатенте. В Сообщении 1 [5] была представлена подробная информация по базе данных для NW, а в настоящем Сообщении 2 – для U miners.

Целью создания баз данных по эффектам и показателям у NW и у U miners являлось формирование доступного для реферативного и полнотекстового поиска депо всех возможных опубликованных данных (статьи, документы организаций и пр.) по темам, актуальным для проведения научных 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.

В отличие от базы данных по эффектам у NW, состоящей из двух равновеликих суббаз (для отечественных и зарубежных исследований) [5], база для U miners едина, поскольку вклад источников из России/СССР (вместе с отчетами и т.п.) составляет не более 11 %.

Обе базы данных перманентно пополняются, поэтому окончательное число входящих в них источников можно назвать только на выбранную дату. Так, на начало февраля 2025 г. база для U miners содержала 1009 публикаций и документов, причем для 77 % таковых имелись полные оригиналы (почти для всех – PDF, для 13 работ – HTML). Среди 23 стран, работы которых составили базу, наибольший вклад внесли США, Чехия, Канада, Россия/Германия (обе страны разделяют 4 место) и Франция. Этот порядок не совсем соответствует объемам добычи урана по странам, для которого, согласно [30], распределение первых пяти мест следующее: Канада, США, Казахстан, Россия/СССР и Германия.

Визуальный и/или программный поиск материала в базе можно проводить как через информационные на-

звания каталогов, включающие в том числе темы исследований с использованием списка аббревиатур (метаданные для базы), так и по всем текстам входящих в базу источников с помощью предлагаемых программ.

Разработанная база данных по эффектам и показателям у U miners не имеет аналогов ни среди отраслевых баз данных и регистров для U miners различных стран, ни среди соответствующих библиографических и поисковых систем. При поиске на специфичный и достаточный термин (единую конструкцию – в двойных кавычках) “uranium miners” (или на сочетание [“uranium workers” + mines]) во всех главных мировых базах и поисковых системах (PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, INIS МАГАТЭ, Web of Science, eLibrary и даже через Google) обнаруживалось либо в разы меньше источников на тему, либо – намного меньшее число публикаций и документов в базе данных для U miners недостижимы никакими иными мировыми научными базами и поисковыми системами, включая Google Scholar.

Нет аналогов и применительно к глубине поиска: самые первые источники на тему, выявленные через указанные базы и системы, относятся к 1940-м гг., в то время как в базе данных для U miners первый источник относится к 1927 г., а второй и третий – к 1932 г. и 1939 г.

Среди основных тем исследований эффектов у U miners главными являются работы, посвященные раку легкого; вклад таковых в общую базу источников составляет 28 %.

Таким образом, разработанная база данных для U miners 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 на шахтеров в целом и на U miners в частности.

В Сообщении 3 настоящего обзора запланировано представить пример использования базы данных для NW применительно к экспертизе гипотетической программы НИР по эпидемиологическому исследованию частоты некоего редкого типа рака у данного контингента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. UNSCEAR 2016. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Biological Effects of Selected Internal Emitters-Uranium. United Nations. New York, 2017. P. 361-502.
2. Петрухин Н.П. История уранодобычи. М.: Горнорудный дивизион Госкорпорации «Росатом», 2020. 438 с.
3. Kathren R.L., Tolmachev S.Y. The US Transuranium and Uranium Registries (USTUR): A Five-Decade Follow-up of Plutonium and Uranium Workers // Health Phys. 2019. V.117. No.2. P. 118-132. doi: 10.1097/HP.0000000000000963.
4. 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. doi: 10.1097/01.hp.0000133216.72557.ab.
5. 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.
6. Dublin L.I., Vane R.J. Occupation Hazards and Diagnostic Signs: a Guide to Impairments to be Looked for in Hazardous Occupations. Department of Labor United States of America: Bulletin No. 41. Washington: United States Government Printing Office, 1941. 70 p.
7. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. База данных (база источников) об эффектах лучевых и нелучевых воздействий для шахтеров урановых рудников различных стран мира: Свидетельство о государственной регистрации №2024623706. Опубл. 22.08.2024. Бюллетень №2.
8. Behounek F. Uber Die Verhaltnisse der Radioaktivitaent Uranpecherzbergbaurevvoiner St. Joachimsthaln // Bohmen. Physic Zsch. 1927. Vol.28. P. 333-334.
9. Fabianova E., Szeszenia-Dabrowska N., Kjaerheim K., Boffetta P. Occupational Cancer in Central European Countries // Environ. Health Perspect. 1999. Vol.107. Suppl. 2. P. 279-282. doi: 10.1289/ehp.107-1566282.
10. Pirchan A., Siki H. Cancer of Lung in Miners of Jachymov (Joachimstal). Report of Cases Observed in 1929-1930 // Am. J. Cancer. 1932. Vol.16. No.4. P. 681-722.
11. Peller S. Lung Cancer among Mine Workers in Joachimsthal // Hum. Biol. (Baltimore). 1939. Vol.11. P. 130-143.
12. Commodore A.R., Lipscomb F.E. Military Hygiene in Transition // Public Health. 1955. Vol.68. P. 97-101.
13. Hueper W.C. Industrial Management and Occupational Cancer // J. Am. Med. Assoc. 1946. Vol.131. No.9. P. 738-741. doi: 10.1001/jama.1946.02870260022005.

14. Быховский А.В. Гигиенические вопросы при подземной разработке урановых руд. М., 1963. 332 с.
15. Сауров М.М., Свяховская Н.В. Некоторые методические подходы ретроспективного эпидемиологического изучения профессиональной легочной заболваемости на урановых рудниках (1986 г.) // Избранные материалы «Бюллетень по радиационной медицине». 2016. Т.1. С. 816-824.
16. Гнеушева Г.И., Сауров М.М., Попова М.П., Свяховская Н.В. Эпидемиология рака легкого у горнорабочих железуранового рудника (1986 г.) // Избранные материалы «Бюллетень по радиационной медицине». 2016. Т.1. С. 824-830.
17. Белугина Р.Н. Эпидемиологическое исследование смертности горнорабочих на железурановом руднике (1986 г.) // Избранные материалы «Бюллетень по радиационной медицине». 2016. Т.2. С. 712-717.
18. Шалаев И.Л., Глушинский М.В., Токарев Н.М., Бызов Э.В. Эпидемиологическое исследование смертности от рака легкого горняков уранового рудника (1986 г.) // Избранные материалы «Бюллетень по радиационной медицине». 2016. Т.2. С. 717-724.
19. Малащенко А.В. Эпидемиология рака легких в условиях освоения осадочного месторождения урановой руды // Материалы 2-го Отраслевого симпозиума по гигиене, дозиметрии и профпатологии при добыче и переработке урановой руды. Л., 1986. С. 94-95.
20. Малащенко А.В. Состояние бронхолегочной системы горнорабочих, занятых на разработке и освоении осадочно-глубинного месторождения урановой руды: Дис... докт. мед. наук / ФМБА России. М.: Институт биофизики, 2006. 326 с.
21. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions / Ed. J.P.T.Higgins., T.James, J. Chandler, et al. Chichester: Wiley Blackwell, 2019. 694 p. doi: 10.1002/9781119536604.
22. Falagas M.E., Pitsouni E.I., Malietzis G.A., Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: Strengths and Weaknesses // FASEB J. 2008. Vol.22. No.2. P. 338-342. doi: 10.1096/fj.07-9492LSF.
23. Gusenbauer M., Haddaway N.R. Which Academic Search Systems are Suitable for Systematic Reviews or Meta-Analyses? Evaluating Retrieval Qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other Resources // Res. Synth. Methods. 2020. Vol.11. No.2. P. 181-217. doi: 10.1002/jrsm.1378.
24. Martin-Martin A., Thelwall M., Orduna-Malea E., Lopez-Cozar E.D. Google Scholar, Microsoft Academic, Scopus, Dimensions, Web of Science, and OpenCitations' COCI: a Multidisciplinary Comparison of Coverage Via Citations // Scientometrics. 2021. Vol.126. No.1. P. 871-906. doi: 10.1007/s11192-020-03690-4.
25. Kreuzer M., Sommer M., Deffner V., Bertke S., Demers P.A., Kelly-Reif K., et al. Lifetime Excess Absolute Risk for Lung Cancer Due to Exposure to Radon: Results of the Pooled Uranium Miners Cohort Study PUMA // Radiat. Environ. Biophys. 2024. Vol.63. No.1. P. 7-16. doi:10.1007/s00411-023-01049-w.
26. Rage E., Richardson D.B., Demers P.A., Do M., Fenske N., Kreuzer M., et al. PUMA – Pooled Uranium Miners Analysis: Cohort profile // Occup. Environ. Med. 2020. Vol.77. No.3. P. 194-200. doi:10.1136/oemed-2019-105981.
27. Richardson D.B., Rage E., Demers P.A., Do M.T., DeBono N., Fenske N., et al. Mortality among Uranium Miners in North America and Europe: the Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA) // Int. J. Epidemiol. 2021. Vol.50. No.2. P. 633-643. doi: 10.1093/ije/dyaa195.
28. Kelly-Reif K., Bertke S.J., Rage E., Demers P.A., Fenske N., Deffner V., et al. Radon and Lung Cancer in the Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA): Highly Exposed Early Miners and all Miners // Occup. Environ. Med. 2023. Vol.80. No.7. P. 385-391. doi: 10.1136/oemed-2022-108532.
29. Richardson D.B., Rage E., Demers P.A., Do M.T., Fenske N., Deffner V., et al. Lung Cancer and Radon: Pooled Analysis of Uranium Miners Hired in 1960 or Later // Environ. Health Perspect. 2022. Vol.130. No.5. Article:57010. 8 p. doi: 10.1289/EHP10669.
30. Uranium Atlas. Facts and Data about the Raw Material of the Atomic Age / Ed. by C. Biegert, H. Hamm. Minnesota: Switzerland and Honor the Earth, an Indigenous foundation, 2020. 52 p.
31. Botbayev D., Ravegnini G., Sammarini G., Kazymbet P., Cilli E., Serventi P., et al. Absence of Mutations in the Human Interferon Alpha-2b Gene in Workers Chronically Exposed to Ionising Radiation // Arh. Hig. Rada. Toksikol. 2019. Vol.70. No.2. P. 104-108. doi: 10.2478/aiht-2019-70-3202.
32. Dustov A., Mirojov G., Yakubova M., Umarov S., Ishankulova D., Eliasziw M., Brugge D. Uranium Mine Proximity, Immune Function, and Helicobacter Pylori Infection in Tajikistan // J. Toxicol. Environ. Health A. 2013. Vol.76. No.22. P. 1261-1268. doi: 10.1080/15287394.2013.836694.
33. Bednaryk O.M., Filipchenko L.L., Pan'kova A.O., Kryvoshei L.O., Slinchenko M.Z. Clinical and Morphologic Characteristics of Lung Cancer in Miners of Krivoy Rog Iron-Ore Region and of Uranium Mines of Zhovti Vody // Lik Sprava. 2004. No.1. P. 84-87.
34. Duggan M.J., Soilleux P.J., Strong J.C., Howell D.M. The Exposure of United Kingdom Miners to Radon // Br. J. Ind. Med. 1970. V.27. No.2. P. 106-109. doi: 10.1136/oem.27.2.106.
35. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. «Эффект здорового работника» по показателям общей смертности и смертности от злокачественных новообразований у персонала предприятий ядерной и химической индустрии: мета-анализы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68. №4. С. 43-50. doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-4-43-50.
36. 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-анализы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т.69. №5. С. 75-86. doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-5-75-86.
37. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В. Смертность от всех причин и от всех раков для работников ядерной индустрии и шахтеров урановых рудников сравнительно с наиболее вредными/опасными профессиями (синтетическое исследование) // Сб. науч. тр. «Здоровье и окружающая среда». Вып. 34. / Под ред. С.И.Сычика и др. Гомель: Гомельская правда, 2024. С. 59-69.
38. Alif S.M., Sim M.R., Ho C., Glass D.C. Cancer and Mortality in Coal Mine Workers: a Systematic Review and Meta-Analysis // Occup. Environ. Med. 2022. Vol.79. No.5. P. 347-357. doi: 10.1136/oemed-2021-107498.

REFERENCES

1. UNSCEAR 2016. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Biological Effects of Selected Internal Emitters-Uranium. United Nations. New York, 2017. P. 361-502.
2. Petrukhin N.P. *Istoriya Dobychi Urana* = History of Uranium Mining. Moscow, Gornorudnyy Divizion Goskorporatsii Rosatom Publ., 2020. 438 p. (In Russ.).
3. Kathren R.L., Tolmachev S.Y. The US Transuranium and Uranium Registries (USTUR): a Five-Decade Follow-up of Plutonium and Uranium Workers. Health Phys. 2019;117;2:118-132. doi: 10.1097/HP.0000000000000963.
4. 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;5:480-489. doi: 10.1097/01.hp.0000133216.72557.ab.
5. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Bulanova T.M., Bogdanenko N.A. Industry Bibliographic Databases: Prospects for Use in the FMBA of Russia for Scientific Expertise in Decision-Making. Report 1. General Issues and a Database on Medical, Biological and other Effects in Workers in the Nuclear Industry. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70;2:88-106 (In Russ.). doi:10.33266/1024-6177-2025-70-2-88-106.
6. Dublin L.I., Vane R.J. Occupation Hazards and Diagnostic Signs: A Guide to Impairments to be Looked for in Hazardous Occupations. Department of Labor United States of America. Bulletin No. 41. Washington, United States Government Printing Office, 1941. 70 p.
7. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Baza Dannykh (Baza Istochnikov) ob Effektakh Luchevykh i Neluchevykh Vozdeystviy dlya Shakhterov Uranovykh Rudnikov Razlichnykh Stran Mira = Database (Source Database) on the Effects of Radiation and Non-Radiation Exposure for Uranium Miners in Different Countries of the World. Certificate of State Registration 2024623706. Published 08.22.2024. Bulletin No.2 (In Russ.).
8. Behounek F. Uber Die Verhaltnisse der Radioaktivitaent Uranpecherzbergbaurevvoiner St. Joachimsthaikn. Bohmen. Physic Zsch. 1927;28:333-334.
9. Fabianova E., Szeszenia-Dabrowska N., Kjaerheim K., Boffetta P. Occupational Cancer in Central European Countries. Environ. Health Perspect. 1999;107;2:279-282. doi: 10.1289/ehp.107-1566282.

10. Pirchan A., Siki H. Cancer of Lung in Miners of Jachymov (Joachimstal). Report of Cases Observed in 1929-1930. *Am. J. Cancer.* 1932;16:4:681-722.
11. Peller S. Lung Cancer among Mine Workers in Joachimsthal. *Hum. Biol. (Baltimore).* 1939;11:130-143.
12. Commodore A.R., Lipscomb F.E. Military Hygiene in Transition. *Public Health.* 1955;68:97-101.
13. Hueper W.C. Industrial Management and Occupational Cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 1946;131:9:738-741. doi: 10.1001/jama.1946.02870260022005.
14. Bykhovskiy A.V. *Gigiyenicheskiye Voprosy pri Podzemnoy Razrabotke Uranovykh Rud* = Hygienic Issues in Underground Mining of Uranium Ores. Moscow Publ., 1963. 332 p. (In Russ.).
15. Saurov M.M., Svyakhovskaya N.V. Some Methodological Approaches to a Retrospective Epidemiological Study of Occupational Pulmonary Morbidity in Uranium Mines (1986). *Izbrannyye Materialy Byulleten' po Radiatsionnoy Meditsine* = Selected Materials of the Bulletin on Radiation Medicine. 2016;1:816-824 (In Russ.).
16. Gneusheva G.I., Saurov M.M., Popova M.P., Svyakhovskaya N.V. Epidemiology of Lung Cancer in Miners of an Iron-Uranium Mine (1986). *Izbrannyye Materialy Byulleten' po Radiatsionnoy Meditsine* = Selected Materials of the Bulletin on Radiation Medicine. 2016;1:824-830 (In Russ.).
17. Belugina R.N. Epidemiological Study of Mortality among Miners at an Iron-Uranium Mine (1986). *Izbrannyye Materialy Byulleten' po Radiatsionnoy Meditsine* = Selected Materials of the Bulletin on Radiation Medicine. 2016;2:712-717 (In Russ.).
18. Shalayev I.L., Glushinskiy M.V., Tokarev N.M., Byzov E.V. Epidemiological Study of Mortality from Lung Cancer in Uranium Mine Miners (1986). *Izbrannyye Materialy Byulleten' po Radiatsionnoy Meditsine* = Selected Materials of the Bulletin on Radiation Medicine. 2016;2:717-724 (In Russ.).
19. Malashenko A.V. Epidemiology of Lung Cancer in Conditions of Development of Sedimentary Uranium ore Deposit. Proceedings of the 2-go Otrasl'evogo Simpoziuma po Gigiyene, Dozimetrii i Profpatologii pri Dobyche i Pererabotke Uranovoy Rudy = 2nd Industry Symposium on Hygiene, Dosimetry and Occupational Pathology in the Extraction and Processing of Uranium Ore. Leningrad Publ., 1986. P. 94-95 (In Russ.).
20. Malashenko A.V. Sostoyaniye Bronkhologichnoy Sistemy Gornorabochikh, Zanyatykh na Razrabotke i Osvoyenii Osadochno-Glubinnogo Mestorozhdeniya Uranovoy Rudy = The State of the Bronchopulmonary System of Miners Engaged in the Development and Exploration of a Sedimentary-Deep Deposit of Uranium Ore. Doctor's Thesis (Med.) / FMBA Rossii. Moscow, Institut Biofiziki Publ., 2006. 326 p. (In Russ.).
21. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ed. J.P.T.Higgins, T.James, J.Chandler, et al. Chichester, Wiley Blackwell, 2019. 694 p. doi: 10.1002/9781119536604.
22. Falagas M.E., Pitsouni E.I., Malietzis G.A., Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: Strengths and Weaknesses. *FASEB J.* 2008;22:2:338-342. doi: 10.1096/fj.07-9492LSF.
23. Gusenbauer M., Haddaway N.R. Which Academic Search Systems are Suitable for Systematic Reviews or Meta-Analyses? Evaluating Retrieval Qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other Resources. *Res. Synth. Methods.* 2020;11;2:181-217. doi: 10.1002/jrsm.1378.
24. Martin-Martin A., Thelwall M, Orduna-Malea E., Lopez-Cozar E.D. Google Scholar, Microsoft Academic, Scopus, Dimensions, Web of Science, and OpenCitations' COCI: a Multidisciplinary Comparison of Coverage Via Citations. *Scientometrics.* 2021;126;1:871-906. doi: 10.1007/s11192-020-03690-4.
25. Kreuzer M., Sommer M., Deffner V., Bertke S., Demers P.A., Kelly-Reif K., et al. Lifetime Excess Absolute Risk for Lung Cancer Due to Exposure to Radon: Results of the Pooled Uranium Miners Cohort Study PUMA. *Radiat. Environ. Biophys.* 2024;63;1:7-16. doi:10.1007/s00411-023-01049-w.
26. Rage E., Richardson D.B., Demers P.A., Do M., Fenske N., Kreuzer M., et al. PUMA - Pooled Uranium Miners Analysis: Cohort profile. *Occup. Environ. Med.* 2020;77;3:194-200. doi:10.1136/oemed-2019-105981.
27. Richardson D.B., Rage E., Demers P.A., Do M.T., DeBono N., Fenske N., et al. Mortality among Uranium Miners in North America and Europe: the Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA). *Int. J. Epidemiol.* 2021;50;2:633-643. doi: 10.1093/ije/dyaa195.
28. Kelly-Reif K., Bertke S.J., Rage E., Demers P.A., Fenske N., Deffner V., et al. Radon and Lung Cancer in the Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA): Highly Exposed Early Miners and all Miners. *Occup. Environ. Med.* 2023;80;7:385-391. doi: 10.1136/oemed-2022-108532.
29. Richardson D.B., Rage E., Demers P.A., Do M.T., Fenske N., Deffner V., et al. Lung Cancer and Radon: Pooled Analysis of Uranium Miners Hired in 1960 or Later. *Environ. Health Perspect.* 2022;130;5:57010. 8 p. doi: 10.1289/EHP10669.
30. Uranium Atlas. Facts and Data about the Raw Material of the Atomic Age. Ed. by C.Biegert, H.Hamm. Minnesota, Switzerland and Honor the Earth, an Indigenous Foundation, 2020. 52 p.
31. Botbayev D., Ravegnini G., Sammarini G., Kazymbet P., Cilli E., Serventi P., et al. Absence of Mutations in the Human Interferon Alpha-2b Gene in Workers Chronically Exposed to Ionising Radiation. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* 2019;70;2:104-108. doi: 10.2478/aiht-2019-70-3202.
32. Dustov A., Mirojov G., Yakubova M., Umarov S., Ishankulova D., Eliasziw M., Brugge D. Uranium Mine Proximity, Immune Function, and Helicobacter Pylori Infection in Tajikistan. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2013;76;22:1261-1268. doi: 10.1080/15287394.2013.836694.
33. Bednaryk O.M., Filipchenko L.L., Pan'kova A.O., Kryvoshei L.O., Slinchenko M.Z. Clinical and Morphologic Characteristics of Lung Cancer in Miners of Krivoy Rog Iron-Ore Region and of Uranium Mines of Zhovti Vody. *Lik Sprava.* 2004;1:84-87 (In Ua.).
34. Duggan M.J., Soilleux P.J., Strong J.C., Howell D.M. The Exposure of United Kingdom Miners to Radon. *Br. J. Ind. Med.* 1970;27;2:106-109. doi: 10.1136/oem.27.2.106.
35. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. "Healthy Worker Effect" in Terms of Overall Mortality and Mortality from Malignant Neoplasms among Personnel of Nuclear and Chemical Industry Enterprises: Meta-Analyses. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;4:43-50 (In Russ.). doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-4-43-50.
36. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiyev I.G., Bulanova T.M. Comparison of the Risk of Total Mortality for Workers in the Nuclear Industry, Uranium Miners and other Professions with the risk of Passive Smoking (Meta-Analyses). *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69;5:75-86 (In Russ.). doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-5-75-86.
37. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiyev I.G., Kalinina M.V. Mortality from all Causes and from All Cancers for Workers in the Nuclear Industry and Uranium Miners Compared with the Most Harmful/Dangerous Professions (Synthetic Study). Collection of Scientific Papers *Zdorov'ye i Okruzhayushchaya Sreda* = Health and Environment. Issue 34. Ed. S.I.Sychik, et al. Gomel', Gomel'skaya Prauda Publ., 2024. P. 59-69 (In Russ.).
38. Alif S.M., Sim M.R., Ho C., Glass D.C. Cancer and Mortality in Coal Mine Workers: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Occup. Environ. Med.* 2022;79;5:347-357. doi: 10.1136/oemed-2021-107498.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

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: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.

А.Н. Башков^{1,2}, М.В. Шабалин¹, А.Ю. Веселкова¹, Е.А. Дубова¹, Е.И. Маткевич^{1,2}, А.П. Дунаев^{2,3,4}

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ НОВООБРАЗОВАНИЯ МЕЛКИХ СОСУДОВ ПЕЧЕНИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМ ДИАГНОЗЕ ГИПЕРВАСКУЛЯРНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

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

² Российский университета дружбы народов, Москва

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

⁴ Московская городская клиническая онкологическая больница № 62, Московская область, п/о Степановское

Контактное лицо: Андрей Николаевич Башков, e-mail: abashkov@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Описать семиотику новообразования мелких сосудов печени по данным компьютерной томографии, представить возможный дифференциальный диагноз.

Материал и методы: Пациенту С., 52 лет, в связи с резким увеличением образования в печени перед планируемым оперативным вмешательством выполнена компьютерная томография (КТ) брюшной полости с в/в контрастированием. По данным КТ в левой доле печени определялось крупное гипervasкулярное образование размерами 198×146×247 мм. Питающие внепеченочные артерии и дренирующие печеночные вены значительно расширены. В структуре образования отмечались новообразованные сосуды и аневризматически расширенные артерио-венозные шунты размером до 29 мм. Выполнена гемигепатэктомия. По результатам морфологического и иммуно-гистохимического исследования выставлен диагноз «новообразование мелких сосудов печени».

Результаты: О заболевании «новообразование мелких сосудов печени» (HSVН) стало известно в 2016 г. после публикации статьи Ryan M. Gill et al. Это сосудистая опухоль, которая занимает промежуточное положение между гемангиомой и ангиосаркомой. В настоящее время считается, что протекает заболевание доброкачественно. Известно о нескольких десятках подтвержденных случаев. В связи с гипervasкулярностью опухоль необходимо дифференцировать с ангиосаркомой, гепа- и холангиоцеллюлярным раком, гипervasкулярным метастазом, а также с доброкачественными образованиями – гемангиомой, фокальной нодулярной гиперплазией, аденомой. В нашем случае отличительной особенностью опухоли было существенное расширение питающих внепеченочных артерий и дренирующих магистральных печеночных вен, аневризматическое расширение артерио-венозных шунтов в структуре и отсутствие признаков инвазии окружающих сосудов и органов.

Выводы: В дифференциальном ряду гипervasкулярных опухолей печени при наличии выраженного артериального кровоснабжения, наличии артерио-венозных шунтов в структуре и отсутствии признаков инфильтративного роста следует рассматривать новообразование мелких сосудов печени.

Ключевые слова: компьютерная томография, печень, новообразование мелких сосудов

Для цитирования: Башков А.Н., Шабалин М.В., Веселкова А.Ю., Дубова Е.А., Маткевич Е.И., Дунаев А.П. Компьютерная томография новообразования мелких сосудов печени в дифференциальном диагнозе гипervasкулярных образований (клинический случай) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 78–81. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-78-81

A.N. Bashkov^{1,2}, M.V. Shabalin¹, A.Yu. Veselkova¹, E.A. Dubova¹, E.I. Matkevich^{1,2}, A.P. Dunaev^{2,3,4}

Computed Tomography of Neoplasms of Small Vessels of the Liver in the Differential Diagnosis of Hypervascular Tumors (Clinical Case)

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

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Moscow City Clinical Hospital № 62, Istra, Moscow Region, Russia

Contact person: Andrey Nikolaevich Bashkov, e-mail: abashkov@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To describe the semiotics of neoplasms of small vessels of the liver according to computed tomography, to present a possible differential diagnosis

Material and methods: Patient S., 52 years old, underwent computed tomography (CT) of the abdominal cavity with intravenous contrast due to a sharp increase in liver formation before the planned surgery. According to CT data, a large hypervascular formation measuring 198×146×247 mm was detected in the left lobe of the liver. The feeding extrahepatic arteries and draining hepatic veins are significantly dilated. Newly formed vessels and aneurysmally dilated arteriovenous shunts up to 29 mm in size were noted in the structure of the formation. A hemihepatectomy was performed. According to the results of morphological and immunohistochemical studies, a diagnosis of «Neoplasm of small vessels of the liver» was made.

Results: the disease «neoplasm of small vessels of the liver» (HSVН) became known in 2016 after the publication of an article by Ryan M. Gill et al. This is a vascular tumor that occupies an intermediate position between a hemangioma and an angiosarcoma. Currently, it is believed that the disease is benign. Several dozen confirmed cases are known. Due to hypervascularity, the tumor must be differentiated

from angiosarcoma, hepa- and cholangiocellular cancer, hypervascular metastasis, as well as benign tumors such as hemangioma, focal nodular hyperplasia, and adenoma. In our case, the distinctive feature of the tumor was a significant expansion of the feeding extrahepatic arteries and draining main hepatic veins, aneurysmal expansion of arteriovenous shunts in the structure and the absence of signs of invasion of surrounding vessels and organs.

Conclusion: In the differential series of hypervascular liver tumors, in the presence of pronounced arterial blood supply, the presence of arteriovenous shunts in the structure and the absence of signs of infiltrative growth, neoplasm of small liver vessels should be considered.

Keywords: *computed tomography, hepatic small vessel neoplasia, HSVN*

For citation: Bashkov AN, Shabalin MV, Veselkova AYu, Dubova EA, Matkevich EI, Dunaev AP. Computed Tomography of Neoplasms of Small Vessels of the Liver in the Differential Diagnosis of Hypervascular Tumors (Clinical Case). *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(4):78–81. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-78-81

Введение

Новообразование мелких сосудов печени (hepatic small vessel neoplasm, HSVN) – это недавно описанная сосудистая опухоль печени, которая в связи с инвазивным характером роста может симулировать ангиосаркому, но при этом имеет доброкачественное течение. Впервые об этом заболевании было сообщено в 2016 г. в статье Ryan M. Gill et al [1]. Специально созданная международная группа врачей в течение 5 лет собрала 17 случаев больных с редкой опухолью, состоящей из мелких сосудов с инфильтративным типом роста. Как выяснилось, опухоль занимает промежуточное положение между кавернозной гемангиомой и ангиосаркомой. Всего на настоящий момент известно о менее чем 30 клинических случаях с подтвержденным диагнозом HSVN. При иммуногистохимическом анализе выявляются характерные сосудистые маркеры неопластического процесса, но в отличие от агрессивной ангиосаркомы индекс Ki-67 меньше 10 %, что является дифференциальным критерием в том числе и в отношении кавернозной гемангиомы, при которой пролиферативная активность вовсе отсутствует [1].

Материал и методы

Пациент С., 52 года, поступил в клинику в ноябре 2024 г. в связи с резким ростом наблюдаемого в течение последних нескольких лет образования печени, которое расценивалось как гемангиома. Морфологическая верификация не проводилась. При поступлении больного беспокоила слабость, увеличение живота. При осмотре обращало на себя внимание заметное расширение вен верхней половины туловища и шеи. Из лабораторных данных можно было отметить наличие у пациента железодефицитной анемии с уровнем гемоглобина 55 г/л, другие параметры клинического и биохимического анализов были в рамках референсных значений. Пациенту для уточнения характера образования и планирования операции, стадирования предполагаемого онкологического процесса была выполнена КТ органов грудной

клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства. Исследование проведено по стандартному 4-фазному протоколу на компьютерном томографе TOSHIBA AQUILION 64 (120 kV, автоматическая модуляция силы тока). Ниже представлен протокол исследования:

«Легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких структурные. Просвет трахеи и крупных бронхов свободный. Внутригрудные и подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Сердце не расширено, магистральные сосуды обычного диаметра. Выпота в плевральных полостях и сердечной сорочке нет.

Печень увеличена, кранио-каудальный размер правой доли 274 мм. Большую часть левой доли занимает образование размером 198×146×247 мм. Структура неоднородная за счет низкоплотного аваскулярного компонента в центральной части образования и солидной гипervasкулярной в периферических отделах. В венозной и отсроченных фазах симитом «вымывания контраста» отсутствует. В толще образования дифференцируются множественные сосуды, а также два артерио-венозных шунта, имеющих вид аневризм размерами 10×17 мм и 21×29 мм. Образование выбухает по висцеральной поверхности доли в сторону печеночно-двенадцатиперстной связи без признаков инвазии магистральных сосудов и окружающих органов (рис. 1, 2). Отмечается дилатация чревного ствола до 14 мм, общей печеночной артерии до 22 мм, левой печеночной артерии, питающей образование, до 12 мм, для сравнения диаметр правой печеночной артерии 3 мм (рис. 3). Соответственно расширены и все три дренирующие магистральные печеночные вены, наддиафрагмальный отдел нижней полой вены (до 50 мм), а также правые отдела сердца (рис. 4, 5). Левая долевая портальная вена сдавлена, правая портальная вена контрастирована, без особенностей.

В других отделах печени очаговых изменений не отмечено.

Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен, без рентгенконтрастных включений.

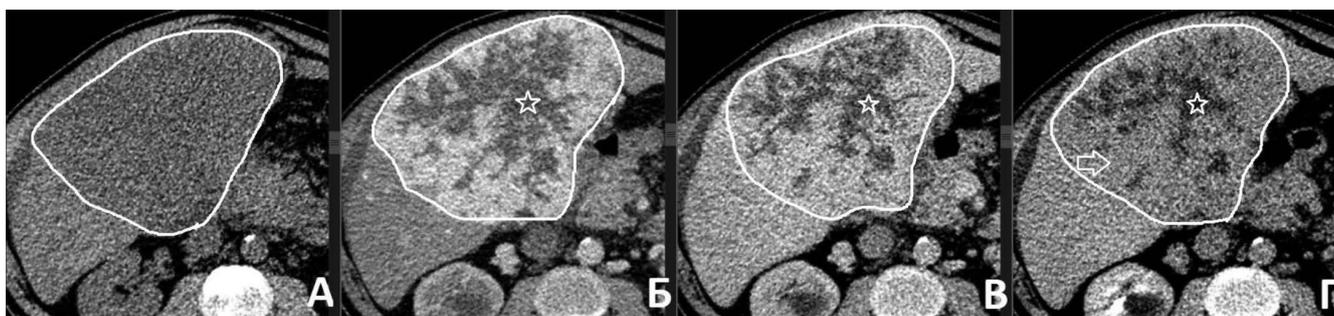


Рис. 1. Компьютерные томограммы, аксиальная проекция. Фазы исследования: А – нативная, Б – артериальная, В – венозная, Г – отсроченная. Границы опухоли в печени выделены. Симптом «вымывания» контраста слабо дифференцируется в отсроченной фазе (стрелка).

Fig. 1. Computed tomography, axial scan. Phases: А – native, Б – arterial, В – venous, Г – delayed. Tumors border is highlighted. Wash-out symptom is poorly differentiated in delayed phase (arrow)

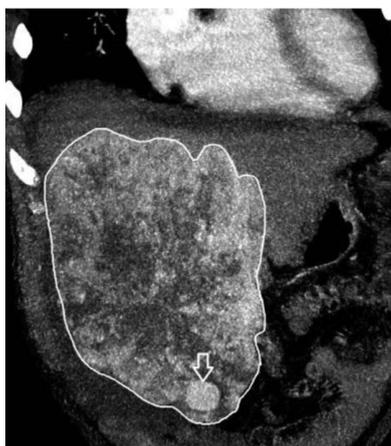


Рис. 2. Компьютерная томограмма, фронтальная проекция. Границы опухоли в печени выделены. В структуре опухоли – аневризма в области артерио-портального шунта (стрелка)

Fig. 2. Computed tomography, frontal scan. Tumors border is highlighted. Arterio-portal shunt aneurism (arrow) in tumors structure

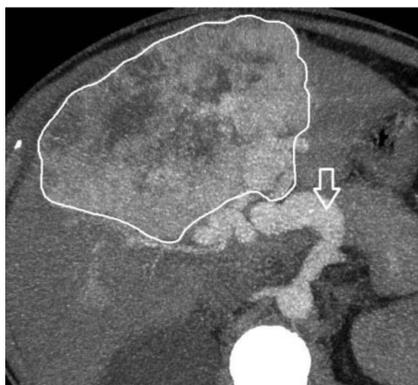


Рис. 3. Компьютерная томограмма, аксиальная проекция. Границы опухоли в печени выделены. Выраженно расширены внепеченочные артерии, питающие опухоль (стрелка)

Fig. 3. Computed tomography, axial scan. Tumors border is highlighted. Pronounced dilation of extrahepatic arteries feeding tumor (arrow)

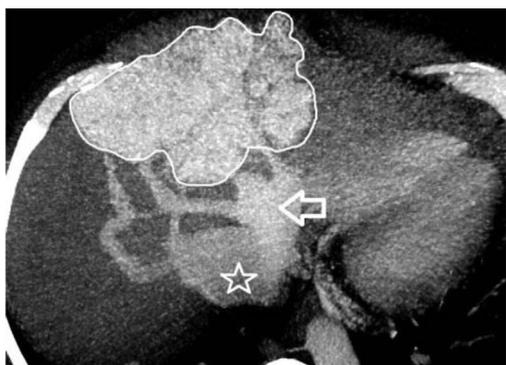


Рис. 4. Компьютерная томограмма, аксиальная проекция. Границы опухоли в печени выделены. Выраженно расширены печеночные вены, дренирующие опухоль (стрелка), а также нижняя полая вена (звездочка)

Fig. 4. Computed tomography, axial scan. Tumors border is highlighted. Pronounced dilation of hepatic veins draining tumor (arrow)

Правая печеночная артерия, правая долевая портальная вена, правая печеночная вена интактны.

Селезенка не увеличена, структура однородная.

Поджелудочная железа компактного строения, с четкими очертаниями, обычной формы и размеров. Вирсунгов проток не расширен.

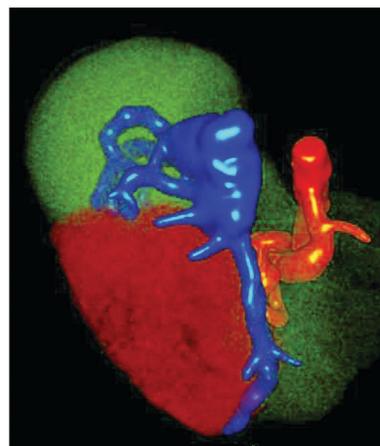


Рис. 5. 3D реконструкция из данных компьютерной томографии. Крупная опухоль печени (бардовый цвет) питается и дренируется расширенными внепеченочными артериями (красный цвет) и венами (синий цвет)

Fig. 5. 3D image based on CT-data. Dilated extrahepatic arteries (red) and veins (blue) feeding and draining large tumor (dark red) in liver

Надпочечники типичной Y – образной формы, без объемных образований.

Почки обычно расположены, с равномерным развитием паренхимы, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. В верхнем сегменте правой почки – киста размером 72×80 мм, в среднем сегменте левой почки – киста размером 20×20 мм. Чашечно-лоханочная система почек не расширена, выделительная функция синхронна, своевременна. Сосудистые ножки дифференцированы.

Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства, таза не увеличены.

Отмечена долихосигма.

В брюшной полости определяется умеренное количество выпота.

Структура скелета сохранена.

Заключение. Признаки первичной опухоли левой доли печени, нельзя исключить ангиосаркому.»

Биопсия образования печени не проводилась в связи с высоким риском кровотечения. Выполнена стандартная левосторонняя гемигепатэктомия, во время операции имелись технические сложности, связанные с крупными размерами образования и выделением правой печеночной артерии на фоне расширенных и деформированных сосудов (рис. 6).

Представлено микроскопическое описание удаленного образования левой доли печени: «Фрагменты печеночной паренхимы с инфильтративным ростом нечетко очерченной опухоли, представленной плотно упакованными, анастомозирующими между собой мелко- и среднекалиберными сосудистыми каналами, выстланными уплощенным и в большей степени приподнятыми, «пухлыми» эндотелиальными клетками с гиперхромными ядрами с трудно различимыми ядрышками (рис. 7). Клетки опухоли экспрессируют *ERG*, индекс пролиферативной активности $Ki-67 = 5\%$; отсутствует экспрессия *p53*. Имеются обширные участки миксоидизации стромы, а также в одном из фрагментов в ткани опухоли – тромб смешанного строения. Заключение: Новообразование мелких сосудов печени (HSVН). Код по МКБ: D37.6.

Результаты и обсуждение

По данным обзорной статьи от 2021 г., в которую были включены 21 больной с HSVN, средний размер опухоли



Рис. 6. Интраоперационная фотография. Удаленная опухоль печени имеет большие размеры.

Fig. 6. Intraoperative picture. Large removed tumor of liver

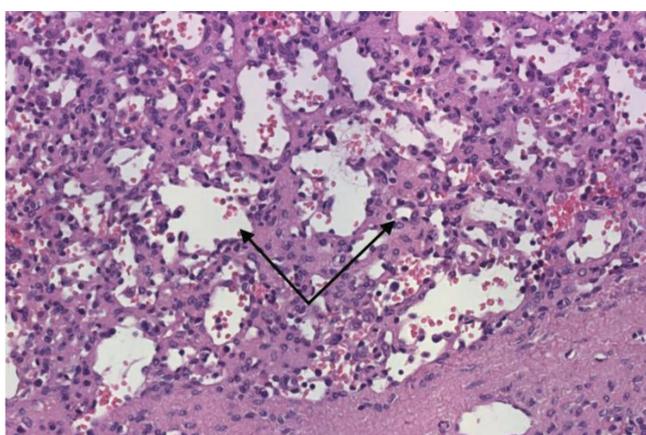


Рис. 7. Микроскопическая картина, гематоксилин-эозин, $\times 5$. В ткани печени – инфильтративный рост опухоли из плотно прилежащих друг к другу анастомозирующих сосудистых структур (стрелки)

Fig. 7. Histologic picture, hematoxylin and eosin, $\times 5$. Infiltrative growth of tumor in liver tissue composed of compacted anastomosing vessels (arrows)

составил 2,8 см, максимальный – 15,9 см [2]. В представленном случае наибольший размер был 24,7 см. Учитывая доброкачественное течение опухоли, можно предположить, что она будет выявляться при достижении уже достаточных крупных размеров. Также авторы статьи отмечают, что в 4 случаях из 21 имелся цирроз печени, а в 1 случае – гемохроматоз. Также обращалось внимание, что ошибочно в двух случаях подозревалась фокальная нодулярная гиперплазия и гемангиома. У других

больных до морфологической верификации рассматривалась ангиосаркома. В нашем случае на протяжении длительного времени образование расценивалось как гемангиома. Таким образом, HSVN может длительно существовать под маской доброкачественного образования (гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия, аденома). От гемангиомы ее можно отличить, выявив признаки тканевого строения (на это указывает наличие собственной сосудистой сети), а также отсутствие центрипетального характера накопления контрастного препарата [3, 4]. При фокальной нодулярной гиперплазии нередко можно отметить питающий артериальный сосуд, но заметной дилатации артерии и дренирующих вен, артерио-венозных шунтов в структуре не отмечается, как и при аденоме [4, 5]. По данным КТ, HSVN может демонстрировать явные признаки сосудистой опухоли (интенсивное артериальное кровоснабжение, развитую сеть новообразованных сосудов в структуре), поэтому среди злокачественных нозологий в первую очередь необходимо проводить дифференциальный диагноз с ангиосаркомой, для которой характерен инфильтративный тип роста с вовлечением окружающих структур [6]. Также могут возникнуть трудности при дифференциальной диагностике с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) на фоне цирроза печени в связи с гиперваскулярностью HSVN. В этой ситуации провести дифференциальный диагноз очень сложно. В нашем случае присутствовал характерный для ГЦР симптом «вымывания контраста». В пользу HSVN может указывать отсутствие признаков цирротической трансформации печени, а также сосудистой инвазии, особенно при больших размерах опухоли [4, 5].

Результаты патолого-анатомического исследования подтвердили предположение о сосудистой природе опухоли, но микроскопически она все же имела инфильтративный характер роста, что не находило отражения при макроскопической картине, включая данные КТ.

В статье Cicala SM et al отмечается, что при позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой HSVN не демонстрирует гиперметаболизм [3]. При магнитно-резонансной томографии может отмечаться быстрое проградидентное накопление контрастного препарата, указывающее на сосудистую природу опухоли [3].

Заключение

В случае визуализации у больного гиперваскулярного образования в печени с дилатацией питающих артерий и дренирующих вен, артерио-венозных шунтами в структуре и отсутствием инвазивного роста в дифференциальном ряду следует рассматривать новообразование мелких сосудов печени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Gill R.M., Buelow B., Mather C., Joseph N.M., et al. Hepatic Small Vessel Neoplasm, a Rare Infiltrative Vascular Neoplasm of Uncertain Malignant Potential. *Human Pathology*. 2016;54:143-151. doi:10.1016/j.humpath.2016.03.018.
- Goh I.Y., Mulholland P., Sokolova A., Liu C., Siriwardhane M. Hepatic Small Vessel Neoplasm – A Systematic Review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;72;3:103004. doi:10.1016/j.amsu.2021.103004.
- Cicala C.M., Monaca F., Giustiniani M.C., Di Salvatore M. Multifocal Hepatic Small Vessel Neoplasm with Spleen Dissemination. *BMJ Case Rep*. 2022 Mar 29;15;3:e248785. doi: 10.1136/bcr-2022-248785.
- Кармазановский Г.Г., Дунаев А.П., Нуднов Н.В. и др. Очаговые образования печени: дифференциальная диагностика при МСКТ и МРТ. М.: Крафт+, 2018. 230 с. [Karmazanovskiy G.G., Dunayev A.P., Nudnov N.V., et al. *Ochagovyye Obrazovaniya Pecheni: Differential'naya Diagnostika pri MSKT i MRT* = Focal Liver Lesions: Differential Diagnostics with MSCT and MRI. Moscow, Kraft+ Publ., 2018. 230 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-93675-258-2.
- Minami Y., Nishida N., Kudo M. Imaging Diagnosis of Various Hepatocellular Carcinoma Subtypes and Its Hypervascular Mimics: Differential Diagnosis Based on Conventional Interpretation and Artificial Intelligence. *Liver Cancer*. 2022 Dec 6;12;2:103-115. doi: 10.1159/000528538.
- Yi L.L., Zhang J.X., Zhou S.G., Wang J., Huang Y.Q., Li J., Yu X., Wang R.N. CT and MRI Studies of Hepatic Angiosarcoma. *Clin Radiol*. 2019 May;74;5:406.e1-406.e8. doi: 10.1016/j.crad.2018.12.013.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

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: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.

А.М. Зайнагутдинова, Е.Н. Суровцев, Ю.С. Пышкина, А.В. Капишников

АВАСКУЛЯРНЫЙ НЕКРОЗ И ИНФАРКТ КОСТНОГО МОЗГА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара

Контактное лицо: Юлия Сергеевна Пышкина, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить демографические и магнитно-резонансные проявления асептического некроза и инфаркта костного мозга у пациентов до, в период и после пандемии COVID-19 (2019–2023 гг.).

Материал и методы: В исследование было включено 229 пациентов с выявленными при магнитно-резонансной томографии (МРТ) асептическим некрозом и инфарктом костного мозга в период с 2019 по 2023 гг. Средний возраст наблюдаемых составил 50±10 лет. Всем пациентам выполнена МРТ с использованием T₂-взвешенных изображений (ВИ); T₁-ВИ; изображений, взвешенных по протонной плотности с подавлением МР-сигнала от жировой ткани (PD-FS), T₂-ВИ и T₁-ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани. У обследуемых пациентов с диагностированным асептическим остеонекрозом регистрировались следующие МР-признаки: краевой субкортикальный патологический МР-сигнал, сужение суставной щели, выпот в полости сустава, отек костного мозга по периферии зоны некроза; для инфаркта костного мозга: участок патологического МР-сигнала по типу «географической карты», неоднородный повышенный сигнал по T₂-ВИ и T₁-ВИ, гиперинтенсивный по STIR, отек костного мозга по его периферии. Произведена статистическая обработка данных.

Результаты: Асептический некроз суставов после пандемии чаще стал развиваться у пациентов мужского пола молодого трудоспособного возраста. Установлено увеличение встречаемости асептического некроза в период с 2019 по 2022 гг. на 10 %, инфаркта костного мозга с 2019 по 2023 гг. – на 3,5 %. Количество двусторонних поражений суставов в 2019 г. было достоверно ($p<0,05$) ниже, чем в постковидный период, и составляло 8 % от общего числа пациентов с асептическим некрозом и инфарктом костного мозга. Регистрировалось увеличение заболеваемости II и III стадиями в период с 2019 по 2023 гг.

Заключение: Более частое развитие заболевания у наиболее экономически активной группы населения с двусторонним поражением делает необходимым разработку профилактических мер и комплекса мероприятий для реабилитации и организации возможно протезирования у пациентов с целью восстановления качества их жизни и продолжения ими трудовой деятельности.

Ключевые слова: асептический некроз, инфаркт костного мозга, COVID-19, постковидный синдром, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Зайнагутдинова А.М., Суровцев Е.Н., Пышкина Ю.С., Капишников А.В. Аваскулярный некроз и инфаркт костного мозга как проявление постковидного синдрома // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 82–86. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-82-86

A.M. Zainagutdinova, E.N. Surovtsev, Yu.S. Pyshkina, A.V. Kapishnikov

Avascular Necrosis and Bone Marrow Infarction as a Manifestation of Postcovid Syndrome

Samara State Medical University, Samara, Russia

Contact person: Yu.S. Pyshkina, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To assess the demographic and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of aseptic necrosis and bone marrow infarction in patients before, during, and after the COVID-19 pandemic (2019–2023).

Material and methods: The study included 229 patients diagnosed with aseptic necrosis and bone marrow infarction using MRI between 2019 and 2023. The average age of the participants was 50±10 years. All patients underwent MRI using T₂-weighted imaging (WI), T₁-WI, PD-FS, T₂-WI, and T₁-WI with fat suppression. In patients diagnosed with aseptic osteonecrosis, the following MRI signs were recorded: marginal subcortical pathological MRI signal, narrowing of the joint space, joint effusion, bone marrow edema around the necrosis zone. For bone marrow infarction, the following signs were observed: a pathological MRI signal resembling a “geographic map,” heterogeneous increased signal on T₂-WI and T₁-WI, hyperintensity on STIR, and bone marrow edema around the periphery. Statistical analysis of the data was performed.

Results: The results of the study showed that aseptic necrosis of the joints developed more frequently in young, working-age individuals after the pandemic. An increase in the number of male patients with these pathologies was also noted. The incidence of aseptic necrosis increased by 10 % between 2019 and 2022, while bone marrow infarction increased by 3.5 % between 2019 and 2023. The number of bilateral joint lesions in 2019 was significantly lower ($p<0.05$) than in the post-COVID period, accounting for 8 % of the total number of patients with aseptic necrosis and bone marrow infarction. An increase in the prevalence of stages II and III of the disease was observed between 2019 and 2023.

Conclusion: The more frequent development of the disease in the most economically active population group (working-age men) with bilateral lesions necessitates the development of preventive measures and a comprehensive rehabilitation program, including potential prosthetic interventions. These measures aim to restore patients' quality of life and enable them to continue their professional activities.

Keywords: aseptic necrosis, bone marrow infarction, COVID-19, post-COVID syndrome, magnetic resonance imaging

For citation: Zainagutdinova AM, Surovtsev EN, Pyshkina YuS, Kapishnikov AV. Avascular Necrosis and Bone Marrow Infarction as a Manifestation of Postcovid Syndrome. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):82–86. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-82-86

Введение

Асептический некроз и инфаркт костного мозга – этиологически схожие заболевания, связанные с гибелью костных клеток в определенном участке кости из-за нарушения кровоснабжения, быстро приводящее к развитию вторичного артроза и/или артрита прилежащего сустава [1].

Согласно данным литературы, среди клинических особенностей асептического некроза головки бедренной кости необходимо отметить, что данное заболевание чаще развивается у молодых людей: средний возраст 33–45 лет, соотношение мужчин и женщин 3:1. При отсутствии лечения на ранних стадиях у 80 % пациентов коллапс головки бедренной кости развивается в течение 3–4 лет, что требует эндопротезирования сустава [2]. Более чем в 50 % случаев эндопротезирование выполняется в первые 3 года после постановки диагноза. В то же время асептический некроз головки бедренной кости является фактором риска ранней нестабильности протеза. Показано, что результаты первичного эндопротезирования при асептическом некрозе хуже, чем при идиопатическом коксартрозе: частота ревизий в течение 10–15 лет достигает 40 % [3].

Пандемия COVID-19 трансформировала наше восприятие множества аутоиммунных заболеваний, клинических состояний и осложнений, вызванных новой коронавирусной инфекцией и связанными с ней методами лечения. Это привело к появлению широкого спектра актуальных медицинских вопросов. Данные об аваскулярном некрозе, после комбинированного лечения COVID-19 в начале эпидемии, являются одним из доказательств возникающих проблем [4]. Мировое медицинское сообщество все чаще исследует риски осложнений и кортикостероидной терапии COVID-19 у пациентов, ранее не принимавших стероидные гормоны [5].

Основные причины остеонекроза и инфаркта кости: травма, прием глюкокортикоидов, алкогольная интоксикация, лучевая или химиотерапия, различные коагулопатии (синдром диссеминированного внутрисосудистого расстройства, тромбофилия), системные заболевания (системная красная волчанка, васкулиты), серповидно-клеточная анемия, вирус иммунодефицита человека, гиперлипидемия, болезни печени и печеночная недостаточность, дайвинг и другие гипербарические состояния, беременность и травмы, особенно с нарушением целостности сосудов [6]. В то же время, в генезе так называемого идиопатического остеонекроза головки бедренной кости играют роль коагулопатии и сосудистые факторы, которые являются компонентами патогенеза тромботических осложнений при тяжелых формах COVID-19 [7], что может также спровоцировать и ускорить реализацию генетической предрасположенности к сосудистым расстройствам. Наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики асептического некроза и инфаркта костного мозга является магнитно-резонансная томография (МРТ) – это «золотой стандарт» среди неинвазивных методов выявления данных патологий [8].

Цель исследования: Оценить демографические и магнитно-резонансные проявления асептического некроза и инфаркта костного мозга у пациентов до, во время и после пандемии COVID-19 (2019–2023 гг.).

Материал и методы

Одноцентровое, ретроспективное исследование включало 229 пациентов с выявленными при МРТ асептическим некрозом и инфарктом костного мозга в период с 2019 по 2023 гг. Среди них 120 женщин (52 %) и 109 мужчин (48 %). Возраст пациентов колебался в диапазоне от 18 до 85 лет. Средний возраст наблюдаемых составил 50 ± 10 лет (средний возраст женщин – $52,6 \pm 11,4$ лет, средний возраст мужчин – $53,1 \pm 11,9$ лет). Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с выявленными при МРТ асептическим некрозом/инфарктом костного мозга, возраст пациентов от 18 лет, информированное добровольное согласие пациента, отсутствие противопоказаний к проведению МРТ. Критерии исключения пациентов из исследования: беременность, отсутствие сотрудничества со стороны пациента. Всем обследуемым проведена МРТ суставов. Исследования были проведены на высокопольном томографе Siemens MAGNETOM Symphony 1,5 Т. Протокол сканирования включал T_2 -взвешенные изображения (ВИ); T_1 -ВИ; изображения, взвешенные по протонной плотности с подавлением МР-сигнала от жировой ткани (PD-FS); T_2 -ВИ и T_1 -ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани.

Регистрировались следующие МР-признаки у обследуемых пациентов с диагностированным асептическим остеонекрозом: краевой субкортикальный патологический МР-сигнал (неоднородный по T_2 -ВИ и пониженной интенсивности по T_1 -ВИ), отек костного мозга по его периферии, выпот в полости сустава, сужение суставной щели (рис. 1).

Для инфаркта костного мозга были патогномичны следующие МР-признаки: участок патологического МР-сигнала по типу «географической карты», неоднородный повышенный сигнал по T_2 -ВИ и T_1 -ВИ, гиперинтенсивный по STIR, отек костного мозга (рис. 2).

Распределение общего количества проведенных МРТ суставов и обследований пациентов с патологией суставов представлено в табл. 1.

В ходе исследования было выяснено, что количество поражений (табл. 2) тазобедренного сустава (рис. 3) из общего числа составило 160 случаев (69,7 %): в частности, левого сустава – 37 (16,1 %), правого – 42 (18,3 %), двухстороннее поражение – 81 (35,3 %); коленного сустава (рис. 3) – 52 (22,7 %), доля левого – 26 (11,3%), правого – 25 (10,9 %), 1 (0,5%) двухстороннее поражение; голеностопного сустава – 12 (5,2 %) в общем, 5 (2,2 %) и 6 (2,6 %) для правой и левой стороны соответственно, двустороннее поражение – 1 (0,4 %). Плечевой сустав поражен преимущественно левый, что составило 4 (1,7 %) случая, локтевой был поврежден в 1 (0,7 %) случае. При этом выявлено у пациентов только одностороннее поражение и плечевого и локтевого суставов, которое было впервые зарегистрировано в постковидный период, что может свидетельствовать о системном характере заболевания.

Увеличилась частота (табл. 3) асептического некроза с 5,7 % (2019–2020 гг.) до 11,4 % (2022–2023 гг.) и инфаркта костного мозга с 0,4 % (2019–2020 гг.) до 1,6 % (2022–2023 гг.).

Количество двусторонних поражений суставов в 2019 г. было достоверно ниже ($p \leq 0,05$) чем в постковидный период и составляло 8 % от общего числа пациентов с асептическим некрозом и инфарктом костного мозга, в дальнейшем их число увеличивалось с каждым годом:

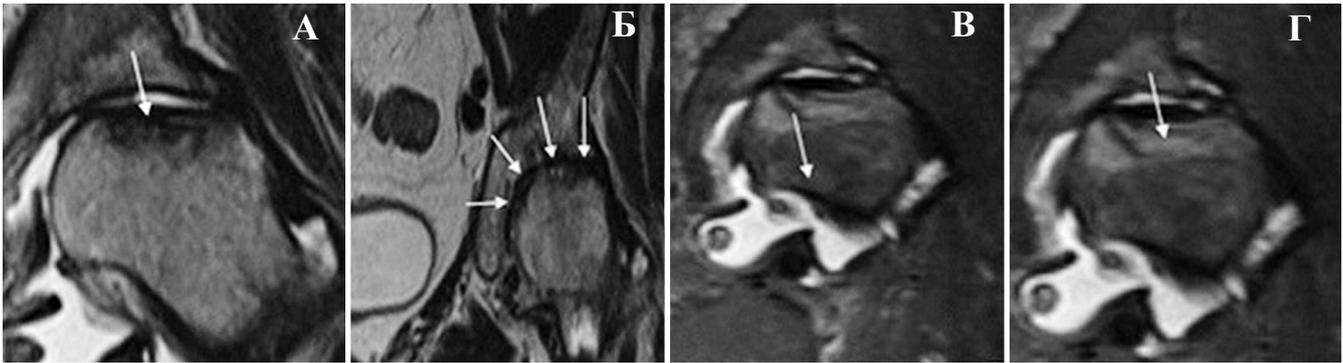


Рис. 1. МРТ тазобедренных суставов, T₁-ВИ, мультипланарное исследование. Магнитно-резонансные признаки асептического остеонекроза: краевой субкортикальный патологический MR-сигнал (стрелка) (А); сужение суставной щели (стрелка) (Б); выпот в полости сустава (стрелка) (В); отек костного мозга по периферии (стрелка) (Г)

Fig. 1. MRI of hip joints, T₁-WI, multiplanar examination. Magnetic resonance signs of aseptic osteonecrosis: marginal subcortical pathological MR signal (arrow) (A); narrowing of the articular fissure (arrow) (B); effusion in the joint cavity (arrow) (B); bone marrow edema along the periphery (arrow) (Г)



Рис. 2. МРТ тазобедренных суставов, STIR, мультипланарное исследование. Магнитно-резонансные признаки инфаркта костного мозга: участок патологического MR-сигнала по типу «географической карты» (стрелки) (А); отек костного мозга (стрелки) (Б)

Fig. 2. MRI of hip joints, STIR, multiplanar examination. Magnetic resonance signs of bone marrow infarction: a section of the pathological MR signal of the «geographical map» type (arrows) (A); bone marrow edema (arrows) (B)

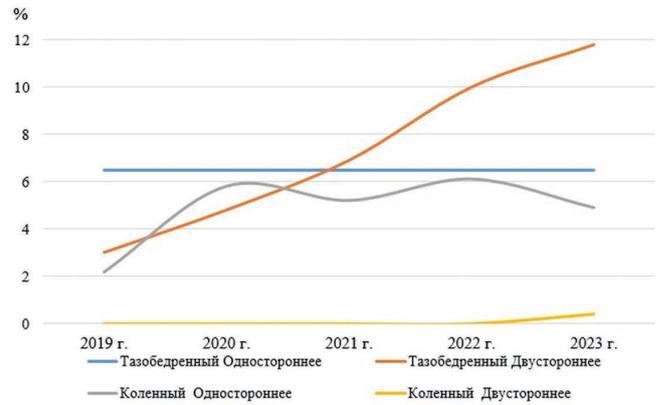


Рис. 3. Доля поражения (асептического некроза) тазобедренных и коленных суставов (% от общего количества исследований пациентов) Fig. 3. The proportion of lesions (aseptic necrosis) of the hip and knee joints (% of the total number of patient studies)

Таблица 1

Доля случаев выявленной патологии суставов у пациентов среди общего количества выполненных исследований, по годам

The proportion of cases of detected joint pathology in patients among the total number of studies performed, by year

Годы	2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.		2023 г.	
	Общее кол-во исследований	С патологией сустава n (%)	Общее кол-во исследований	С патологией сустава n (%)	Общее кол-во исследований	С патологией сустава n (%)	Общее кол-во исследований	С патологией сустава n (%)	Общее кол-во исследований	С патологией сустава n (%)
Количество										
Локализация										
Коленный сустав	828	7 (0,9)	810	9 (1,1)	973	12 (1,2)	1351	14 (1)	1144	10 (0,9)
Тазобедренные суставы	227	21 (9,3)	239	25 (10,5)	284	29 (10,2)	419	40 (9,6)	475	45 (9,5)
Плечевой сустав	195	0 (0)	213	2 (0,9)	230	1 (0,4)	285	1 (0,4)	243	0 (0)
Голеностопный сустав	67	3 (4,5)	82	0 (0)	89	3 (3,4)	125	2 (1,6)	138	4 (2,9)
Локтевой сустав	20	0 (0)	24	0 (0)	28	0 (0)	44	1 (2,3)	46	0 (0)
Всего	1337	31 (14,7)	1368	36 (12,5)	1604	45 (15,2)	2224	58 (14,9)	2046	59 (13,3)

Таблица 2

Доля поражения (асептического некроза) суставов

The proportion of joint damage (aseptic necrosis)

Сустав	Сторона поражения	Годы				
		2019	2020	2021	2022	2023
Тазобедренный (%)	Одностороннее	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
	Двустороннее	3	4,8	6,9	10	11,8
Коленный (%)	Одностороннее	2,2	5,8	5,2	6,1	4,9
	Двустороннее	0	0	0	0	0,4
Голеностопный (%)	Одностороннее	1,8	0,4	1,8	0,8	1,3
	Двустороннее	0	0,4	0,8	0,8	1,3
Плечевой (%)	Одностороннее	0,4	0	0	0	0,8
Локтевой (%)	Одностороннее	0	0	0	0,7	0

Таблица 3

Динамика изменений частоты встречаемости асептического некроза и инфаркта костного мозга

Dynamics of changes in the frequency of aseptic necrosis and bone marrow infarction

Патология	Годы	2019	2020	2021	2022	2023
		Асептический некроз (%)	13,5	15,6	18,7	23,1
Инфаркт костного мозга (%)		0,4	0	0,4	2,2	3,9

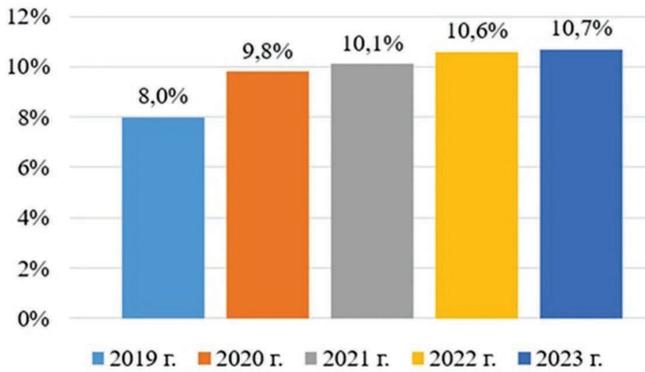


Рис. 4. Динамика изменений встречаемости двусторонних поражений
Fig. 4. Dynamics of changes in the occurrence of bilateral lesions

на 1,8 % в 2020 г., на 2,1 % в 2021 г., на 2,6 % в 2022 г. и на 2,7 % в 2023 г. (рис. 4).

Был выявлен рост и односторонних повреждений на 0,5 %, 1,7 %, 3,1 % в соответствующих годах и снижение количества в 2023 г. на 2 % по сравнению с 2022 г. Зарегистрировано увеличение пациентов мужского пола с патологией суставов с 18 (7,9 %) случаев (2019 г.) до 33 (14,4 %) в 2023 г. Доля пациентов женского пола также увеличилась, но осталась меньше мужской и составила 26 (11,4 %) эпизодов в 2023 г.

Асептическим некрозом или инфарктом костного мозга в 2019 г. были поражены суставы у 21 (9,2 %) пациента до 50 лет, в то время как количество пациентов старше 50 составляло 10 (4,3 %). Выявлено увеличение случаев заболевания обследуемых до 50 лет с 21 (9,2 %) случая в 2019 г. до 35 (15,3 %) в 2023 г., а также пациентов старшего возраста с 10 (4,4 %) до 24 (10,5 %) соответственно (табл. 4).

Таблица 4
Распределение пациентов по возрасту в период 2019–2023 гг.
Distribution of patients by age in the period 2019–2023

Возраст \ Годы	2019	2020	2021	2022	2023
18–25	2	1	4	0	2
25–35	6	5	8	6	8
35–45	10	7	8	10	13
45–55	7	8	5	8	14
55–65	5	8	16	22	10
65–75	2	4	6	12	10
75–85	0	2	3	0	2

Отмечается увеличение распространенности II и III стадий асептического некроза в 2022–2023 гг. по сравнению с 2019–2021 гг.: в 2019 г. заболеваемость II и III стадиями асептического некроза регистрировалась в 8 (3,5 %) и 20 (8,7 %) случаях, в 2022–2023 гг. эти цифры достигли 25 (10,9 %) и 43 (18,8 %) случаев соответственно. Встречаемость I и IV стадий осталась неизменной – около 2 (0,9 %) и 4 (1,7 %) (рис. 5).

Представлен клинический случай пациентки 53 лет с асептическим некрозом головок бедренных костей в динамике с интервалом в 6 месяцев (рис. 6). На контрольном исследовании отмечается «стихание» процесса в виде уменьшения зон отека костного мозга.

Обсуждение

Нами было высказано предположение о возможном влиянии пандемии на результаты МРТ-исследования суставов у пациентов с асептическим некрозом и ин-

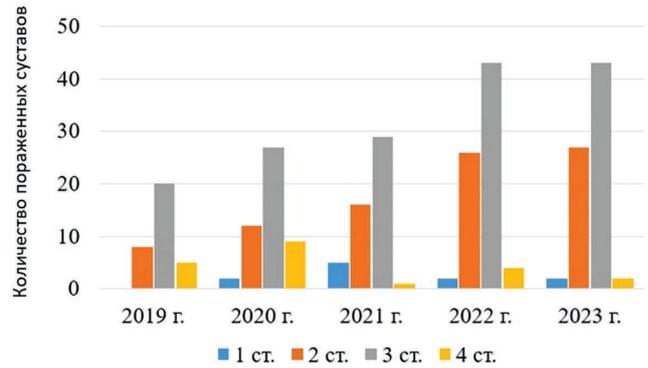


Рис. 5. Распространенность асептического некроза по стадиям с 2019 по 2023 гг.

Fig. 5. Prevalence of aseptic necrosis by stage from 2019 to 2023

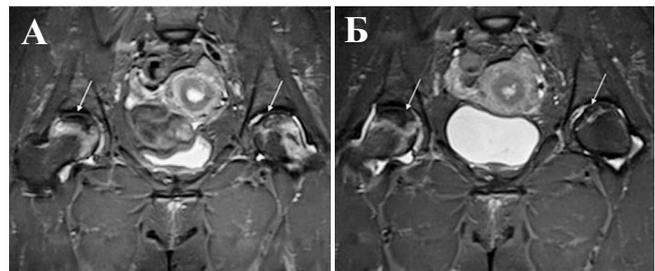


Рис. 6. МРТ-изображение тазобедренных суставов пациентки М., 53 лет в динамике (T₂-ВИ, STIR, коронарная проекция): первичное исследование (стрелки – некроз головок бедренных костей) (А); контрольное исследование – через 6 мес (стрелки – некроз головок бедренных костей) (Б)

Fig. 6. Dynamic MR image of the hip joints of patient M., 53 years old (T₂-WI, STIR, coronary projection): primary examination (arrows – necrosis of the femoral heads) (A); control examination – after 6 months (arrows – necrosis of the femoral heads) (B)

фарктом костного мозга. По данным литературы, инфекция SARS-CoV-2 связана с повреждением эндотелия, а при сочетании стероидной терапии начинают формироваться микротромбы, которые могут вызвать остеонекроз [9]. COVID-19 вызывает системное воспаление, приводящее к притоку цитокинов, препятствующих пролиферации и дифференцировке остеобластов [10]. Более того, провоспалительные белки вызывают васкулит, гиперкоагуляцию и некроз костей, результатом чего может стать аваскулярный некроз и инфаркт костного мозга. Аваскулярный некроз можно обнаружить в основном после длительной терапии с применением высоких доз стероидов, вероятно, из-за сочетания жировой эмболии, липидных нарушений и дефектов коагуляции [11].

Выводы

В ходе исследования выявлено более частое развитие заболевания у мужчин трудоспособного возраста с 18 (7,9 %) пациентов в 2019 г. до 33 (14,4 %) в 2023 г. Наблюдается тенденция к более частому возникновению двустороннего поражения суставов. Данные изменения мы связывали с нарушениями кровоснабжения, вызванными вирусом SARS-CoV-2 и его лечением.

Более частое развитие заболевания среди экономически активной группы населения с двусторонним поражением требует разработки профилактических мер и комплексного подхода к реабилитации и организации возможного протезирования суставов. Цель этих мероприятий – восстановление качества жизни пациентов и обеспечение возможности продолжения трудовой деятельности.

Тщательный мониторинг пациентов, получающих стероиды, особенно в более высоких кумулятивных дозах, имеет решающее значение для раннего выявления и своевременного назначения терапии асептического некроза и инфаркта костного мозга. Необходимы даль-

нейшие исследования с участием более крупных групп и долгосрочное наблюдение для лучшего понимания причинно-следственных связей и оптимальных стратегий лечения данных заболеваний в контексте COVID-19 и стероидной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Vande Berg B.C., Malghem J., Lecouvet F.E., Noel H., Maldague B. MR Imaging of Bone Infarction and Epiphyseal Osteonecrosis. *J Belge Radiol.* 1997;80;5:243-50.
- Торгашин А.Н., Родионова С.С., Шумский А.А., Макаров М.А., Торгашина А.В., Ахтямов И.Ф., Коваленко А.Н., Загородний Н.В., Миронов С.П. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2020. Т.58. №6. С. 637-645 [Torgashin A.N., Rodionova S.S., Shumskiy A.A., Makarov M.A., Torgashina A.V., Akhtyamov I.F., Kovalenko A.N., Zagorodniy N.V., Mironov S.P. Treatment of Aseptic Necrosis of the Femoral Head. Clinical Guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology.* 2020;58;6:637-645 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-637-645.
- Панин М.А., Загородний Н.В., Карчевный Н.Н., Садков И.А., Петросян А.С., Закирова А.Р. Современный взгляд на патогенез нетравматического остеонекроза // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2017. №2. С. 69-75 [Panin M.A., Zagorodniy N.V., Karchebnyy N.N., Sadkov I.A., Petrosyan A.S., Zakirova A.R. Modern View on the Pathogenesis of Non-Traumatic Osteonecrosis. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii Im. N.N.Priorova = Bulletin of Traumatology and Orthopedics Named after N.N.Priorov.* 2017;2:69-75 (In Russ.)]. doi: 10.17816/vto201724269-75.
- Inneh A., Martinez K., Elizee J., Ganguli M., Turan A. COVID-19-Related Bilateral Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Cureus.* 2023;15;8:e44034. doi: 10.7759/cureus.44034.
- Darras S., Omar M., Lachkar A., Abdeljaouad N., Yacoubi H. Aseptic Osteonecrosis of the Femoral Head: The Effect of Corticosteroid Therapy and Long COVID Syndrome. *Cureus.* 2024;16;2:e54327. doi: 10.7759/cureus.54327.
- Murugesan L., Sivakumar N., Ramamoorthy L., Farooq U. COVID-19-Associated Bilateral Avascular Necrosis of Femoral Head in a Young Male Without Corticosteroid Exposure: a Case Report. *Cureus.* 2024;16;4:e57525. doi: 10.7759/cureus.57525.
- Ji H.L., Zhao R., Matalon S., Matthay M.A. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100;3:1065-1075. doi: 10.1152/physrev.00013.2020.
- Chen Y., Miao Y., Liu K., Xue F., Zhu B., Zhang C., Li G. Evolutionary Course of the Femoral Head Osteonecrosis: Histopathological – Radiologic Characteristics and Clinical Staging Systems. *J Orthop Translat.* 2021;32:28-40. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.004.
- Parikh S., Gomez O., Davis T., Lyon Z., Corces A. Avascular Necrosis as a Sequela of COVID-19: a Case Series. *Cureus.* 2023;15;2:e35368. doi: 10.7759/cureus.35368.
- Velchov V., Georgiev P., Tserovski S., Tsenkov T., Alexiev V. Corticosteroid-Associated Avascular Necrosis of the Femoral Head in Patients with Severe COVID-19: a Single-Center Study. *Med Sci Monit.* 2023;29:e940965. doi: 10.12659/MSM.940965.
- Sakellariou E., Argyropoulou E., Karampinas P., Galanis A., Varsamos I., Giannatos V., Vasiliadis E., Kaspiris A., Vlamis J., Pneumaticos S. A Comprehensive Review of COVID-19-Infection- and Steroid-Treatment-Associated Bone Avascular Necrosis: a Multi-Study Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2024;14;3:247. doi: 10.3390/diagnostics14030247.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

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: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.

Е.А. Николаева¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2}, А.В. Филимонов¹

НЕПРЯМАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ЛИМФОСЦИНТИГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЛИМФОСТАЗА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Контактное лицо: Екатерина Андреевна Николаева, e-mail: nikoka1901@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: оценить значимость количественных и качественных параметров лимфосцинтиграфии, их корреляцию друг с другом и с клинической стадией синдрома постмастэктомического лимфатического отека (СПЛО) у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы с расширенной лимфодиссекцией.

Материал и методы: 285 пациенток с СПЛО были исследованы с октября 2022 по июль 2023 гг. После внутривенной инъекции радиофармпрепарата ^{99m}Tc-нанотоп в первые межпальцевые промежутки обеих кистей по 40 МБк на точку, в течение 30 мин выполнялись упражнения с резиновым эспандером. Планарные снимки получены через 2 ч после инъекции на гамма-камере и проведено качественное описание полученных изображений. Также использовался количественный индекс асимметрии (КИА) накопления РФП, для вычисления которого зоны интереса были обведены овалами, и перенесены на контралатеральную сторону: предплечье, плечо, аксиллярная и под/надключичная зоны.

Результаты: при первой степени СПЛО чаще определяются лимфатические узлы всех групп ($p < 0,001$), отсутствует рефлюкс в плече и предплечье ($p < 0,001$), чаще при сохранных лимфатических протоках. При второй степени достоверно чаще визуализируется рефлюкс в плече и предплечье ($p < 0,001$). При третьей степени чаще не определяются лимфатические узлы всех групп и не визуализируется рефлюкс в подкожные лимфатические сети плеча и предплечья ($p < 0,001$), чаще без визуализации лимфатических протоков. Статистически достоверно в более молодом возрасте заболевание было диагностировано на более ранней стадии ($p = 0,01$). Также более тяжелая степень СПЛО была выявлена при увеличении ИМТ ($p < 0,001$). Статистически достоверно при предшествующей дистанционной лучевой терапии в анамнезе лимфатические узлы в над- и подключичной области выявлялись реже ($p = 0,007$). При наличии рефлюкса в области предплечья медиана значений КИА в области предплечья была достоверно выше, чем при отсутствии: $Me = 5$ против $Me = 1$. При наличии рефлюкса в области плеча КИА в области предплечья достоверно выше, чем при отсутствии: $Me = 3$ против $Me = 1$ соответственно. Также при наличии рефлюкса в области плеча медиана КИА в области предплечья достоверно выше, чем при отсутствии: $Me = 6$ против $Me = 2$ соответственно.

Выводы: Получены статистически достоверные показатели корреляции между количественными и качественными параметрами лимфосцинтиграфии друг с другом и с клинической стадией СПЛО, что позволило разработать критерии стадирования тяжести лимфостаза на их основе. Также лимфосцинтиграфия позволяет определить характер увеличения объема верхней конечности (лимфатический, фиброзный), что является необходимым критерием для выбора плана реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: лимфостаз, лимфосцинтиграфия, радионуклидная диагностика

Для цитирования: Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Филимонов А.В. Непрямая радионуклидная лимфосцинтиграфия в оценке лимфостаза верхних конечностей после лечения рака молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 87–95. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-87-95

Е.А. Nikolaeva¹, А.С. Krylov¹, А.А. Ryzhkov^{1,2}, В.Я. Narkevich¹, А.В. Filimonov¹

Indirect Radionuclide Lymphoscintigraphy in the Assessment of Upper Limb Lymphostasis after Breast Cancer Treatment

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

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contact person: E.A. Nikolaeva, e-mail: nikoka1901@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the significance of quantitative and qualitative parameters of lymphoscintigraphy, their correlation with each other and with the clinical stage of lymphedema in patients undergoing surgery for breast cancer with advanced lymphodissection.

Material and methods: 285 patients with lymphedema were examined from October 2022 to July 2023. After intradermal injection of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc-nanotope (particle size 5-80 nm) into the first interdigital spaces of both hands, 40 MBq per point, exercises with a rubber expander were performed for 30 minutes. Planar images were obtained 2 hours after injection on a gamma camera and a qualitative description of the images was performed. The quantitative asymmetry index (QIA) was also used, for which the areas of interest were outlined in ovals and shifted to the contralateral side: forearm, shoulder, axillary and subclavicular zones.

Results: In the first degree, lymph nodes of all groups are more often detected ($p < 0.001$), there is no reflux in the shoulder and forearm ($p < 0.001$), more often with intact lymph ducts. In the second degree, reflux in the shoulder and forearm is significantly more often visualized ($p < 0.001$). In the third degree, lymph nodes of all groups are more often not detected and reflux into the subcutaneous lymph networks of the shoulder and forearm is not visualized ($p < 0.001$), more often without visualization of the lymph ducts. The disease was statistically significantly diagnosed at an earlier stage at a younger age ($p = 0.01$). Also, a more severe degree of lymphedema was detected with an increase in

BMI ($p < 0.001$). Statistically significantly, with a previous history of remote radiation therapy, lymph nodes in the supra/subclavian region were detected less frequently ($p = 0.007$). In the presence of reflux in the forearm area, the median of the QIA values in the forearm area was significantly higher than in the absence of reflux: $Me = 5$ versus $Me = 1$. In the presence of reflux in the shoulder area, the QIA in the forearm area was significantly higher than in the absence of reflux: $Me = 3$ versus $Me = 1$, respectively. Also, in the presence of reflux in the shoulder area, the median of the QIA in the forearm area was significantly higher than in the absence of reflux: $Me = 6$ versus $Me = 2$, respectively.

Conclusions: Statistically significant correlation indicators were obtained between quantitative and qualitative parameters of lymphoscintigraphy with each other and with the clinical stage of lymphedema, which made it possible to develop criteria for staging the severity of lymphostasis based on them. Lymphoscintigraphy also allows you to determine the nature of the increase in the volume of the upper limb (lymphatic, fibrous), which is a necessary criterion for choosing a plan of rehabilitation measures.

Keywords: *lymphostasis, lymphoscintigraphy, radionuclide diagnostics*

For citation: Nikolaeva EA, Krylov AS, Ryzhkov AA, Narkevich BYa, Filimonov AV. Indirect Radionuclide Lymphoscintigraphy in the Assessment of Upper Limb Lymphostasis after Breast Cancer Treatment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):87–95. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-87-95

Введение

У значительного количества пациентов развивается синдром постмастэктомического лимфатического отека (СПЛО) после лечения рака молочной железы. СПЛО проявляется лимфедемой и является частым побочным эффектом и может стать серьезной проблемой, снижающей качество жизни пациента [1]. Лимфедема – это прогрессирующее заболевание с накоплением богатой белком интерстициальной жидкости вследствие нарушения лимфодренажа [2]. Частота вторичной лимфедемы после лечения рака молочной железы колеблется от 2% до 83%, особенно часто у пациенток, которым была проведена операция на подмышечной впадине [3]. Зачастую пациенты приступают к терапии СПЛО, имея уже запущенное состояние, а их лечащий врач часто не имеет полного представления о возможностях его предотвращения и лечения [4]. Было показано, что даже легкая степень СПЛО может быть проблемой, как с косметической, так и с психологической точки зрения [5, 6]. При усугублении состояния отека нарушается подвижность конечности, могут появляться болезненные ощущения, присоединяются воспалительные процессы (рожа), что в итоге приводит к инвалидизации и существенному снижению качества жизни. Поэтому важна ранняя диагностика СПЛО с помощью объективного инструмента оценки состояния лимфатического тока для раннего предупреждения осложнений [7].

Для объективной оценки лимфедемы и ее тяжести обычно используются такие методы, как измерение окружности и/или объема конечности, выполнение тканевой тонометрии и/или проведение тестов на вытеснение воды [8]. Из них измерение окружности конечности является наиболее часто используемым диагностическим инструментом, поскольку оно простое и удобное в исполнении, хотя и вызывает споры в точности клинической оценки лимфедемы.

В последнее время непрямая радионуклидная лимфосцинтиграфия (ЛСГ) рассматривается как наиболее подходящий инструмент для более объективной оценки лимфедемы [9–11]. Исследования лимфатической системы с помощью сцинтиграфии начались в 1950-х годах, и этот метод остаётся наиболее широко используемым в мире. Особые характеристики радиоколлоидов делают их идеальными для визуализации системы мелких лимфатических сосудов, не имеющих автономной насосной системы. Единственными силами, обеспечивающими лимфоток, являются гидростатическое и коллоидное давление [10].

Существует множество радиофармпрепаратов (РФП), используемых для изучения лимфатической системы, но не все из них одобрены [9]. Эти препараты различаются по размеру частиц и, следовательно, должны быть отобраны для конкретной цели. Более мелкие частицы (ме-

нее 100 нм в диаметре) лучше поглощаются лимфатической системой, что приводит к улучшению качества изображения, в то время как более крупные (200–1000 нм) задерживаются в лимфатических узлах, что позволяет проводить картирование сторожевых узлов [10].

Не только размер, но и поверхностный заряд частиц, захват макрофагами ретикулоэндотелиальной системы являются важными аспектами, влияющими на биологическое распределение радиофармпрепаратов. Нанокolloид человеческого альбумина, меченный ^{99m}Tc (^{99m}Tc -НЧА) используется в лимфосцинтиграфии благодаря своим уникальным физико-химическим характеристикам. Одним из ключевых факторов является оптимальный размер частиц (от 5 до 80 нм), который обеспечивает эффективное проникновение в лимфатические капилляры через межэндотелиальные промежутки после внутрикожного или подкожного введения. ^{99m}Tc -НЧА имеет нейтральный pH, что предотвращает болевые ощущения при инъекции и позволяет безопасно проводить внутрикожное введение без раздражения тканей. [11]. К РФП этой группы относится и «Нанотоп» (РОТОП Фармака ГмбХ, Германия).

Высокая гидрофильность и коллоидная стабильность ^{99m}Tc -НЧА играют критическую роль в поддержании его физической целостности в физиологических жидкостях. Гидрофильная оболочка частиц минимизирует их агрегацию и нежелательные взаимодействия с белками, что обеспечивает пролонгированную циркуляцию и повышает вероятность доставки препарата в лимфатические узлы [12]. Коллоидная стабильность предотвращает распад наночастиц до их достижения целевых узлов, а высокая гидрофильность способствует увеличению времени удержания в лимфатических узлах за счет уменьшения клиренса через лимфатическую или кровеносную систему. В результате достигается качественная фиксация радиофармпрепарата в лимфатической системе, что особенно важно для достоверной оценки регионарного лимфатического статуса.

Благодаря высокой биосовместимости ^{99m}Tc -НЧА практически не индуцирует выраженного иммунного ответа [11]. Это качество позволяет препарату сохранять активность в течение времени, достаточного для проведения диагностических процедур, при этом минимизируя риск воспалительных осложнений или искажения результатов исследования.

Способность ^{99m}Tc -НЧА длительно удерживаться в лимфатических узлах объясняется удачным сочетанием размера, поверхностных свойств и слабого взаимодействия с клеточными элементами лимфатической ткани, что делает его эффективным и надежным средством для проведения лимфосцинтиграфии, обеспечивая высокую точность и безопасность визуализации лимфатической системы [12].

Для ЛСГ верхних конечностей чаще используется внутрикожное или подкожное введение в первые межпальцевые промежутки обеих кистей, что приводит к оптимальному распространению с точки зрения кинетики переноса и времени пребывания в месте введения.

В отличие от других инструментов измерения, которые отражают только объем или визуальные поверхностные изменения, лимфосцинтиграфия является объективным и надежным методом диагностики для оценки бремени лимфедемы. Данное функциональное исследование дает возможность визуализации регионарных лимфатических узлов, лимфатических протоков, коллатеральных лимфатических сетей и обратного подкожного рефлюкса в конечностях, позволяя выявить индивидуальные и патологические изменения лимфатической системы, наличие и уровень лимфостаза. Лимфосцинтиграфия, всегда выполняемая на обеих конечностях, может определить тяжесть лимфедемы на основе результатов визуализации, таких как асимметрия наполнения лимфатических сосудов, наличие лимфатических коллатералей, замедленный лимфоток, отсутствие поглощения в регионарных лимфатических узлах и обратный кожный отток [13]. Однако оптимальный алгоритм диагностики лимфедемы еще не определен из-за отсутствия достаточного количества исследований, разнообразия РФП и отличающихся протоколов исследования, позволяющих определить надежные пороги для количественной оценки.

Hwang J.M. et al. [14] использовали качественную лимфосцинтиграфию в качестве прогностического инструмента оценки степени лимфедемы пациенток, страдающих раком молочной железы. Результаты распределения накопления РФП в аксиллярных лимфатических узлах без оценки коллатеральных лимфатических сосудов были лучшими предикторами положительного ответа на лечение лимфедемы.

В ряде исследований оценивалась ценность лимфосцинтиграфии при лимфедеме нижних конечностей, которая является распространенным осложнением после лечения онкогинекологических заболеваний [14].

Stanton et al. [15] использовали константу скорости оттока РФП от места введения в кисть для количественной диагностики лимфедемы верхней конечности после лечения рака молочной железы. В исследовании Yoo J.N. et al. [16] количественная лимфосцинтиграфия позволила достоверно определить тяжесть лимфедемы после операции по поводу рака молочной железы.

Настоящее исследование посвящено изучению роли качественной и количественной лимфосцинтиграфии при различных стадиях лимфедемы после одностороннего оперативного вмешательства при лечении рака молочной железы.

При более точной и ранней диагностике индивидуальное лечение лимфедемы позволит эффективно уменьшить объем отека, предотвратить дальнейшее ухудшение состояния и обеспечить психосоциальную поддержку.

Золотым стандартом лечения СПЛЮ является комплексная физиотерапия, также называемая полной противоотечной терапией (лечебная физкультура, дренажный массаж, психологическая поддержка, низкочастотная магнитотерапия, электростимуляция, пневмокомпрессия). Также дополняется ношением индивидуально подобранного компрессионного трикотажа. Изучаются фармакологические препараты, поддерживающие лимфодренаж, однако в настоящее время не существует официально зарегистрированного препарата [8]. Если консервативная терапия окажется неэффективной,

точная оценка состояния лимфедемы даст больше информации для подбора индивидуального хирургического лечения. В связи с этим методы визуализации имеют решающее значение для постановки диагноза, определения стадии, проведения интраоперационной визуализации и последующего наблюдения.

Хирургическое лечение состоит из обычных и микрохирургических процедур и направлена на увеличение оттока лимфы из отечных участков и, в самых тяжелых случаях, – на уменьшение количества избыточной ткани [10]. Лимфодренаж может быть усилен наложением анастомозов между лимфатической и венозной системами с помощью прямых лимфовенозных анастомозов или лимфоузлово-венозных анастомозов [14]. Возможно восстановление проходимости лимфатических сосудов локально с помощью лимфо-лимфатических анастомозов или наложения венозного сегмента, путем пересадки васкуляризованного лимфатического узла, сосуда или системы. При невозможности восстановления лимфотока возможно уменьшение объема конечности с помощью липосакции или резекции избыточного жира, фиброзной подкожной клетчатки и кожи.

Цель исследования: оценить значимость количественных и качественных параметров лимфосцинтиграфии, их корреляцию друг с другом и с клинической стадией СПЛЮ у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы с расширенной лимфодиссекцией.

Материал и методы

В исследование было включено 285 пациентов, у которых в период с октября 2022 по июль 2023 года была клинически диагностирована лимфедема верхних конечностей после операции.

Критериями включения в это исследование были:

- 1) клинически диагностированная лимфедема с основными жалобами на боль, дискомфорт, чувство тяжести или стянутости, а также отек, уплотнение и утолщение кожи на руке со стороны операции;
- 2) перенесенные в анамнезе операции по поводу рака молочной железы с расширенной лимфодиссекцией с одной стороны;
- 3) наличие результатов радионуклидной лимфосцинтиграфии.

Критериями исключения были:

- 1) наличие активных заболеваний, затрагивающих исследуемую конечность (метастазы опухоли, сосудистые заболевания, целлюлит, раневые инфекции);
- 2) перенесенные операции на пораженной верхней конечности в анамнезе;
- 3) удаление только «сторожевых» лимфатических узлов.

Решение этического комитета для проведения исследования не требовалось. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагностический коллоидный РФП изготавливался в соответствии с инструкцией на основе стандартного «холодного» набора лиофилизата «Нанотоп» (РОТОП Фармака ГмбХ, Германия) с размером частиц 5-80 нм и элюата генератора технеция-99m ГТ-4К (АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», РФ). Инъекция проводилась внутрикожно в первые межпальцевые промежутки обеих кистей. Вводимая активность – 40 МБк на точку, введение осуществлялось отдельными инсулиновыми шприцами, содержащими одинаковую измеренную объемную активность. После введения РФП пациентам немедленно предлагалось выполнять упражнения с резиновым

эспандером для стимулирования лимфотока в обеих верхних конечностях в течение 30 минут. Последующие планарные снимки были сделаны через 2 часа после инъекции на гамма-камере с двумя плоскопараллельными детекторами. Укладка лежа на спине, руки сведены кпереди, кисти зафиксированы на животе. Используются изображения, полученные через 2 часа, которые были наиболее точными для демонстрации проксимальных лимфатических узлов и аномального кожного оттока даже у пациентов с замедленным лимфатическим током [16]. Протокол динамической ЛСГ и ранние статические снимки не применялись. Также пациенткам выполнялось дообследование в объеме ОФЭКТ для улучшения топографического картирования лимфатических узлов. Данные были проанализированы с помощью программного обеспечения Syngo.via (Siemens, Германия).

Было проведено качественное описание полученных изображений: визуализация регионарных лимфатических узлов, лимфатических протоков, коллатеральных лимфатических сетей и обратного подкожного рефлюкса.

При количественном лимфосцинтиграфическом анализе использовался количественный индекс асимметрии (КИА) для обеих верхних конечностей, ранее использованный другими авторами [16], формула 1.

$$\text{КИА} = \frac{ROI \text{ опер}}{ROI \text{ не опер}}, \quad (1)$$

где КИА – количественный индекс асимметрии; $ROI \text{ опер}$ – количество импульсов в выделенной зоне интереса в верхней конечности со стороны операции [counts];

$ROI \text{ не опер}$ – количество импульсов в выделенной зоне интереса в верхней конечности с не оперированной стороны [counts].

На планарном изображении в передней плоскости области предплечья, плеча и лимфатических узлов аксиллярной, над/подключичной (при наличии) областей со стороны лимфедемы были обведены областями интереса (ROI) с овальными границами, которые были перенесены на контрлатеральную сторону.

Клиническая оценка степени нарушений проводилась врачом-реабилитологом. Антропометрические линейные измерения включали измерение сантиметровой лентой длины окружности верхней конечности (в см) на симметричных уровнях отечной и здоровой конечностей в 4 точках:

- на пястно-фаланговых суставах;
- запястьях,
- на расстоянии 10 см выше;
- 15 см ниже латеральных надмыщелков плечевой кости.

По данным разницы в длинах окружностях определяется степень выраженности отека:

- 1 степень – разница до 1–2 см;
- 2 степень – разница от 2 до 6 см;
- 3 степень – разница от 6 до 10 см;
- 4 степень – разница более 10 см.

Питтинг-тест – клинический тест, который позволяет определить преобладание жидкостного компонента отека над жировой тканью. Пальцем мягко надавливают на отёк и держат в течение 30 секунд. Если на коже остаётся ямка на некоторое время, это может быть признаком лимфедемы. Положительным тест считается, если при сильном надавливании пальцем на кожу в течение одной минуты остаётся ямка глубиной от 4–5 мм, что говорит преимущественно о начальной стадии заболевания. От-

рицательным тест считается, если при надавливании на кожу ямка не остаётся.

На основании клинической картины и проведенных измерений устанавливалась стадия заболевания:

- 0 стадия – стадия доклинических проявлений;
- I стадия – характеризуется непостоянным увеличением объема, подвижность кожи полностью сохранена;
- IIa стадия – отек конечности сохраняется постоянно. Кожа берется в складку, но не смещается по отношению к подлежащим тканям. При надавливании на конечности остается хорошо видимая глубокая ямка (положительный питтинг-тест);
- IIb стадия – развивается постоянный отек. Кожа в складку не берется и не смещается по отношению к подлежащим тканям. Питтинг-тест может быть либо положительным, либо отрицательным. Конечность частично утрачивает свою функцию;
- III стадия – характеризуется обезображиванием конечности за счет избыточного разрастания мягких тканей. Конечность полностью утрачивает свою функцию. Появляются выраженные трофические нарушения. Питтинг-тест отрицательный.

Статистический анализ проводился с использованием коммерческой программы StatTech v.3.1.10 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Различия в параметрах между группами пациентов сравнивали с помощью U -критерия Манна-Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

В нашем исследовании приняли участие 285 пациенток с лимфедемой после оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы, включающего расширенную лимфодиссекцию. Средний возраст составил 63 ± 10 (диапазон 32–91) года. Время от операции до появления симптомов СПЛО составило в среднем 9 мес (диапазон 1–360 мес). Дополнительная информация о пациентах представлена в табл. 1.

Таблица 1

Описательная статистика количественных переменных

Descriptive statistics of quantitative variables

Показатели	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q1$ – $Q3$	min	max
ИМТ, Me	30	27–35	19	50
Возраст на момент операции, $M \pm SD$	57 ± 11	56–59	27	85
Время от операции до ЛСГ (мес), Me	40	21–82	2	393

В исследовании 21/285 (7,4 %) пациентка имела 1-ю степень лимфостазы, 118/285 (41,4 %) – 2-ю, 140/285 (49,1 %) – 3-ю. Группы пациенток, объединенные по степени лимфедемы, статистически достоверно различаются по стадиям СПЛО ($p < 0,001$), что позволяет исполь-

зывать для распределения один из этих группирующих параметров (рис. 1).

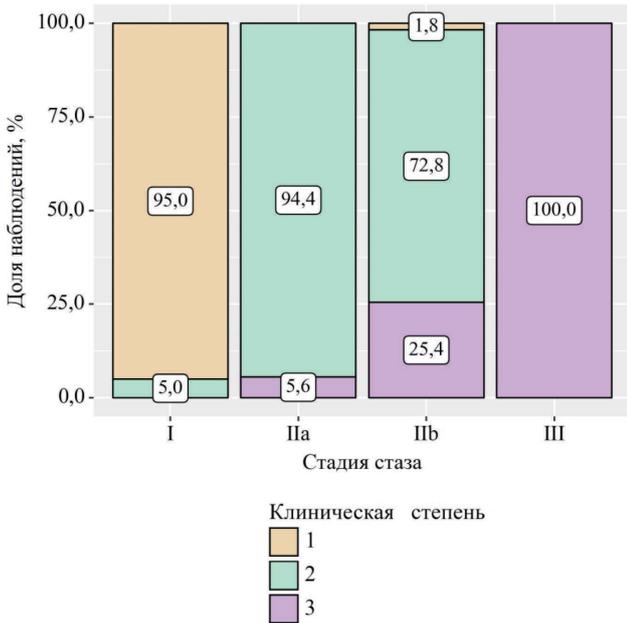


Рис. 1. Анализ клинической степени в зависимости от стадии стаза
Fig. 1. Analysis of the clinical degree depending on the stage of stasis

При анализе факторов, влияющих на степень тяжести СПЛО было установлено, что статистически достоверно в более молодом возрасте заболевание было диагностировано на более ранней стадии ($p=0,01$). Также при оценке ИМТ в зависимости от клинической степени, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рис. 2).

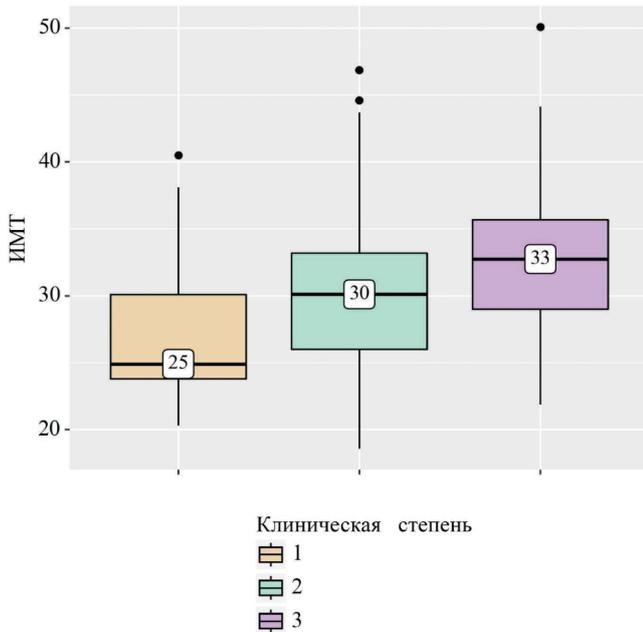


Рис. 2. Анализ ИМТ в зависимости от клинической степени лимфодемы
Fig. 2. Analysis of BMI depending on the clinical degree of lymphedema

При качественной оценке при всех стадиях ток в лимфатические узлы с оперированной стороны в аксиллярной области был выявлен у 17/285 (6 %) пациентов, в над/подключичной области – у 97/285 (34 %). Статистически достоверно при предшествующей дистанционной лучевой терапии в анамнезе лимфатические узлы в над/подключичной области выявлялись реже ($p=0,007$). Также у 45/285 (15,8 %) пациентов визуализировались лимфатические узлы других областей (ПЖК области плеча, предплечья, локтя). Обратный рефлюкс в подкожные лимфатические сети в области предплечья был выявлен у 209/285 (73,3 %), в области плеча – 159/285 (55,8 %) пациентов.

При наличии рефлюкса в области предплечья медиана КИА в области предплечья и плеча была достоверно выше, чем при отсутствии ($p < 0,001$) – медианы 5 (предплечье) и 2 (плечо) в группе наличия против 1 и 1 в группе отсутствия. Данная зависимость была выявлена и при наличии рефлюкса в области плеча ($p < 0,001$) – медианы 6 (предплечье) и 3 (плечо) в группе наличия против 2 и 1 в группе отсутствия.

Клинические примеры лимфосцинтиграфии представлена на рис. 3, 4.

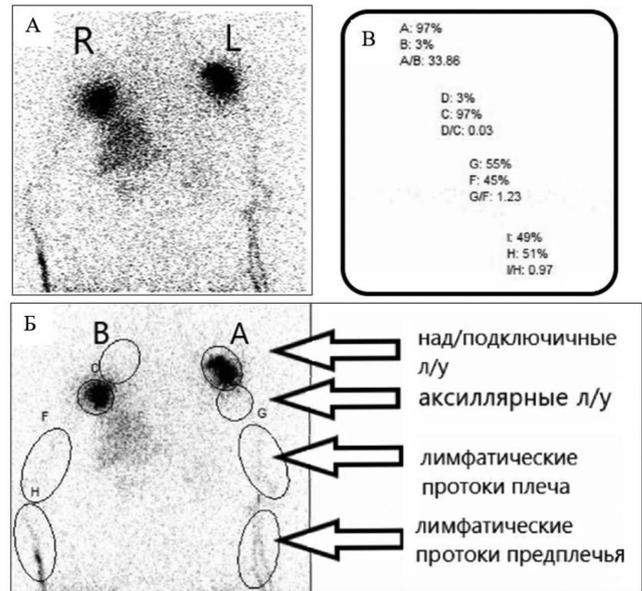


Рис. 3. Результаты ЛСГ пациентки с I стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 1 (A): R – правая верхняя конечность, L – левая. Место введения РФП вырезано при обработке. Качественно: с оперированной стороны (B) визуализируются лимфатические протоки плеча и предплечья, лимфоток не нарушен, без признаков обструкции. В области предплечья с формированием коллатеральных сосудов. Определяется лимфоток в вышележащие (над/подключичные) лимфатические узлы, аксиллярные убедительно не определяются. Количественно (B): КИА стремится к 1 на всем протяжении верхней конечности с лимфостазом, аксиллярные лимфатические узлы не визуализируются, в вышележащих лимфатических узлах ток выраженный

Fig. 3. Results of LSG of a patient with stage I lymphostasis of the left upper limb, clinical degree 1 (A): R – right upper limb, L – left. The site of radiopharmaceutical administration was cut out during processing. Qualitatively: on the operated side (B), the lymphatic ducts of the shoulder and forearm are visualized, the lymph flow is not impaired, without signs of obstruction. In the forearm area with the formation of collateral vessels. Lymph flow to the overlying (supraclavicular/subclavian) lymph nodes is determined, the axillary ones are not convincingly determined. Quantitatively (B): QIA tends to 1 along the entire length of the upper limb with lymphostasis, the axillary lymph nodes are not visualized, the flow is pronounced in the overlying lymph nodes

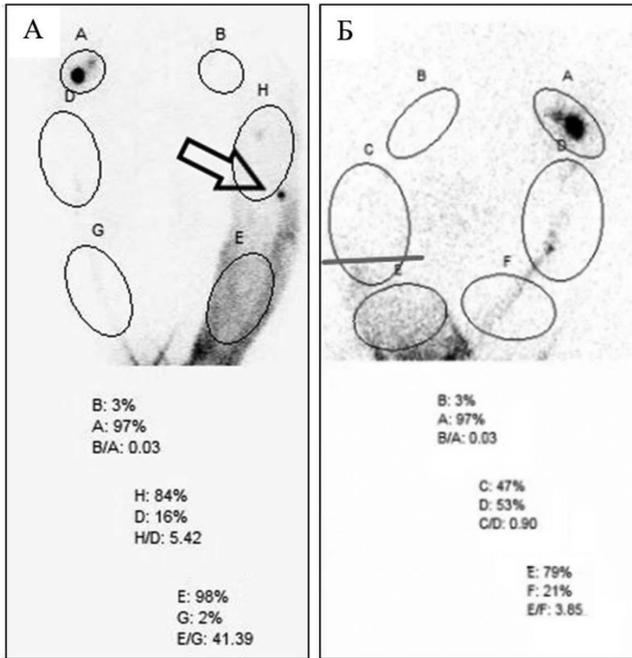


Рис. 4. А – результаты ЛСГ пациентки с IIb стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 2. Качественно: с оперированной стороны на фоне выраженного обратного лимфатического тока в подкожные лимфатические сети плеча, предплечья протоки явно не визуализируются. В области нижней трети плеча определяется лимфатический узел, вероятно, в подкожной жировой клетчатке по внешней поверхности (черная стрелка). Ток в вышележащие (над/подключичные, аксиллярные) лимфатические узлы убедительно не определяется. С контралатеральной стороны без признаков обструкции. Количественно: КИА имеет высокие значения на всем протяжении верхней конечности с лимфостазом. Б – результаты ЛСГ пациентки с III стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 3. Качественно: с оперированной стороны определяется рефлюкс в подкожные лимфатические сети предплечья, со снижением интенсивности до уровня локтевого сгиба (красная черта), выше убедительно не визуализируются. С контралатеральной стороны без признаков обструкции. Количественно: КИА имеет высокие значения в зоне рефлюкса

Fig. 4. A – results of LSG of a patient with stage IIb lymphostasis of the left upper limb, clinical degree 2. Qualitatively: on the operated side, against the background of pronounced reverse lymphatic flow into the subcutaneous lymphatic networks of the shoulder and forearm, the ducts are not clearly visualized. In the area of the lower third of the shoulder, a lymph node is determined, probably in the subcutaneous fat along the outer surface (black arrow). The flow into the overlying (supraclavicular/subclavian, axillary) lymph nodes is not convincingly determined. On the contralateral side, there are no signs of obstruction. Quantitatively: QIA has high values along the entire length of the upper limb with lymphostasis. Б – results of LSG of a patient with stage III lymphostasis of the left upper limb, clinical grade 3. Qualitatively: on the operated side, reflux into the subcutaneous lymphatic networks of the forearm is determined, with a decrease in intensity to the level of the elbow bend (red line), not convincingly visualized above. On the contralateral side, no signs of obstruction. Quantitatively: QIA has high values in the reflux zone

На практике важно иметь информацию о клинических проявлениях СПЛО для правильной интерпретации результатов визуализирующего исследования и выбора соответствующей тактики реабилитационных мероприятий. На рис. 5 представлены схожие результаты ЛСГ у двух пациенток, однако причины, обуславливающие подобную картину, в каждом случае разные. У пациентки с первого изображения отек определялся только в области кисти, выше разницы в объемах отмечено не было, что соответствовало стадии I. Вероятно, отек стал препятствием для дальнейшего распространения РФП по лимфатической системе. У второй пациентки со стадией III лимфостаз прогрессировал в течение длительного времени (около 15 лет), имелись фиброзные изменения, со-

ответственно лимфатическая система была значительно нарушена.

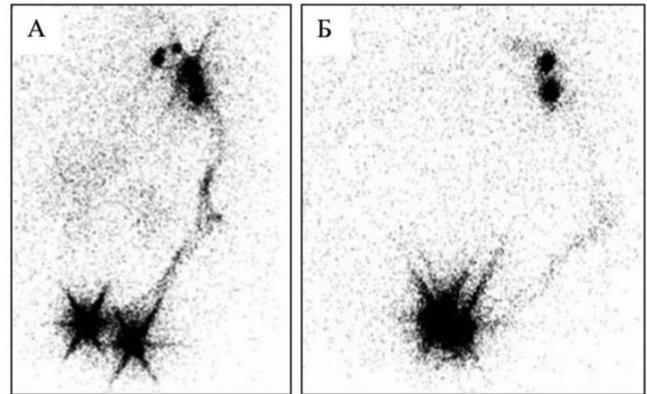


Рис. 5. А – результаты ЛСГ пациентки с I стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 1. Б – результаты ЛСГ пациентки с III стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 3. Качественно: с оперированной стороны выше места введения РФП лимфатический ток убедительно не определяется. С контралатеральной стороны без признаков обструкции

Fig. 5. A – results of LSG of a patient with stage I lymphostasis of the left upper limb, clinical grade 1. Б – results of LSG of a patient with stage III lymphostasis of the left upper limb, clinical grade 3. Qualitatively: on the operated side above the site of radiopharmaceutical administration, lymphatic flow is not convincingly determined. On the contralateral side, there are no signs of obstruction

Распределение качественных показателей лимфосцинтиграфии в соответствии с клинической степенью представлено на рис. 6.

Были выявлены статистически достоверные различия показателей качественной оценки при разных клинических степенях лимфедемы: наличие аксиллярных лимфатических узлов ($p < 0,001$), над/подключичных лимфатических узлов ($p = 0,01$), рефлюкса в предплечье ($p < 0,001$); а наличие лимфатических узлов других зон и рефлюкса в плече достоверно не отличались при разных степенях ($p = 0,09$, $p = 0,07$ соответственно). При первой степени чаще определяются лимфатические узлы всех групп, отсутствует рефлюкс в плече и предплечье, чаще при сохранных лимфатических протоках. При второй степени достоверно чаще визуализируется рефлюкс в плече и предплечье. При третьей степени чаще не определяются лимфатические узлы всех групп и не визуализируется рефлюкс в подкожные лимфатические сети плеча и предплечья, чаще без визуализации лимфатических протоков.

Распределение качественных показателей лимфосцинтиграфии в соответствии со стадией лимфостаза представлено на рис. 7.

Примечательно, что в исследуемой выборке при лимфостазе в правой и левой верхней конечности выявляются различия в клинической картине и результатах ЛСГ. Статистически достоверно СПЛО справа выявляется на стадии III и третьей степени, не визуализируется лимфатический ток выше места введения, КИА в области плеча и предплечья ниже.

При количественном анализе с подсчетом КИА в зависимости от степени и стадии лимфостаза не было установлено статистически достоверных различий между группами (табл. 2).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи КИА и временных характеристик. Слабая прямая статистически достоверная связь была определена для КИА в области предплечья ($\rho = 0,14$; $p = 0,016$), плеча ($\rho = 0,24$;

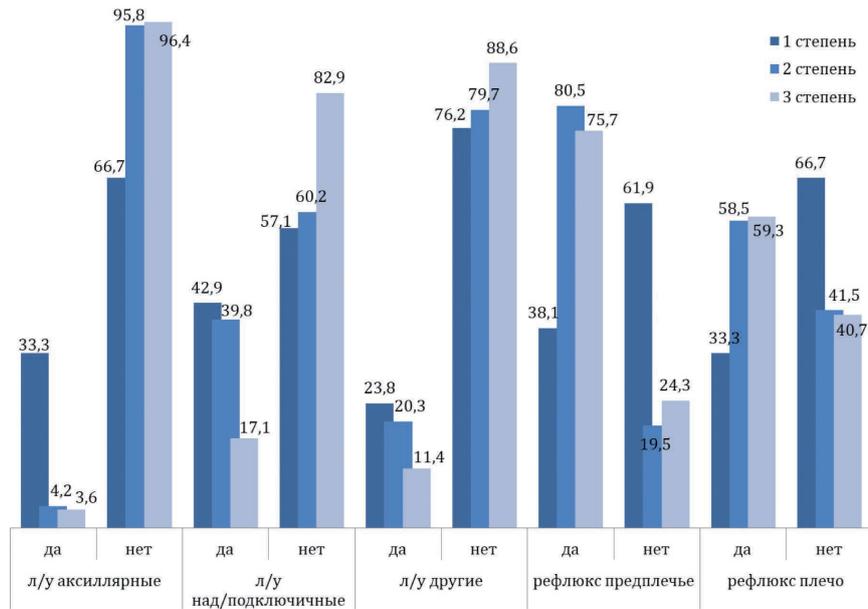


Рис. 6. Показатели качественной оценки ЛСГ в зависимости от клинической степени СПЛО
 Fig. 6. Indicators of qualitative assessment of LSG depending on the clinical degree of lymphedema

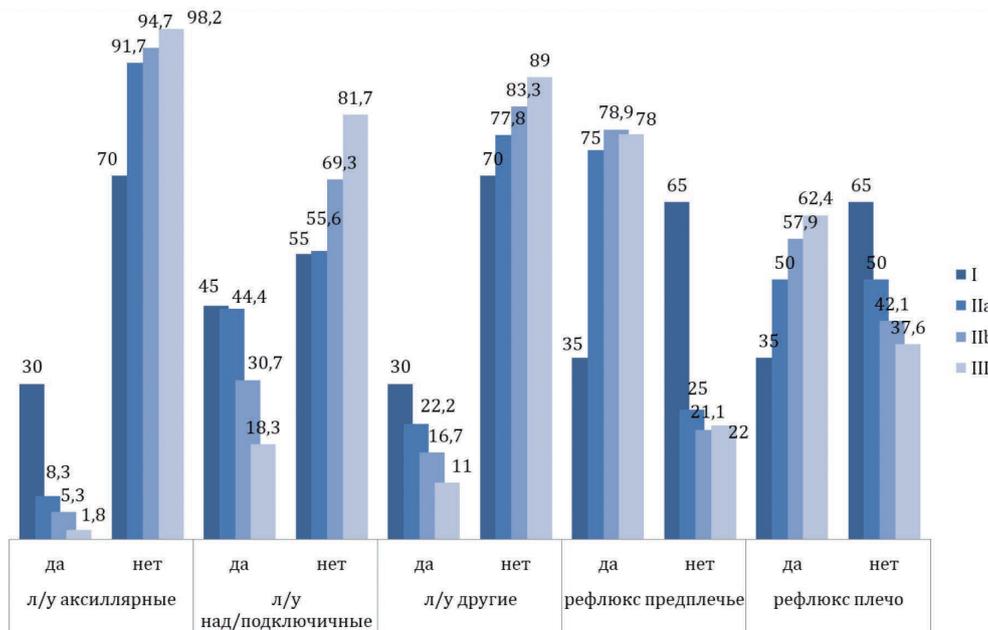


Рис. 7. Показатели качественной оценки ЛСГ в зависимости от стадии СПЛО
 Fig. 7. Indicators of qualitative assessment of LSG depending on the stage of lymphedema

$p < 0,001$), аксиллярной зоны ($\rho = 0,28$; $p < 0,001$) и возрастом на момент проведения ЛСГ. Также для КИА в области предплечья ($\rho = 0,2$; $p < 0,001$), плеча ($\rho = 0,15$; $p < 0,01$) и временем от операции до проведения ЛСГ. Наиболее выраженная связь была у КИА в аксиллярной зоне и возрастом на момент операции ($\rho = 0,3$; $p < 0,001$). Также примечательно, что тем меньше было время от операции до появления симптомов СПЛО, тем меньше были КИА, однако эта взаимосвязь не была достоверной. Дополнительная информация о КИА представлена в табл. 2.

Обсуждение

В отечественной и зарубежной научной литературе мало исследований, в которых оцениваются возможности лимфосцинтиграфии в оценке тяжести СПЛО у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по

Таблица 2

Количественные параметры, полученные в результате ЛСГ
Quantitative parameters obtained as a result of LSG

Показатели	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	min	max
КИА предплечье, Me	4	2 – 9	0,4	114
КИА плечо, Me	2	1 – 4	0,1	42
КИА над/подключичные, Me	3	1 – 6	0,06	64

поводу рака молочной железы, включающее расширенную лимфодиссекцию.

У пациенток, перенесших операцию по удалению молочной железы с лимфодиссекцией, нарушение лимфатической проходимости в результате операции приводит к вторичной лимфедеме [18]. Для измерения степе-

ни отека верхней конечности наиболее часто в практике используется не стандартизованный и недостаточно объективный метод определения разницы в окружности [9, 10] на разных уровнях верхней конечности, но являющийся простым и экономически эффективным. Однако у этого метода есть ограничения, такие как естественная асимметрия конечностей, смещение жидкости, снижение тургора кожи. Средняя разница между объемами конечностей в норме составляет 3 % [19]. Некоторое смещение жидкостей неизбежно из-за положения пациента и внешнего сжатия, а также из-за сниженного тургора и дряблости кожи. Кроме того, этот метод позволяет оценить общий объем конечности, но он может не отражать изменения объема внеклеточной жидкости и, следовательно, не является специфическим показателем для оценки степени лимфедемы.

Диагностика лимфатической дисфункции чаще основана на клинической картине, а дополнительные инструментальные исследования используются реже [14]. Однако за последние 20 лет лимфосцинтиграфия становится все более ценным инструментом и в настоящее время начинает все шире использоваться. Фактически, методика зарекомендовала себя как наиболее передовой метод оценки проходимости лимфатических сосудов. В этом исследовании мы предположили, что количественные лимфосцинтиграфические параметры, отражающие проходимость и функцию лимфатических сосудов, будут коррелировать как с широко используемыми качественными лимфосцинтиграфическими параметрами, так и с клинической оценкой.

В ряде исследований лимфедемы использовались качественные или количественные анализы результатов лимфосцинтиграфии. Pecking A.P. et al. [17] обнаружили, что качественная лимфосцинтиграфия, которая описывает поверхностную и глубокую лимфатическую систему, проксимальные отделы лимфатических протоков, лимфатические узлы и аномальный кожный лимфоток (рефлюкс), отражает степень тяжести лимфедемы нижних конечностей. Наличие аномального кожного оттока коррелировало с тяжестью лимфедемы, как и в нашем исследовании. Однако авторы не проводили количественный анализ и оценивали только 60-минутные снимки после инъекций радиофармпрепаратов, которые, возможно, не в полной мере отражают задержку поглощения при лимфедеме нижних конечностей. Szuba et al. [20] показали, что рассчитанное соотношение радиоактивности в оперированных и не оперированных подмышечных впадинах коррелировало с клинической степенью отека. Однако они оценивали дисфункцию только проксимальных отделов лимфатических протоков (аксиллярной области), без оценки функций лимфатической системы на всем протяжении верхних конечностей, и включали пациентов с лимфедемой, которым не проводилось оперативное лечение рака молочной железы.

Dalia и соавт. [21] показали, что качественная и количественная ЛСГ являются надежными методами диагностики лимфедемы нижних конечностей и хорошо коррелируют друг с другом. Однако эти авторы включили в исследование такие заболевания, как тромбоз глубоких вен, венозная недостаточность, рожистое воспаление, травмы и рак.

В отличие от предыдущих исследований, наше исследование показало, что количественный лимфосцинтиграфический анализ хорошо коррелирует как с качественным лимфосцинтиграфическим анализом, так и с наиболее часто используемым измерением – разницей в окружности верхних конечностей у пациентов, перенесших операцию по удалению молочной железы с расши-

ренной лимфодиссекцией. Пациенты с лимфосцинтиграфической картиной нарушения лимфатического тока (наличие рефлюкса) имели более высокие показатели КИА в верхних конечностях, что отражало нарушение нормального функционирования основного лимфатического тока при увеличении аномального коллатерального подкожного лимфатического тока. Кроме того, у пациентов с картиной нарушения лимфатического тока по данным ЛСГ, были выявлены статистически значимые различия в клинической степени стаза, как и в предыдущих исследованиях [14, 16, 17]. При первой степени чаще определяются лимфатические узлы всех групп, отсутствует подкожный рефлюкс, чаще при сохраненных лимфатических протоках. При второй степени достоверно чаще визуализируется рефлюкс в плече и предплечье. При третьей степени чаще не определяются лимфатические узлы всех групп и не визуализируется рефлюкс в подкожные лимфатические сети, чаще без визуализации лимфатических протоков.

На основании полученных данных предлагаются критерии стадирования тяжести лимфостаза на основе качественных и количественных параметров, определенных в ходе радионуклидной лимфосцинтиграфии:

1 стадия – протоки в предплечье, плече сохранены, рефлюкс в подкожные лимфатические сети не определяется, КИА→1, ток в вышележащие лимфатические узлы может как определяться, так и не определяться;

2а стадия – протоки в предплечье, плече сохранены, рефлюкс в подкожные лимфатические сети определяется в виде «вспышек», ток в вышележащие лимфатические узлы может как определяться, так и не определяться;

2б стадия – протоки не визуализируются на фоне выраженного тотального рефлюкса в подкожные лимфатические сети на всем протяжении верхней конечности, КИА высокий, ток в вышележащие лимфатические узлы может как определяться, так и не определяться.

3 стадия – протоки не визуализируются, рефлюкс в подкожные лимфатические сети определяется только в предплечье, выше ток убедительно не визуализируется или определяется только диффузный слабовыраженный ток на всем протяжении, лимфатические узлы чаще не определяются, КИА в области рефлюкса больше 1, или КИА≤1.

4 стадия – ток выше места введения убедительно не определяется, лимфатические узлы не определяются, КИА<1.

Предыдущие исследования подчеркивали, что раннее выявление и лечение лимфедемы важны для прогноза развития заболевания, выбора тактики лечения и оценки ее эффективности [5, 7, 9, 22]. Таким образом, лимфосцинтиграфический анализ может стать надежным методом ранней диагностики тяжести лимфедемы для своевременного лечения, даже если у пациентов еще не наблюдается существенной разницы в окружностях верхних конечностей.

Мы также продемонстрировали важность лимфосцинтиграфического анализа как инструмента ранней диагностики лимфедемы. Даже при субклинической степени или при появлении начальных признаков лимфостаза могут определяться признаки нарушения лимфатического тока – рефлюкс в подкожные лимфатические сети и увеличение КИА. Также при выраженном клиническом лимфостазе выявляются изменения лимфатического тока по данным ЛСГ, которые отображают функциональное состояние лимфатической системы. Поскольку увеличение объема конечности может быть вызвано не только лимфатическим отеком, но и следующим этапом развития заболевания – фиброзом, ЛСГ имеет большое

значение для определения причины данных изменений и, следовательно, для выбора дальнейшей тактики лечения и прогноза его эффективности.

Представленное исследование имело некоторые ограничения, так пока нет данных о последующем наблюдении для оценки ответа на проведенную реабилитацию и сведений о дальнейшем развитии заболевания. Необходимы дальнейшие исследования, включающие более крупные выборки пациентов, и долгосрочное наблюдение как за изменением параметров ЛСГ, так и за клинической тяжестью лимфедемы.

Выводы:

1. Получены статистически достоверные показатели корреляции между количественными и качественными

- ми параметрами лимфосцинтиграфии друг с другом и с клинической стадией СПЛЮ у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы, с расширенной лимфодиссекцией;
2. Предложены критерии стадирования тяжести лимфостаза на основе качественных и количественных параметров лимфосцинтиграфии;
3. Лимфосцинтиграфия позволяет определить характер увеличения объема верхней конечности (лимфатический, фиброзный), что является важным критерием выбора методики реабилитационных мероприятий и оценки эффективности реабилитации;
4. Потребуется дальнейшие исследования для изучения возможностей лимфосцинтиграфии в оценке реабилитационного потенциала у пациентов с СПЛЮ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Soyder A, Taştaban E, Özbaş S, Boylu Ş, Özgün H. Frequency of Early-Stage Lymphedema and Risk Factors in Postoperative Patients with Breast Cancer. *J Breast Health*. 2014 Apr 1;10(2):92-97. doi: 10.5152/tjbh.2014.1973. PMID: 28331651; PMCID: PMC5351476.
2. Cemal Y., Pusic A., Mehrara B.J. Preventative Measures for Lymphedema: Separating Fact from Fiction. *J. Am. Coll. Surg.* 2011;213:543–551. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.001.
3. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26:5213–5219. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3725.
4. Executive Committee of the International Society of Lymphology The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53:3–19.
5. Lee T.S., Morris C.M., Czerniec S.A., Mangion A.J. Does Lymphedema Severity Affect Quality of Life? Simple Question. Challenging Answers. *Lymphat. Res. Biol*. 2018;16:85–91. doi: 10.1089/lrb.2016.0049.
6. Hwang JM, Hwang JH, Kim TW, Lee SY, Chang HJ, Chu IH. Long-term effects of complex decongestive therapy in breast cancer patients with arm lymphedema after axillary dissection. *Ann Rehabil Med*. 2013;37:690–697. doi: 10.5535/arm.2013.37.5.690.
7. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, Simoes Torpey HA, Kallan MJ, Weber AL, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol*. 2009;27:390–397. doi: 10.1200/JCO.2008.17.9291.
8. Nagy BI, Mohos B, Tzou CJ. Imaging Modalities for Evaluating Lymphedema. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Nov 16;59(11):2016. doi: 10.3390/medicina59112016. PMID: 38004065; PMCID: PMC10673374.
9. Polomska A.K., Proulx S.T. Imaging Technology of the Lymphatic System. *Adv Drug Deliv. Rev*. 2020;170:294–311. doi: 10.1016/j.addr.2020.08.013.
10. Kramer E.L. Lymphoscintigraphy: Defining a Clinical Role. *Lymphat. Res. Biol*. 2004;2:32–37. doi: 10.1089/1539685041690454.
11. Tartaglione G. Advantages of the intradermal lymphoscintigraphy. *World J Radiol* 2024; 16(7): 241-246 DOI: <https://dx.doi.org/10.4329/wjr.v16.i7.241>.
12. Cusnir R, Leresche M, Pilloud C, Straub M. An investigation of aspects of radiochemical purity of 99mTc-labelled human serum albumin nanocolloid. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021 Oct 11;6(1):35. doi: 10.1186/s41181-021-00147-8. PMID: 34633572; PMCID: PMC8505548.
13. Hwang JH, Choi JY, Lee JY, Hyun SH, Choi Y, Choe YS, et al. Lymphoscintigraphy predicts response to complex physical therapy in patients with early stage extremity lymphedema. *Lymphology*. 2007;40:172–176.
14. Yoo J, Choi JY, Hwang JH, Kim DI, Kim YW, Choe YS, et al. Prognostic value of lymphoscintigraphy in patients with gynecological cancer-related lymphedema. *J Surg Oncol*. 2014;109:760–763. doi: 10.1002/jso.23588.
15. Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Peters AM, Svensson WE, Levick JR, et al. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the swollen hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:553–561. doi: 10.1042/CS20050277.
16. Yoo JN, Cheong YS, Min YS, Lee SW, Park HY, Jung TD. Validity of Quantitative Lymphoscintigraphy as a Lymphedema Assessment Tool for Patients With Breast Cancer. *Ann Rehabil Med*. 2015 Dec;39(6):931-40. doi: 10.5535/arm.2015.39.6.931. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26798607; PMCID: PMC4720769.
17. Pecking AP, Alberini JL, Wartski M, Edeline V, Cluzan RV. Relationship between lymphoscintigraphy and clinical findings in lower limb lymphedema (LO): toward a comprehensive staging. *Lymphology*. 2008;41:1–10.
18. Vargo M, Aldrich M, Donahue P, Iker E, Koelmeyer L, Crescenzi R, Chevillat A. Current diagnostic and quantitative techniques in the field of lymphedema management: a critical review. *Med Oncol*. 2024 Sep 5;41(10):241. doi: 10.1007/s12032-024-02472-9. PMID: 39235664; PMCID: PMC11377676.
19. Gebruers N, Truijen S, Engelborghs S, De Deyn PP. Volumetric evaluation of upper extremities in 250 healthy persons. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:17–22. doi: 10.1111/j.1475-097X.2007.00708.x.
20. Szuba A, Strauss W, Sirsikar SP, Rockson SG. Quantitative radionuclide lymphoscintigraphy predicts outcome of manual lymphatic therapy in breast cancer-related lymphedema of the upper extremity. *Nucl Med Commun*. 2002;23:1171–1175. doi: 10.1097/00006231-200212000-00004.
21. Dalia RM, Martins GR, Barbosa R, de Lima CF, Siqueira CF. Qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in the evaluation of lower limbs lymphedema. *Braz Arch Biol Technol*. 2005;48:159–162.
22. Chachaj A., Piller N., Boccardo F., Szuba A. In: *Lymphedema: General Pathophysiology, Prevention, and Management in Invasive Cancer BT—Cancer Metastasis Through the Lymphovascular System*. Leong S.P., Nathanson S.D., Zager J.S., editors. Springer International Publishing; Cham, Germany: 2022. pp. 261–271

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

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: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.

К.Е. Медведева, А.И. Адарова, Н.Г. Минаева, И.А. Гулидов, С.Н. Корякин

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДОЗНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ПРИ ПРОТОННОЙ И ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Кира Евгеньевна Медведева, e-mail: dr.medvedeva.mrrc@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: Сравнение планов лечения на комплексе протонной терапии (КПТ) “Прометеус” и линейном ускорителе электронов по параметрам дозных распределений и нагрузок на органы риска.

Материал и методы: В исследование включены 20 взрослых пациентов, проходивших лечение на КПТ “Прометеус” в 2019–2020 гг. по поводу рецидива злокачественных глиом. Сравнительное планирование осуществлялось в системе планирования лучевой терапии ХЮ с составлением планов 3D-конформной фотонной лучевой терапии по технологии модуляции интенсивности пучка (IMRT) на основании одного набора контуров облучаемых объемов.

Результаты: Для всех объемов были построены гистограммы доза–объем, параметры дозы учитывались для оценки охвата целевых объемов и соответствия критериям безопасности для органов риска. Средняя доза на весь объем головного мозга составила при проведении протонной терапии от 4,54 до 20,63 Гр, медиана – 6,74 Гр. Средняя доза при планировании фотонной терапии составила от 5,9 до 32,48 Гр, медиана равнялась 21,2 Гр. Средняя разница в лучевой нагрузке на весь объем головного мозга составила 15,24 Гр ($p < 0,001$). Средняя максимальная доза на ствол головного мозга при проведении протонной терапии составила от 0,01 до 51,35 Гр, медиана 9,77 Гр. Средняя доза при планировании фотонной терапии с использованием методики IMRT варьировала от 1,6 до 55,1 Гр, медиана 44,37 Гр. Средняя разница достигала 34,6 Гр ($p < 0,003$). Средняя максимальная доза на зрительный нерв при проведении протонной терапии составила от 0 до 25,19 Гр, медиана 2,15 Гр. Средняя доза в плане фотонной терапии составила от 0 до 51,35 Гр, медиана 21,05 Гр. Снижение средней разницы дозной нагрузки при использовании протонной терапии равнялось 18,9 Гр ($p < 0,001$). Средняя максимальная доза на хиазму при проведении протонной терапии с модуляцией интенсивности пучка составила от 0 до 32,9 Гр, медиана 0,38 Гр. Аналогичная доза при расчете доз фотонной терапии составила от 1,4 Гр до 54,3 Гр, медиана 28,47 Гр. Средняя разница в дозной нагрузке на зрительный нерв в пользу протонной терапии равнялась 28,09 Гр ($p < 0,001$). Среднее значение индекса гомогенности протонов составило 0,16 (ДИ 95 % 0,14–0,18), фотонов – 0,13 (ДИ 95 % 0,11–0,14), $p = 0,00158$.

Заключение: Протонная терапия при проведении повторных курсов лучевой терапии демонстрирует значительное снижение дозной нагрузки на органы риска при сравнении с фотонной терапией на линейном ускорителе. Повторное облучение глиом высокой степени злокачественности с использованием активного сканирующего пучка протонов является перспективным направлением за счет снижения общей токсичности лечения и возможности подведения доз облучения, приближенных к радикальным.

Список сокращений:

- ВЗГТМ – высокозлокачественные глиомы головного мозга
- Гр – Грей
- КПТ – комплекс протонной терапии
- ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография
- КТ – компьютерная томография
- ОБЭ – общая биологическая эффективность
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- IMRT – Image modulated radiotherapy
- GTV – Gross tumor volume
- PTV – Planning tumor volume
- QUANTEC – Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic

Ключевые слова: протонная терапия, глиома, глиобластома, повторное облучение, дозиметрическое планирование

Для цитирования: Медведева К.Е., Адарова А.И., Минаева Н.Г., Гулидов И.А., Корякин С.Н. Сравнительная оценка дозных распределений при протонной и фотонной терапии у пациентов с рецидивами глиом высокой степени злокачественности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 96–101. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-96-101

К.Е. Medvedeva, A.I. Adarova, N.G. Minaeva, I.A. Gulidov, S.N. Koryakin

Comparative Assessment of Dose Distributions During Proton and Photon Therapy in Patients with Recurrent High-Grade Gliomas

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

Contact person: K.E. Medvedeva, e-mail: dr.medvedeva.mrrc@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To compare treatment plans on the Prometheus proton therapy complex (PTC) and a linac in terms of dose distribution parameters and radiation doses on organs at risk.

Material and methods: The study included 20 adult patients who were treated on the Prometheus PTC in 2019–2020 for recurrent malignant gliomas. Comparative planning was carried out in the XIO radiation therapy planning system with the preparation of 3D-conformal photon radiation therapy plans using intensity modulated radiotherapy technology (IMRT) based on one set of contours of the irradiated volumes.

Results: Dose-volume histograms were constructed for all volumes, dose parameters were taken into account to assess the coverage of target volumes and compliance with safety criteria for organs at risk. The average dose to the entire brain volume during proton therapy ranged from 4.54 to 20.63 Gy, the median was 6.74 Gy. The average dose during photon therapy planning ranged from 5.9 to 32.48 Gy, the median was 21.2 Gy. The average difference in radiation load to the entire brain volume was 15.24 Gy ($p < 0.001$). The mean maximum dose to the brainstem during proton therapy ranged from 0.01 to 51.35 Gy, median 9.77 Gy. The mean dose when planning photon therapy using the IMRT technique ranged from 1.6 to 55.1 Gy, median 44.37 Gy. The mean difference was 34.6 Gy ($p < 0.003$). The mean maximum dose to the optic nerve during proton therapy ranged from 0 to 25.19 Gy, median 2.15 Gy. The mean dose in the photon therapy plan was 0 to 51.35 Gy, median 21.05 Gy. The reduction in the mean difference in dose load when using proton therapy was 18.9 Gy ($p < 0.001$). The average maximum dose to the chiasm during intensity-modulated proton therapy ranged from 0 to 32.9 Gy, median 0.38 Gy. A similar dose when calculating photon therapy doses ranged from 1.4 Gy to 54.3 Gy, median 28.47 Gy. The average difference in the dose load on the optic nerve in favor of proton therapy was 28.09 Gy ($p < 0.001$). The average value of the homogeneity index of protons was 0.16 (CI 95 % 0.14–0.18), photons – 0.13 (CI 95 % 0.11–0.14), $p=0.00158$.

Conclusion: Proton therapy during repeated courses of radiation therapy demonstrates a significant reduction in the dose load on risk organs when compared with photon therapy on a linear accelerator. Repeated irradiation of high-grade gliomas using an active scanning proton beam is a promising direction due to the reduction in overall toxicity of treatment and the possibility of delivering radiation doses close to radical ones.

Keywords: *proton therapy, glioma, glioblastoma, re-irradiation, dosimetric planning*

For citation: Medvedeva KE, Adarova AI, Minaeva NG, Gulidov IA, Koryakin SN. Comparative Assessment of Dose Distributions During Proton and Photon Therapy in Patients with Recurrent High-Grade Gliomas. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):96–101. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-96-101

Введение

Злокачественные глиомы головного мозга представляют собой одну из наиболее агрессивных форм первичных опухолей центральной нервной системы. Характерной чертой этих злокачественных образований является их способность к прогрессированию с увеличением степени злокачественности и инфильтративный рост по проводящим путям мозга. С ростом степени злокачественности наблюдается и увеличение частоты рецидивов [1].

При обнаружении рецидива возможны два основных подхода: повторная хирургическая операция или изменение схемы химиотерапии. Однако, если хирургическое вмешательство связано с высоким риском неврологических нарушений, а медикаментозное лечение не приносит результата, возможности для терапии пациентов с злокачественными глиомами существенно сокращаются.

Кроме эффективности лечения рецидивной опухоли, для пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга (ВЗГГМ) также важно сохранение приемлемого качества жизни, что в значительной степени зависит от уменьшения нейротоксичности проводимой терапии. В этом контексте интерес представляет возможность повторного облучения, хотя еще несколько лет назад такая опция рассматривалась с осторожностью [2].

Повторное лучевое лечение продемонстрировало свою эффективность при рецидиве заболевания. При облучении интракраниально расположенной опухоли основной проблемой является соблюдение баланса между эффективностью терапии и ее безопасностью в отношении критически важных структур мозга.

На сегодняшний день накоплен значительный опыт применения фотонной терапии для повторного облучения злокачественных глиом, однако количество исследований, посвященных протонной терапии в этой области, остается относительно невысоким [3].

Целью нашего исследования является сравнение планов лечения на комплексе протонной терапии (КПТ) “Прометеус” и линейном ускорителе электронов по параметрам дозных распределений и нагрузок на органы риска.

Материал и методы

В исследование включены 20 взрослых пациентов, средним возрастом 46,2 года, проходивших лечение на КПТ “Прометеус” в 2019–2020 гг. по поводу рецидива злокачественных глиом. Повторное облучение проводилось в рамках протокола клинической апробации «Метод модулированной по интенсивности пучка протонной терапии при повторном облучении пациентов с интракраниальными опухолями».

Все пациенты исследуемой группы проходили лечение на комплексе протонной терапии “Прометеус”, разработанном АО “Протом” г. Протвино. Главными элементами комплекса являются синхротрон, система позиционирования и перемещения пациента и система дозиметрического планирования облучения.

Лечение на аппарате проводится активным сканирующим пучком протонов в положении сидя. Для всех пациентов исследуемой группы изготавливались индивидуальные фиксирующие термопластические маски, подбирался анатомически соответствующий подголовник. Параметры высоты сидения, ширины боковин и подлокотников подбирались индивидуально и фиксировались в системе аппарата для минимизации произвольных движений и обеспечения комфорта пациента в процессе облучения.

В процессе лечения кресло вращается вокруг своей оси на 360°. Система позиционирования имеет точность в пределах $\pm 0,5$ мм. Возможное отклонение от требуемого положения визуализируется с помощью встроенного компьютерного томографа с конусной геометрией пучка и может быть скорректировано.

У всех пациентов морфологически верифицированы глиомы высокой степени злокачественности. Среди них анапластическая астроцитома – 7 случаев, глиобластома – 9 случаев, олигодендроглиома – 4 случая. Сроки с момента предшествующего облучения составили от 12 до 63 мес.

Планирование повторного облучения осуществлялось на основе корегистрированных изображений одно-миллиметровых срезов магнитно-резонансной компьютерной томографии (МРТ) головного мозга с контрастом, гибридной позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с метионином или тирозином

и топометрической компьютерной томографией (КТ), выполняемой на КПТ “Прометеус” с использованием индивидуальных фиксирующих устройств.

Клинические отступы от биологического объема мишени по данным МРТ и ПЭТ/КТ на планируемый объем (PTV) составлял 0,3 см, учитывая ежедневную верификацию положения мишени в системе объемной рентгеновской визуализации. При планировании учитывались окружающие опухоль органы риска: весь объем головного мозга, ствол головного мозга, зрительные пути. Оконтуривание осуществлялось на основании T₁ – взвешенной постконтрастной МРТ в аксиальной проекции.

Средний объем PTV составил 102,9 см³ (30,1–184,7).

Планирование протонной терапии осуществлялось на специализированном ПО Therapy planner 01.21 (Protom). Сравнительное планирование осуществлялось в системе планирования лучевой терапии ХЮ с составлением планов 3D-конформной фотонной лучевой терапии с использованием технологии модуляции интенсивности пучка (IMRT).

Дозиметрические планы были рассчитаны на основании одного набора контуров облучаемых объемов.

Основные ограничения по уровням толерантных доз для критических органов рассчитывались с учетом общей биологической эффективности (ОБЭ) протонов, равной 1,1. (табл. 1) Сравнимые планы для IMRT были оптимизированы с учетом этих данных.

Таблица 1

Ограничения, принятые для органов риска с учетом ОБЭ протонов

Restrictions for organs at risk, considering overall biological effectiveness of protons

Орган риска	Ограничение	Доза, Гр (QUANTEC)	Доза с учетом ОБЭ-1,1, Гр	Предписываемая доза, Гр
Мозг	D _{max}	60	54,54545	54,54
Ствол головного мозга	D _{max}	54	49,09091	49,09
Зрительный нерв	D _{max}	55	50	50
Хиазма	D _{max}	55	50	50

Расчет толерантных доз проводился по формуле:

$$D_2 = D_{\text{QUANTEC}} - D_1 + D_1 \times (0,25 \times 1/2), \quad (1)$$

где D₂ – доза повторного облучения; D_{QUANTEC} – доза в соответствии с рекомендациями QUANTEC; D₁ – доза первичного облучения.

Сравнение данных производилось с помощью статистического анализа в программе StatPlus с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Результаты

Для всех объемов были построены гистограммы доза–объем, параметры дозы учитывались для оценки охвата целевых объемов и соответствия критериям безопасности для органов риска.

Поскольку пациенты исследуемой группы ранее получали лучевое лечение, расчет толерантных доз для органов риска проводился с учетом данных предшествующего плана по принципу ALARA (as low as reasonably achievable – т.е. минимально возможными).

Средняя доза на весь объем головного мозга составила при проведении протонной терапии от 4,54 до 20,63 Гр, медиана – 6,74 Гр. Средняя доза при планировании фотонной терапии составила от 5,9 до 32,48 Гр,

медиана равнялась 21,2 Гр. Средняя разница в лучевой нагрузке на весь объем головного мозга составила 15,24 Гр (p < 0,001).

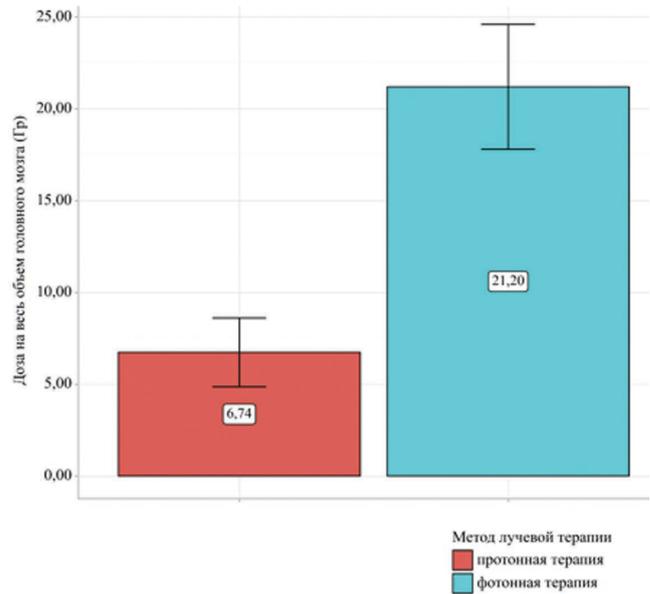


Рис. 1. Сравнение дозной нагрузки на весь объем головного мозга в зависимости от метода лучевой терапии

Fig. 1. Comparison of dose distribution to whole brain volume depending on radiotherapy method

Средняя максимальная доза на ствол головного мозга при проведении протонной терапии составила от 0,01 до 51,35 Гр, медиана 9,77 Гр. Средняя доза при планировании фотонной терапии с использованием методики IMRT варьировалась от 1,6 до 55,1 Гр, медиана 44,37 Гр. Средняя разница достигала 34,6 Гр (p < 0,003).

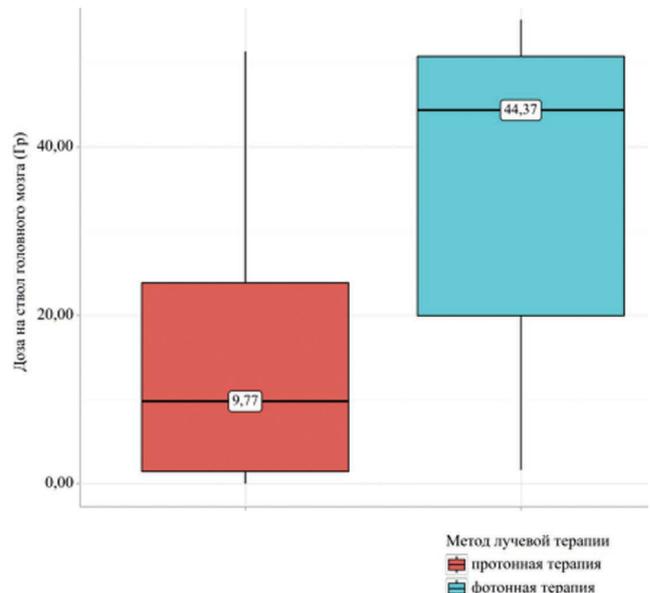


Рис. 2. Сравнение дозной нагрузки на ствол головного мозга в зависимости от метода лучевой терапии

Fig. 2. Comparison of dose distribution to brain stem depending on radiotherapy method

Средняя максимальная доза на зрительный нерв при проведении протонной терапии составила от 0 до 25,19 Гр, медиана 2,15 Гр. Средняя доза при фотонной терапии составила 0 до 51,35 Гр, медиана 21,05 Гр. Сни-

жение средней разницы дозной нагрузки при использовании протонной терапии равнялось 18,9 Гр ($p < 0,001$).

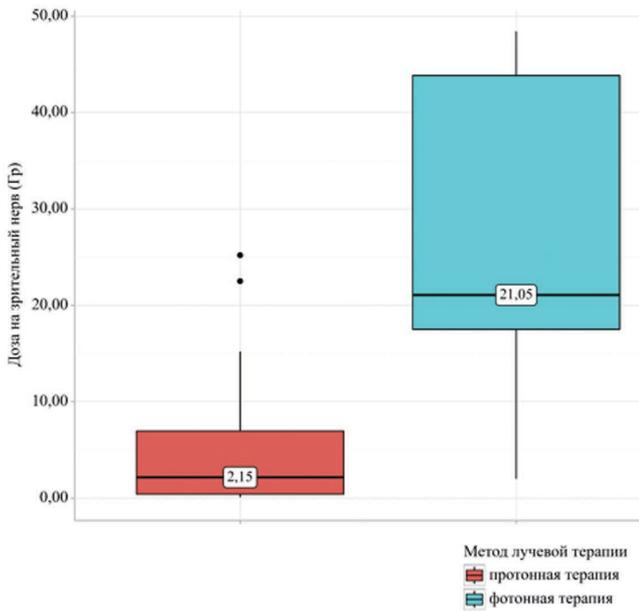


Рис. 3. Сравнение дозной нагрузки на зрительный нерв в зависимости от метода лучевой терапии

Fig. 3. Comparison of dose distribution to optical nerve depending on radiotherapy method

Средняя максимальная доза на хиазму при проведении протонной терапии с модуляцией интенсивности пучка составила от 0 до 32,9 Гр, медиана 0,38 Гр. Аналогичная доза при расчете доз фотонной терапии составила от 1,4 Гр до 54,3 Гр, медиана 28,47 Гр. Средняя разница в дозной нагрузке на зрительный нерв в пользу протонной терапии равнялась 28,09 Гр ($p < 0,001$).

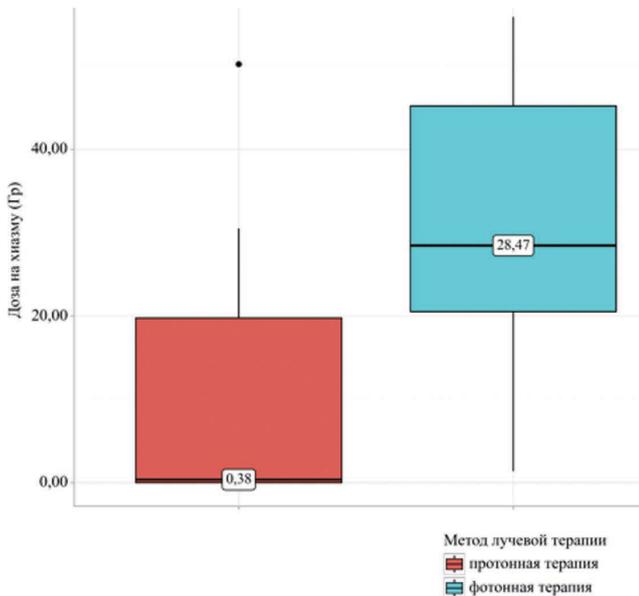


Рис. 4. Сравнение дозной нагрузки на хиазму в зависимости от метода лучевой терапии

Fig. 4. Comparison of dose distribution to chiasma depending on radiotherapy method

Суммарные данные о снижении дозы на органы риска при проведении протонной терапии отражены в табл. 2.

Таблица 2

Суммарные данные о снижении дозы на органы риска при проведении протонной терапии

Summary data on dose reduction to organs at risk during proton therapy

Орган риска	Ограничение по дозе (с учетом ОБЭ-1,1), Гр	Фотонная терапия, Гр	Протонная терапия, Гр	Разница, Гр	p
Весь объем мозга	54,5	21,2	6,74	14,46	$< 0,001^*$
Ствол мозга	49	44,37	9,77	34,6	$0,003^*$
Зрительный нерв	50	21,05	2,15	18,9	$< 0,001^*$
Хиазма	50	28,47	0,38	28,09	$< 0,001^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В исследовании также проведена сравнительная оценка индекса гомогенности для оценки качества дозного распределения при формировании мишени для протонной и фотонной терапии. Оценивались параметры D_2 , D_{98} и индекс гомогенности (HI):

$$HI = D_2 \% / D_{98} \% \quad (2)$$

Среднее значение индекса гомогенности протонов составило 0,16 (ДИ 95 % 0,14–0,18), фотонов – 0,13 (ДИ 95 % 0,11–0,14), $p = 0,00158$.

Таблица 3

Значение индекса гомогенности
Values of homogeneity index

	Среднее значение D_2 , Грей	Среднее значение D_{mean} , Грей	Среднее значение D_{98} , Грей	Индекс гомогенности HI
Протонная терапия	54,87	50,23	46,24	0,16
Фотонная терапия	58,06	52,41	49,9	0,13

Степень преимущества по снижению дозы на органы риска зависит от расположения мишени относительно критических структур, ее формы и объема.

На рис. 5 представлен пример дозного распределения при проведении протонной и фотонной терапии.

При сравнении планов данного пациента оценивались нагрузки на органы риска (табл. 4).

В представленном случае опухоль находится в непосредственной близости от двух критических структур – ствола головного мозга и левого зрительного нерва.

Показатели плана протонной терапии показывают дозиметрическое преимущество для всех органов риска.

Обсуждение

Одним из основных направлений развития методик лучевой лечения является оптимизация дозного распределения в облучаемых объемах. Облучение интракраниальных новообразований представляет сложную практическую задачу ввиду необходимости подведения высоких лечебных доз к мишени, тесно окруженной критическими структурами.

Физические особенности терапии пучком заряженных частиц основаны на максимальном поглощении дозы излучения в конце пробега тяжелой частицы, называемой пиком Брэгга.

Трехмерный целевой объем обычно не может быть покрыт одним пучком моноэнергетических частиц, даже с учетом расширенного пика Брэгга, возникающего из-за разброса энергии и, следовательно, разброса по дли-

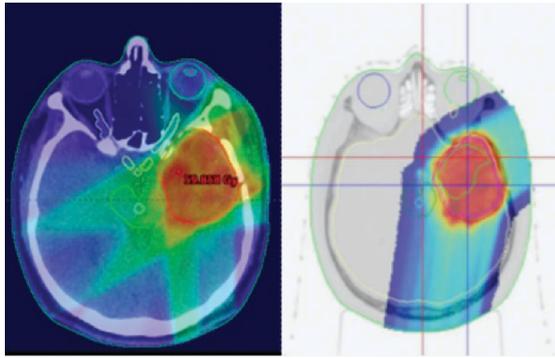


Рис. 5. Пациент Б., 54 лет с диагнозом анапластической астроцитомы левой височно-островковой области. Состояние после хирургического лечения в 2019 г. с последующим проведением курса химиолучевой терапии до СОД 60 Гр на линейном ускорителе на фоне приема темозоломида и последующим проведением химиотерапии темозоломидом в монорежиме. Рецидив в 2021 г.

Fig. 5. Patient B., 54 years old, diagnosed with anaplastic astrocytoma of the left temporo-insular region. Condition after surgical treatment in 2019, followed by a course of chemoradiotherapy while taking temozolomide up to total dose 60 Gy on a linear accelerator, followed by chemotherapy with temozolomide in mono mode. Relapse in 2021

Таблица 4

Сравнение дозных нагрузок на органы риска при сравнительном планировании повторного курса облучения
Comparison of dose distribution to organs at risk during comparative planning of reirradiation

Орган риска	Протонная терапия D _{max} , Гр	Фотонная терапия D _{max} , Гр	Разница дозы, Гр
Весь объем головного мозга	52,04	60,02	7,98
Ствол головного мозга	48,61	53,92	5,31
Центр ствола ГМ	25,12	35,03	9,91
Левый глаз	1,59	30,36	28,77
Правый глаз	0	7,65	7,65
Правый зрительный нерв	0,5	12,28	11,68
Левый зрительный нерв	31,22	36,68	5,16
Хиазма	21,23	32,39	11,16

не пробега различных частиц. Таким образом, во время планирования лечения необходимо сформировать набор лучей с уменьшающейся энергией для получения так называемого расширенного пика Брэгга (spread-out Bragg peak SOBP). В результате, целевые объемы сложной формы могут получать назначенную дозу с высокой конформностью и однородным распределением дозы [4].

Кроме того, заряженные частицы подвергаются кулоновскому взаимодействию с ядрами и электронами, что вызывает боковое отклонение и, как следствие, расширение пучка. В клинической практике и при планировании лечения это отклонение имеет значение при создании резких градиентов дозы для защиты органов риска [5].

Физическое распределение дозы заряженных частиц особенно хорошо подходит для этой цели, как описано ранее. Градиент дозы и результирующие биологические эффекты можно количественно оценить с помощью линейной передачи энергии (ЛПЭ), определяемой как потерю энергии на единицу пробега частицы. Излучение с более высокой ЛПЭ может привести к более серьезным биомолекулярным повреждениям. Прямое взаимодействие ускоренной тяжелой частицы с ДНК клетки вызывает кластерные поражения с разрывом цепочки ДНК. Это лишает опухолевую клетку способности восстанавливать повреждения, что приводит к ее уничтожению [6].

Для учета различных биологических эффектов излучения с более высокой ЛПЭ была введена относительная биологическая эффективность (ОБЭ). Это отношение дозы опорного пучка (рентгеновского излучения 250 кВ или гамма-излучения ⁶⁰Со) к пучку частиц, производящему такой же биологический эффект. Физическую дозу пучка частиц необходимо умножить на специфической ОБЭ для получения биологически эффективной дозы в Гр (RBE). ОБЭ зависит от нескольких факторов, наиболее важные из которых: ЛПЭ частицы, положение в пределах пика Брэгга, уровень дозы или величина дозы за фракцию, оксигенация, положение клеток внутри цикла репликации и выбранные клинические конечные точки [7].

Одной из проблем повторного облучения является сложность расчета объективной кумулятивной дозы. Это связано с необходимостью детального анализа плана предшествующего лечения, что возможно не во всех случаях. Именно поэтому возможность подведения минимально допустимой дозы на орган риска может быть единственным шансом для пациента, нуждающегося в повторном облучении опухоли вблизи критических структур головного мозга.

Нормализованная суммарная доза (NTD кумулятивная), которая может быть доставлена при повторном облучении, зависит от объема мишени и метода лучевой терапии. Накопленная нормализованная суммарная доза, превышающая 100–120 Гр для стандартного фракционирования, коррелировала с радиоиндуцированным некрозом белого вещества головного мозга. Меньшие объемы и более конформные методы обеспечивают безопасную доставку более высоких кумулятивных доз (90–133,9 Гр для фракционированной СРТ и 111,6–137,2 Гр для СРХ) [8, 9].

В случае повторного облучения рецидивных глиом высокой степени злокачественности подведение более высокой суммарной дозы ассоциировано с лучшими показателями локального контроля и выживаемости пациентов. Ранее проведенные исследования показали приемлемый уровень поздней токсичности при относительной эскалации дозы [10, 11].

Ранее проведенные исследования показали дозиметрические преимущества при сравнении планов протонной и фотонной терапии у пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга [12–14].

В исследовании Adeberg et al были сопоставлены характеристики планов лучевой терапии 12 пациентов с ВЗГГМ, рассчитанных на основании идентичных объемов для протонной терапии с модуляцией интенсивности пучка (IMPT) и фотонной терапии с применением технологий 3D-CRT и VMAT.

Покрывание целевого объема было сопоставимым для всех трех методов. По сравнению с 3D-CRT и VMAT, протонная терапия показала статистически значимое снижение ($p < 0,05$) средней дозы для всего мозга (–20,2 %, –22,7 %); супратенториальной (–14,2 %, –20,8 %) и инфратенториальной (–91,0 %, –77,0 %) областей; ствола мозга (–67,6 %, –28,1 %); гипофиза (–52,9 %, –52,5 %); контралатерального гиппокампа (–98,9 %, –98,7 %); и контралатеральной субвентрикулярной зоны (–62,7 %, –66,7 % соответственно) [15].

В исследовании Poel et al на небольшой группе из 9 пациентов с рецидивами доброкачественных менингиом головного мозга было проведено сравнение планов протонной терапии активным сканирующим пучком и фотонной объемно-модулированной дуговой терапии [16].

В исследовании средняя максимальная кумулятивная доза для органов риска при проведении протонной

терапии была ниже кумулятивной дозы при проведении фотонной терапии: хиазму: $20,9 \pm 24,4$ против $18,5 \pm 23,2$ Гр, $p < 0,01$; левый зрительный нерв: $17,6 \pm 22,6$ vs $16,0 \pm 21,8$ Гр, $p < 0,01$; левый гиппокамп: $19,3 \pm 20,1$ vs $16,2 \pm 19,6$ Гр, $p < 0,01$; правый гиппокамп: $24,9 \pm 33,4$ vs $23,4 \pm 33,6$ Гр, $p < 0,05$; гипофиз: $19,5 \pm 24,8$ vs $17,6 \pm 23,6$ Гр, $p < 0,01$; левая улитка: $10,1 \pm 16,9$ vs $9,3 \pm 16,8$ Гр. Статистически значимой разницы не получено ($p > 0,05$) в средней максимальной дозе на ствол головного мозга ($24,3 \pm 29,9$ Гр vs $21,7 \pm 31,8$ Гр, $p > 0,05$), правый зрительный нерв ($18,8 \pm 23,8$ Гр vs $18,3 \pm 24,7$ Гр, $p > 0,05$) и правую улитку ($13,0 \pm 22,1$ Гр vs $12,7 \pm 23,7$ Гр, $p > 0,1$) [16].

В нашем исследовании удалось достичь наиболее значимого снижения дозы на ствол головного мозга на $34,6$ Гр ($p < 0,05$), а также добиться существенного снижения дозовой нагрузки на зрительный тракт (до 28 Гр) и весь объем головного мозга (до $14,5$ Гр).

Было отмечено, что в ряде случаев дозное распределение при проведении фотонной терапии не позволяет достигнуть целей планирования. В случае повторного облучения опухоли, расположенной вблизи критических структур, различия градиента дозы позволяют сделать выбор в пользу протонной терапии, так как в этих ситуациях возможна эскалация дозы без превышения допустимых значений для органов риска [17].

Выводы

Протонная терапия при проведении повторных курсов лучевой терапии демонстрирует значительное снижение дозой нагрузки на органы риска при сравнении с фотонной терапией на линейном ускорителе. Повторное облучение глиом высокой степени злокачественности с использованием активного сканирующего пучка протонов является перспективным направлением за счет снижения общей токсичности лечения и возможности подведения доз облучения, приближенных к радикальным.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Рябова А.И., Новиков В.А., Мусабаяева Л.И., Полежаева И.С. Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т.13. №3. С. 119-125 [Choynzonov Ye.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Ryabova A.I., Novikov V.A., Musabayeva L.I., Polezhayeva I.S. Modern Approach to Chemoradiation Therapy of Malignant Gliomas of the Brain. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2014;13;3:119-125 (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2014-3-119-125.
2. Combs S.E., Debus J., Schulz-Ertner D. Radiotherapeutic Alternatives for Previously Irradiated Recurrent Gliomas. *BMC Cancer*. 2007;7:167. doi: 10.1186/1471-2407-7-167.
3. Lee J., Cho J., Chang J.H., Suh C.O. Re-Irradiation for Recurrent Gliomas: Treatment Outcomes and Prognostic Factors. *Yonsei Med J*. 2016 Jul 1;57;4:824–30. doi: 10.3349/ymj.2016.57.4.824.
4. Held K.D., Lomax A.J., Troost E.G.C. Proton Therapy Special Feature: Introductory Editorial. *Br J Radiol*. 2020;93;1107:20209004. doi: 10.1259/bjr.20209004.
5. Durante M., Flanz J. Charged Particle Beams to Cure Cancer: Strengths and Challenges. *Seminars in Oncology*. W.B. Saunders. 2019;46;3:219–225. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.007.
6. Kraft G. Progress in Particle and Nuclear Physics Tumor Therapy with Heavy Charged Particles. *Progress in Particle and Nuclear Physics*. 2000;45:473–544. doi: 10.1016/S0146-6410(00)00112-5.
7. Schaub L., Harrabi S.B., Debus J. Particle Therapy in the Future of Precision Therapy. *Br J Radiol*. 2020;93;1114:20200183. doi: 10.1259/bjr.20200183.
8. Mayer R., Sminia P. Reirradiation Tolerance of the Human Brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70;5:1350-60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.015.
9. Nieder C., Milas L., Ang K.K. Tissue Tolerance to Reirradiation. *Semin Radiat Oncol*. 2000;10;3:200-209. doi: 10.1053/srao.2000.6593.
10. Desai B.M., Rockne R.C., Rademaker A.W., Hartsell W.F., Sweeney P., Raizer J.J., et al. Overall Survival (OS) and Toxicity Outcomes Following Large-Volume Re-Irradiation Using Proton Therapy (PT) for Recurrent Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90;1:286. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.971.
11. Combs S.E., Edler L., Rausch R., Welzel T., Wick W., Debus J. Generation and Validation of a Prognostic Score to Predict Outcome after Re-Irradiation of Recurrent Glioma. *Acta Oncol (Madr)*. 2013;52;1:147–52. doi: 10.3109/0284186X.2012.692882.
12. Baumert B.G., Lomax A.J., Miltchev V., Davis J.B. A Comparison of Dose Distributions of Proton Beams in Stereotactic Conformal Radiotherapy of Brain Lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49;5:1439-1449. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01422-x.
13. Bolsi A., Fogliata A., Cozzi L. Radiotherapy of Small Intracranial Tumours with Different Advanced Techniques Using Photon and Proton Beams: a Treatment Planning Study. *Radiation and Oncology*. 2003;68;1:1-14. doi: 10.1016/s0167-8140(03)00117-8
14. Kosaki K., Ecker S., Habermehl D., Rieken S., Jäkel O., Herfarth K., et al. Comparison of Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) with Intensity Modulated Particle Therapy (IMPT) Using Fixed Beams or an Ion Gantry for the Treatment of Patients with Skull Base Meningiomas. *Radiation Oncology*. 2012 Mar 22;7;44:1. doi:10.1186/1748-717X-7-44.
15. Adeberg S., Harrabi S.B., Bougatf N., et al. Intensity-Modulated Proton Therapy, Volumetric-Modulated arc Therapy, and 3D Conformal Radiotherapy in Anaplastic Astrocytoma and Glioblastoma: a Dosimetric Comparison. *Intensitätsmodulierte Protonentherapie, Volumenmodulierte Arc-Therapie und Dreidimensionale Konformale Radiotherapie Beim Anaplastischen Astrozytom und Glioblastom: Ein Dosimetrischer Vergleich*. *Strahlenther Onkol*. 2016;192;11:770-779. doi: 10.1007/s00066-016-1007-7.
16. Poel R., Stuessi A., Unkelbach J., Tanadini-Lang S., Guckenberger M., Foerster R. Dosimetric Comparison of Protons vs Photons in Re-Irradiation of Intracranial Meningioma *Br J Radiol*. 2019;92;1100:20190113. doi: 10.1259/bjr.20190113.
17. Weber D.C., Lim P.S., Tran S., Walser M., Bolsi A., et al. Proton Therapy for Brain Tumours in the Area of Evidence-Based Medicine. *Br J Radiol*. 2020;93;1107:20190237. doi: 10.1259/bjr.20190237.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

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: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.

Е.В. Ефанова^{1,2}, Ж.А. Старцева³, С.А. Фурсов^{1,2}, А.Л. Чернышова^{1,4}, О.А. Ткачук^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ТЕРМОРАДИОТЕРАПИИ

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

² Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, Новосибирск

³ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск

Контактное лицо: Екатерина Владимировна Ефанова, e-mail: misscathy@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность: Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний у мужчин. По данным статистики Российской Федерации, на 2023 г. в структуре заболеваемости рак предстательной железы находится на 1-м месте среди злокачественных новообразований у мужчин (19,1 %) и на 3-м месте (8,3 %) в структуре смертности от злокачественных новообразований мужского населения. Одним из основных методов лечения рака предстательной железы является дистанционная лучевая терапия, при сочетании радиотерапии и локальной гипертермии используют термин – терморadiотерапия. Среди заболевших раком предстательной железы неуклонно отмечается рост пациентов с метаболическим синдромом (МС). Учитывая, сложные гормональные и метаболические изменения при МС, в настоящее время, считается, что данный синдром является потенциальным фактором риска неблагоприятного прогноза в лечении рака предстательной железы.

Цель: Оценить влияние метаболического синдрома у пациентов со злокачественным новообразованием предстательной железы на частоту проявления и тяжесть нежелательных явлений на фоне проведения терморadiотерапии.

Материал и методы: В данном нерандомизированном сравнительном исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом рака предстательной железы (аденокарцинома) $T_3-T_4N_0M_0$, получавших дистанционную лучевую терапию по методике объемно-модулированной терапии (VMAT) с облучением предстательной железы, семенных пузырьков, лимфатических узлов малого таза до суммарной очаговой дозы (СОД) 80/80/50 изoГр в режиме 5 раз в неделю, 28 сеансов, на линейном ускорителе электронов Elekta Versa HD (Великобритания), фотонным пучком 6 МВ с радиомодификацией локальной гипертермией на аппарате Celsius TCS (Германия) по схеме: 2 раза в неделю, всего 8–10 процедур за 2 ч до лучевой терапии, продолжительность нагрева 40–60 мин при температуре 40–42 °С. В группу исследования включены 30 чел, получавших терморadiотерапию, с диагностированным метаболическим синдромом (по критериям IDF 2009 г.) до начала лечения. Группу контроля составили 30 пациентов, проходивших терморadiотерапию без метаболического синдрома в анамнезе.

Результаты и обсуждение: Анализ данных пациентов показывает, что в категории пациентов, страдающих раком предстательной железы с метаболическим синдромом, по сравнению с контрольной группой преобладают более выраженные лучевые реакции, такие как радиоэпителиит на коже в месте облучения и никтурия. Метаболические изменения обуславливают нарушения лимфатической и кровеносной микроциркуляции, процессов репарации кожных покровов; абдоминальное ожирение приводит к повышению внутрибрюшного давления, в связи с чем повышается частота мочеиспускания в ночное время.

Заключение: Больные раком предстательной железы с метаболическим синдромом, получающие терморadiотерапию, требуют большого внимания со стороны врачей в связи с повышенным риском развития выраженных лучевых реакций. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, что внесёт безусловный вклад в повышение эффективности лечения у пациентов данной категории.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, локальная гипертермия, терморadiотерапия, метаболический синдром, лучевые реакции

Для цитирования: Ефанова Е.В., Старцева Ж.А., Фурсов С.А., Чернышова А.Л., Ткачук О.А. Особенности лучевых реакций у больных раком предстательной железы с метаболическим синдромом на фоне терморadiотерапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 102–105. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-102-105

E.V. Efanova^{1,2}, Zh.A. Startseva³, S.A. Fursov^{1,2}, A.L. Chernyshova^{1,4}, O.A. Tkachuk^{1,2}

Features of Radiation Reactions in Patients with Prostate Cancer with Metabolic Syndrome on the Background of Thermoradiotherapy

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Novosibirsk, Russia

³ Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

⁴ E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

Contact person: Ekaterina V. Efanova, e-mail: misscathy@list.ru

ANNOTATION

Background: Prostate cancer (PC) is one of the most common cancers in men. According to the statistics of the Russian Federation for 2023, prostate cancer ranks 1st among malignant neoplasms in men (19.1 %) and 3rd (8.3 %) in the structure of mortality from malignant neoplasms in the male population. One of the main methods of treating prostate cancer is remote radiation therapy, with a combination of radiotherapy and local hyperthermia, the term thermoradiotherapy is used. There has been a steady increase in patients with metabolic syndrome (MS) among prostate cancer patients. Given the complex hormonal and metabolic changes in MS, it is currently believed that this syndrome is a potential risk factor for an unfavorable prognosis in the treatment of prostate cancer.

Purpose: to evaluate the effect of metabolic syndrome in patients with prostate malignancy on the frequency and severity of adverse events during thermoradiotherapy.

Material and methods: This non-randomized comparative study involved 60 patients diagnosed with prostate cancer (adenocarcinoma) T₃-T₄N₀M₀ who received remote radiation therapy using volume modulated therapy (VMAT) with irradiation of the prostate gland, seminal vesicles, and pelvic lymph nodes to a total focal dose (SOD) of 80/80/50 Gy in the mode 5 times a week, 28 sessions, on Electa linear electron accelerators Versa HD (Great Britain), photon beam of 6 MeV energy with local hyperthermia radio modification on a Celsius TCS device (Germany) according to the scheme: 2 times a week, 8–10 procedures in total 2 hours before radiation therapy, heating duration 40–60 minutes at a temperature of 40–42 °C. The study group included 30 people who received thermoradiotherapy and were diagnosed with metabolic syndrome (according to the criteria of the IDF in 2009) before starting treatment. The control group consisted of 30 patients undergoing thermoradiotherapy without a history of metabolic syndrome.

Results and discussion: Analysis of these patient groups shows that in the category of prostate cancer patients with metabolic syndrome, compared with the control group, more pronounced radiation reactions prevail, such as radioepitheliitis on the skin at the site of irradiation and nocturia. Metabolic changes cause disorders of lymphatic and circulatory microcirculation, skin repair processes; abdominal obesity leads to increased intra-abdominal pressure, which increases the frequency of urination at night.

Conclusion: Prostate cancer patients with metabolic syndrome receiving thermoradiotherapy require great attention from doctors due to the increased risk of developing severe radiation reactions. In this regard, further research in this area is necessary, which makes an unconditional contribution to improving the effectiveness of treatment in this category of patients.

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, local hyperthermia, thermoradiotherapy, metabolic syndrome, radiation reactions

For citation: Efanova EV, Startseva ZhA, Fursov SA, Chernyshova AL, Tkachuk OA. Features of Radiation Reactions in Patients with Prostate Cancer with Metabolic Syndrome on the Background of Thermoradiotherapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):102–105. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-102-105

Введение

Как предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний у мужчин. По данным статистики Российской Федерации, на 2023 г. в структуре заболеваемости рак предстательной железы находится на 1-м месте среди злокачественных новообразований у мужчин (19,1 %) и на 3-м месте (8,3 %) в структуре смертности от злокачественных новообразований мужского населения. Средний возраст больных составляет 69,9 лет [1]. Одним из основных методов лечения рака предстательной железы является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), при сочетании радиотерапии и локальной гипертермии используют термин-терморadioтерапия [2].

Среди заболевших раком предстательной железы неуклонно отмечается рост пациентов с метаболическим синдромом (МС). В 2009 г. на заседании Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) был достигнут консенсус по диагностическим критериям МС, для его подтверждения необходимо наличие трёх из пяти перечисленных критериев: окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин; триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л или проводимая гипополипидемическая терапия; холестерин ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин < 1,3 ммоль/л у женщин или проводимая гипополипидемическая терапия; артериальное давление (АД) систолическое ≥ 130 и/или АД диастолическое ≥ 85 мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия; глюкоза натощак ≥ 5,6 ммоль/л или уже установленный диагноз сахарного диабета 2-го типа [3]. Учитывая сложные гормональные и метаболические изменения при МС, в настоящее время считается, что данный синдром является потенциальным фактором риска неблагоприятного прогноза в лечении рака предстательной железы [4]. В связи с этим оценка влияния метаболического синдрома при проведении терморadioтерапии является актуальной проблемой и обуславливает цель настоящего исследования.

Цель: оценить влияние метаболического синдрома у пациентов со злокачественным новообразованием предстательной железы на частоту проявления и тяжесть нежелательных явлений на фоне проведения терморadioтерапии.

Материал и методы

Исследование было проведено в ГБУЗ НСО НОКОД «Новосибирский областной клинический онкологический Диспансер», который является клинической базой кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Одобрение получено локально этическим комитетом на базе ГБУЗ НСО «НОКОД», протокол заседания № 144 от 17.07.2023 г. В данном не рандомизированном сравнительном исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом рак предстательной железы (аденокарцинома) T₃-T₄N₀M₀, получавших дистанционную лучевую терапию по методике объемно-модулированной терапии (VMAT) с облучением предстательной железы, семенных пузырьков, лимфатических узлов малого таза до суммарной очаговой дозы (СОД) 80/80/50 изоГр в режиме 5 раз в неделю, 28 фракций, на линейном ускорителе электронов Electa Versa HD (Великобритания), фотонным пучком 6 МВ с радиомодификацией локальной гипертермией на аппарате Celsius TCS (Германия) по схеме: 2 раза в неделю, всего 8–10 процедур за 2 ч до лучевой терапии, продолжительность нагрева 40–60 мин при температуре 40–42 °C. Пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В группу исследования включены 30 чел, получавших терморadioтерапию, с диагностированным метаболическим синдромом до начала лечения. МС у пациентов был установлен по критериям IDF 2009 г. Группу контроля составили 30 пациентов, проходивших терморadioтерапию без метаболического синдрома в анамнезе.

В исследовании использовались следующие критерии включения:

1. Пациенты с местнораспространенным раком предстательной железы (T₃-T₄N₀M₀), подтвержденным по данным гистологии.
2. Необходимость в проведении терморадитерапии с облучением предстательной железы, семенных пузырьков, лимфатических узлов малого таза.
3. Статус пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) не более 2 или индекс Карновского не менее 50 %.
4. Наличие метаболического синдрома, согласно критериям IDF 2009 года до начала лечения у исследовательской группы.

На медиане лечения (на 14-м сеансе ДЛТ с радиомодификацией гипертермией) и в конце курса терморадитерапии у исследовательской и контрольной группы с целью контроля за нежелательными явлениями оценивались следующие параметры:

- анамнестическая оценка дизурических расстройств: частота никтурии – позывов к мочеиспусканию в ночное время;
- лучевые реакции при осмотре кожных покровов (эпидермит) в соответствии с классификацией RTOG/EORTC, 1995 г. (табл. 1);
- лучевой ректит, в соответствии с классификацией RTOG/EORTC, 1995 г. (табл. 2);

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica (StatSoft, США).

Таблица 1

Классификация ранних лучевых повреждений на коже (радиоэпидермит) RTOG/EORTC, 1995 г. [7]
Classification of early radiation injuries on the skin, (radio epidermitis) RTOG/EORTC, 1995

Критерий RTOG	Изменения на коже
0 степень	Нет изменений кожных покровов
1 степень	Слабая эритема, сухая десквамация, эпиляция
2 степень	Яркая эритема, островковая влажная десквамация, умеренный отек кожи
3 степень	Сливная влажная десквамация, сильный отек
4 степень	Изъязвление, геморрагии, некроз

Таблица 2

Классификация лучевого ректита RTOG/EORTC, 1995 г. [7]
Classification of the severity of radiation rectitis RTOG/EORTC, 1995

Степень выраженности	Влияние на качество жизни	Клинические проявления
Степень 0	Не влияет	Без каких-либо симптомов и вмешательств
Степень 1	Легкое и самоограничивающееся течение	Невыраженная диарея, редкие тенезмы, частота стула ≤ 5 раз в день, выделение небольшого количества слизи или крови
Степень 2	Управляемое консервативно, не влияющее на образ жизни, течение	Умеренная диарея и колики, частота стула >5 раз в день, выделение большого количества слизи или периодические кровотечения
Степень 3	Тяжелое, влияющее на качество жизни, течение	Стриктура кишки или кровотечение, требующее хирургического вмешательства
Степень 4	Жизнеопасное течение, требующее срочного лечения	Обструкция кишечника, образование свищей, интенсивное кровотечение, требующее госпитализации и срочного хирургического лечения
Степень 5	Смерть	Смертельный исход, непосредственно связанный с проявлениями заболевания

Результаты и обсуждение

Анализ жалоб пациентов в группе исследования показал, что частота никтурии в середине курса лечения у пациентов исследовательской группы составляла 2–3 раз за ночь, в группе контроля – 2–3 раз за ночь (различий не было). После окончания терморадитерапии в группе исследования наблюдалось увеличение частоты никтурии (позывов к мочеиспусканию в ночное время) до 4–5 раз за ночь, по сравнению с контрольной группой, где частота мочеиспускания осталась прежней 2–3 раз за ночь. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что у пациентов с метаболическим синдромом выраженность дизурических нарушений выше по сравнению с контрольной группой. По данным ряда исследований, указанные лучевые реакции могут быть связаны с тем, что у лиц с абдоминальным ожирением повышается внутрибрюшное давление, что приводит к никтурии [5].

В связи с радиочувствительностью кожных покровов были изучены лучевые реакции на коже в зоне облучения малого таза у пациентов исследуемой и контрольной группы.

Таблица 3

Сравнение выраженности радиоэпидермита у пациентов исследовательской и контрольной группы, получавших терморадитерапию, по шкале RTOG/EORTC (1995), абс.ч. (%)
Comparison of the severity of radioepidermitis in patients of the research and control group who received thermoradiotherapy, according to the RTOG/EORTC (1995), abs.hours (%)

Радио-эпидермит, степень	Группа исследования, n*=30		Контрольная группа, n*=30	
	Медиана лечения	После завершения терапии	Медиана лечения	После завершения терапии
0	20 (66,67 %)	4 (13,33 %)	28 (93,33 %)	9 (30,0 %)
1	10 (33,33 %)	10 (33,33 %)	2 (6,67 %)	21 (70,0 %)
2	–	16 (53,3 %)**	–	–
3	–	–	–	–
4	–	–	–	–

Примечание: * n – количество пациентов, ** достоверно при p<0,05

Проведен анализ лучевых реакций со стороны кожных покровов в двух группах. У 53,33 % пациентов с метаболическим синдромом после завершения терморадитерапии наблюдался более выраженный радиоэпидермит, чем у пациентов контрольной группы, и он соответствовал 2 степени. Вероятно, данные изменения связаны с тем, что на фоне абдоминального ожирения наблюдаются изменения придатков кожи, подкожной жировой клетчатки, лимфатической и кровеносной микроциркуляции, коллагеновых структур и процессов регенерации тканей, приводящих к развитию кожных нежелательных явлений [6, 7]. Во всех случаях радиоэпидермиты не приводили к перерыву в лечении и купировались назначением медикаментозной симптоматической терапии: мазь дексапантенонд 2–3 раза в сутки, местно на кожу тонким слоем, после лучевой терапии.

С учетом того, что при лучевой терапии предстательной железы в зону облучения попадает прямая кишка, целесообразно выполнить оценку лучевого ректита.

Из данных табл. 4 установлено, что по количеству пациентов с лучевым ректитом достоверных отличий в сравниваемых группах выявлено не было (p>0,05). Лучевая реакция со стороны слизистой прямой кишки 1-ой степени не препятствовала продолжению лучевой терапии и не потребовала дополнительных медицинских вмешательств.

Таблица 4

Сравнение выраженности лучевого ректита у пациентов исследовательской и контрольной группы, получавших терморрадиотерапию, по шкале RTOG/EORTC (1995), абс.ч. (%)
Comparison of the severity of radiation proctitis in patients of the study and control group who received thermoradiotherapy, according to the RTOG/EORTC scale (1995), abs.h. (%)

Лучевой ректит, степень	Группа исследования, n=30		Контрольная группа, n=30	
	Медиана лечения	После завершения терапии	Медиана лечения	После завершения терапии
0	28 (93,33 %)	20 (66,67 %)	29 (96,67 %)	21 (70,00 %)
1	2 (6,67 %)	10 (33,33 %)	1 (3,33 %)	9 (30,00 %)
2	–	–	–	–
3	–	–	–	–
4	–	–	–	–
5	–	–	–	–

Заключение

Таким образом, результаты исследования показали, что:

1. У пациентов с метаболическим синдромом после завершения курса терморрадиотерапии выраженность

дизурических нарушений выше по сравнению с контрольной группой. Лучевые реакции, у данной группы, вероятно связаны с наличием абдоминального ожирения, которое внутрибрюшное давление и приводит к никтурии.

2. В группе исследования по сравнению с контрольной группой отмечается выраженный радиоэпидермит, соответствующий 2-ой степени по шкале RTOG/EORTC, вероятно связанный с тем, что метаболические изменения приводят к нарушениям процессов регенерации тканей, вызывающих развитие кожных нежелательных явлений.

3. Достоверных отличий в частоте лучевого ректита в исследуемой и контрольной группе не выявлено.

Таким образом, больные раком предстательной железы с метаболическим синдромом, получающие терморрадиотерапию, требуют большого внимания со стороны врачей в связи с повышенным риском развития выраженных лучевых реакций. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, что внесёт безусловный вклад в повышение эффективности лечения у пациентов данной категории.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена, 2023. 276 с.
2. Киприянов Е.А. Гипертермия как компонент комплексного лечения больных раком предстательной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 154 с.
3. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы // Практические рекомендации RUSSCO. 2023. Т.13. С. 640-660. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33.

4. Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Метаболические изменения у пациентов с раком предстательной железы при андроген-депривационной терапии // Сахарный диабет. 2020. Т.23. №2. С. 192-200.
5. Moon S., Chung H.S., Yu J.M., Ko K.J., Choi D.K., Kwon O., Lee Y.G., Cho S.T. The Association between Obesity and the Nocturia in the U.S. Population // Int Neurourol J. 2019 Jun. V.23. No.2. P. 169-176.
6. Knights A.J., Funnell A.P., Pearson R.C., et al. Adipokines and Insulin Action: a Sensitive Issue // Adipocyte. 2014. Vol.3. No.2. P. 88-96.
7. Losano G., Folino A., Rastaldo R. Role of Three Adipokines in Metabolic Syndrome // Pol Arch Med Wewn. 2016. V.126. No.4. P. 219-221.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye Novoo-brazovaniya v Rossii v 2023 Godu (Zabolevayemost' i Smertnost') = Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Morbidity and Mortality)*. Moscow, Moskovskiy Nauchno-Issledovatel'skiy Onkologicheskii Institut Imeni P.A.Gertsena Publ., 2023. 276 p. (In Russ.).
2. Kipriyanov Ye.A. *Gipertermiya kak Komponent Kompleksnogo Lecheniya Bol'nykh Rakom Predstatel'noy Zhelezy = Hyperthermia as a Component of Complex Treatment of Patients with Prostate Cancer*. Doctor's Thesis (Med.). Moscow Publ., 2009. 154 p. (In Russ.).
3. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina Ye.V., Krylov V.V., Matveyev V.B., et al. Practical Recommendations for drug Treatment of Prostate Cancer. *Prakticheskiye Rekomendatsii RUSSCO =*

- Practical Recommendations RUSSCO. 2023;13:640-660 (In Russ.). doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33 (In Russ.).
4. Peshkov M.N., Peshkova G.P., Reshetov I.V. Metabolic Changes in Patients with Prostate Cancer during Androgen Deprivation Therapy. *Sakharmyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23:2:192-200 (In Russ.).
5. Moon S., Chung H.S., Yu J.M., Ko K.J., Choi D.K., Kwon O., Lee Y.G., Cho S.T. The Association Between Obesity and the Nocturia in the U.S. Population. *Int Neurourol J*. 2019 Jun;23:2:169-176.
6. Knights A.J., Funnell A.P., Pearson R.C., et al. Adipokines and Insulin Action: a Sensitive Issue. *Adipocyte*. 2014;3:2:88-96.
7. Losano G., Folino A., Rastaldo R. Role of Three Adipokines in Metabolic Syndrome. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126:4:219-221.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Е.В. Ефанова – дизайн исследования, подбор пациентов по критериям включения, ведение пациентов, заполнение первичной документации, написание рукописи; Ж.А. Старцева – общее руководство исследованием, корректура статьи; С.А. Фурсов – общее руководство исследованием, корректура статьи; А.Л. Чернышова – корректура статьи; О.А. Ткачук – дизайн исследования, корректура статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

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

Financing. E.V. Efanova – study design, patient selection according to inclusion criteria, patient management, filling out primary documentation, writing the manuscript; Z.A. Startseva – general management of the study, proofreading the article; S.A. Fursov – general management of the study, proofreading the article; A.L. Chernyshova – proofreading the article; O.A. Tkachuk – study design, proofreading the article. All authors read and approved the final version before publication.

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

Article received: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.

А.В. Муравлева^{1,3}, В.И. Чернов^{1,2}, В.Е. Гольдберг¹, Е.А. Шамсимухаметова¹, Р.В. Зельчан^{1,2}, А.А. Медведева^{1,2},
О.Д. Брагина^{1,2}, Н.О. Попова¹, В.В. Высоцкая¹, А.Н. Рыбина¹, А.В. Гольдберг¹

ОФЭКТ/КТ С ^{99m}Tc-ПСМА В СТАДИРОВАНИИ И ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

¹ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

³ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск

Контактное лицо: Альбина Владимировна Муравлева, e-mail: albina_danilova7487@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: Демонстрация возможности использования ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА с целью визуализации лимфомы Ходжкина на этапе диагностики, а также в процессе терапии.

Материал и методы: Пациентке с диагнозом лимфома Ходжкина выполнялись стандартные исследования – компьютерная томография с внутривенным контрастированием, а также ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Дополнительно выполнялась ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА.

Результаты: Описан клинический случай лимфомы Ходжкина с поражением средостения у молодой пациентки. Продемонстрирована возможность современных методов ядерной медицины в диагностике лимфомы Ходжкина. Выполнена ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА как вариант альтернативного метода диагностики, при невозможности осуществить ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ на этапе специфического лечения.

Заключение: Представлен клинический случай лимфомы Ходжкина с поражением средостения у молодой пациентки. Продемонстрированы возможности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА для визуализации поражения средостения.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, простатспецифический мембранный антиген, ОФЭКТ/КТ, ^{99m}Tc-ПСМА

Для цитирования: Муравлева А.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е., Шамсимухаметова Е.А., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Рыбина А.Н., Гольдберг А.В. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА в стадировании и диагностике лимфомы Ходжкина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 106–110. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-106-110

A.V. Muravleva^{1,3}, V.I. Chernov^{1,2}, V.E. Goldberg¹, E.A. Shamsimukhametova¹, R.V. Zelchan^{1,2}, A.A. Medvedeva^{1,2},
O.D. Bragina^{1,2}, N.O. Popova¹, V.V. Vysotskaya¹, A.N. Rybina¹, A.V. Goldberg¹

SPECT/CT with ^{99m}Tc-PSMA in the Staging and Diagnosis of Hodgkin Lymphoma

¹ Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Contact person: A.V. Muravleva, e-mail: albina_danilova7487@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Demonstrate the possibility of using ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT to visualize Hodgkin's lymphoma at the diagnostic stage, as well as during therapy.

Material and methods: The patient diagnosed with Hodgkin's lymphoma underwent standard studies – computed tomography with intravenous contrast, as well as PET/CT with ¹⁸F-FDG. Additionally, ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT was performed.

Results: A clinical case of Hodgkin's lymphoma with mediastinal lesions in a young patient is described. The possibility of modern nuclear medicine methods in the diagnosis of Hodgkin's lymphoma is demonstrated. SPECT/CT with ^{99m}Tc-PSMA was performed as an alternative diagnostic method when it is impossible to perform PET/CT with ¹⁸F-FDG at the stage of specific treatment.

Conclusion: The article presents a clinical case of Hodgkin's lymphoma with mediastinal involvement in a young patient. The capabilities of SPECT/CT with ^{99m}Tc-PSMA for visualization of mediastinal lesions was demonstrated.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, prostate-specific membrane antigen, SPECT/CT, ^{99m}Tc-PSMA

For citation: Muravleva AV, Chernov VI, Goldberg VE, Shamsimukhametova EA, Zelchan RV, Medvedeva AA, Bragina OD, Popova NO, Vysotskaya VV, Rybina AN, Goldberg AV. SPECT/CT with ^{99m}Tc-PSMA in the Staging and Diagnosis of Hodgkin Lymphoma. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):106–110. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-106-110

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в структуре онкогематологической патологии. Субстратом опухоли являются В-лимфоциты. Данный вид лимфомы относится к индолентным, то есть медленно развиваются и характеризуются благоприятным прогнозом. В то же время встречаются достаточно агрессивные формы ЛХ, обладающие резистентностью к химио- и лучевой терапии, а также склонностью к рецидивированию. На долю лимфомы Ходжкина в России приходится 2,2 случая на 100 тыс. населения в год, смертность от этой патологии достигает 0,61 случаев на 100 тыс. населения в год. Данному заболеванию подвержены все возрастные категории, но чаще встречаются от 16 до 35 лет. В России среди заболевших преобладают женщины [1]. Этиология ЛХ не ясна.

В субстрате пораженного лимфомой Ходжкина лимфоузла на 99 % преобладают реактивные Т и В лимфоциты, фибробласты, эозинофилы, дендритные клетки, гистиоциты и другие клеточные элементы. На долю гигантских одноядерных клеток Ходжкина и многоядерных клеток Березовского–Штернберга–Рид приходится лишь 1 %. Данные клетки продуцируют различные хемокины, перфорин, гранзим и другие вещества, способствующие дальнейшему развитию опухоли.

На сегодняшний день ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ входит в российские, европейские и американские стандарты обследования пациентов с ЛХ. Данный метод исследования рекомендуют выполнять на стадии диагностики заболевания, проведения специфического лечения и по завершении терапии, поскольку ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ дает объективную визуализацию распространенности опухолевого процесса, а также позволяет оценить ответ на проводимое лечение [1–6].

В Российской Федерации не все регионы обладают возможностью проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, из-за ограничений, связанных с невысокой оснащенностью дорогостоящими ПЭТ-сканерами и циклотронами, на которых осуществляется производство фтора-18. В связи с этим, актуальным является исследование возможности клинического применения других методов молекулярной визуализации, как альтернативы ПЭТ. Одним из таких подходов может стать использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ производной глюкозы ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза) [7–13] и ингибитором простатспецифического мембранного антигена, меченного технецием-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА).

Простатспецифический мембранный антиген (ПСМА) – это трансмембранный гликопротеин II типа с глутамат-карбоксипептидазной активностью, состоящий из 3 доменов: короткой внутриклеточной части, трансмембранного участка и экстрацеллюлярного домена [2, 3].

Ведущей ролью ПСМА является способствование развитию злокачественной опухоли предстательной железы, которая в основном состоит из стромальных, эпителиальных и нейроэндокринных клеток, секретирующих факторы роста, хемокины и нейропептиды. Данные вещества, как известно, участвуют в процессах пролиферации, апоптоза, а также клеточного и тканевого гомеостаза. Рецептор ПСМА активно влияет на клетки микроокружения, нарушая баланс синтеза биологически активных веществ. Следствием этого является развитие неопластического процесса. Одновременно выявлена интересная особенность данного антигена. Установлена высокая экспрессия ПСМА некоторыми тканями,

не относящимися к предстательной железе, такими как доброкачественные опухоли, воспалительные процессы, злокачественные новообразования, некоторые виды лимфом. Данную особенность удалось выявить при помощи иммуно-гистохимического анализа (ИГХ) с использованием антител, специфичных с экстрацеллюлярному домену антигена [2, 3]. Следует отметить, что экспрессия ПСМА в вышеперечисленных структурах не столь выражена, по сравнению с клетками злокачественной опухоли предстательной железы.

Радиофармпрепарат (РФП) на основе ингибиторов (ПСМА) хорошо зарекомендовал себя в ПЭТ- и ОФЭКТ-диагностике рака предстательной железы. При этом в недавних публикациях, была отмечена возможность применения такого подхода для визуализации патологического процесса при лимфоме Ходжкина и фолликулярной лимфоме. В этом аспекте, наибольший практический интерес представляет использование $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА, так как технеций-99m остается оптимальным радионуклидом для диагностических исследований благодаря своим физико-химическим свойствам и удобству получения [14, 15]. Сотрудники Томского политехнического университета и Томского НИМЦ с 80-х годов прошлого века разрабатывают инновационные РФП для ядерной медицины [16]. В 2022 г. получил регистрационное удостоверение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА, созданный этим коллективом. Данный РФП активно используется для диагностики рака предстательной железы [15], кроме того изучается возможность его применения для визуализации других злокачественных новообразований, в частности лимфом.

Целью исследования явилась демонстрация возможности использования ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА для диагностики и мониторинга лимфомы Ходжкина.

Данные истории болезни:

Пациентка О. 28 лет.

В ноябре 2023 г. отметила появление слабости, потливости, сухого кашля, похудения. В результате выполнения компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена лимфоаденопатия средостения. Далее стала отмечать увеличение шейных лимфатических узлов. В декабре 2023 г. выполнена биопсия шейного лимфатического узла. При проведении гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала диагностирована лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза. До начала специфической терапии, в соответствии с клиническими рекомендациями была выполнена позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ. По данным ПЭТ/КТ от 10.01.2024 признаки лимфоаденопатии выше диафрагмы, образование средостения с размерами 57×47×8 мм. В данном образовании визуализировалось повышенное поглощение РФП 5 Deauville ($\text{SUV}=8,5$) (рис. 1). По данным КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, перед началом специфического лечения определялось образование переднего средостения размерами 59×41×8,4 мм. Пациентке перед началом химиотерапевтического лечения также выполнена ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА (рис. 2). Картина, полученная методом ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА практически идентична результатом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. При этом уровень аккумуляции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА в очаге поражения оказался несколько меньше ($\text{SUV}=7,5$).

С учетом верифицированного диагноза, согласно клиническим рекомендациям, проводились курсы полихимиотерапии по протоколу ВЕАСОРР (циклофосфан, доксорубин, этопозид, дакарбазин, винкристин, блеомицин, преднизолон). По результатам промежуточного

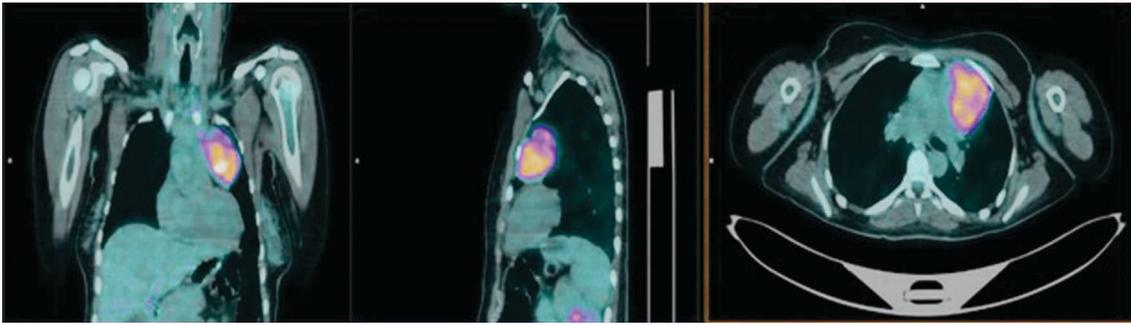


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ – визуализируется высокое накопление РФП (SUV=8,5) в образовании переднего средостения (стрелки)
Fig. 1. PET/CT with ^{18}F -FDG visualizes the uptake of radiopharmaceuticals (SUV=8.5) in the lesion of anterior mediastinum (arrows)

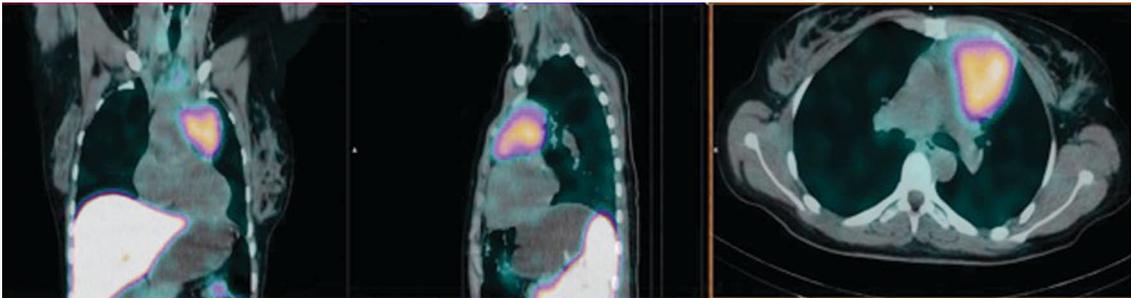


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА – визуализируется поглощение РФП (SUV=7,5) в переднем средостении (стрелки)
Fig. 2. SPECT/CT with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA visualizes radiopharmaceutical uptake (SUV=7.5) in the anterior mediastinum (arrows)

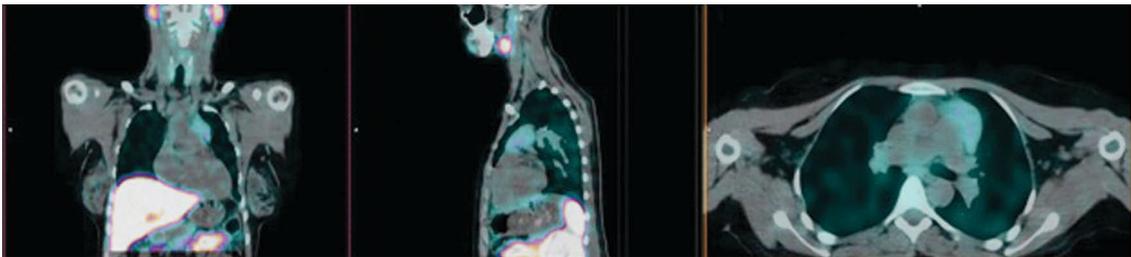


Рис. 3. ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА после 5 курсов химиотерапии. Визуализируется уменьшение размеров образования средостения и существенное снижение накопления РФП в остаточной опухоли (SUV=1,9)
Fig. 3. SPECT/CT with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA after 5 courses of chemotherapy. A decrease in the size of the mediastinal mass and a significant decrease in the of radiopharmaceuticals uptake in the residual tumor are visualized (SUV = 1.9)

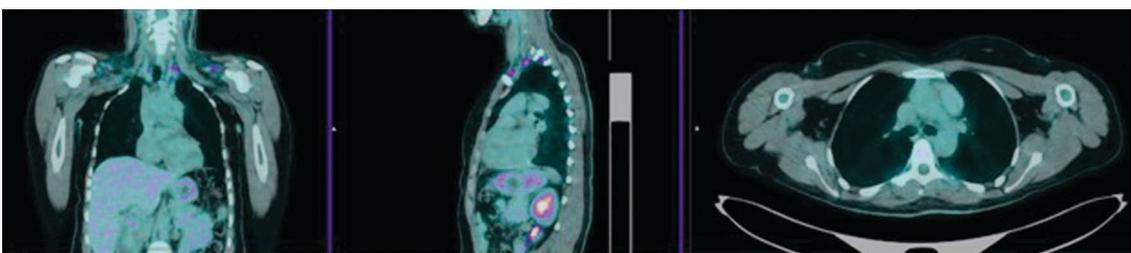


Рис. 4. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ – визуализируется отсутствие поглощения РФП в переднем средостении
Fig. 4. PET-CT with ^{18}F -FDG shows absence of radiopharmaceutical uptake in the anterior mediastinum

обследования, отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров ранее выявленных лимфоузлов и образования средостения. Учитывая тот факт, что выполнение промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не всегда является доступной опцией, во время очередной госпитализации была выполнена ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА после 5 курсов полихимиотерапии. Сцинтиграфическая картина демонстрировала положительную динамику в течении процесса на фоне проводимой химиотерапии (рис. 3). Отмечается уменьшение размеров образования средостения и существенное снижение накопления РФП в остаточной опухоли (SUV=1,9).

Учитывая наличие остаточной опухоли, проведено еще два курса полихимиотерапии. Специфическая терапия окончена в июне 2024 г. В ходе лечения достигнута ремиссия, подтвержденная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. По данным исследования отмечалось полное отсутствие накопления РФП в средостении (рис. 4).

Заключение

Представлен клинический случай лимфомы Ходжкина с поражением средостения. Продемонстрированы возможности применения ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА для визуализации процесса на стадии диагностики и оценки результатов химиотерапии на этапах лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. Самара, 2018. 470 с.
2. Salas Fragomeni R.A., Amir T., Sheikhabaei S., Harvey S.C., Javadi M.S., Solnes L.B., et al. Imaging of Nonprostate Cancers Using PSMA-Targeted Radiotracers: Rationale, Current State of the Field, and a Call to Arms // *J Nucl Med*. 2018. V.59. No.6. P. 871–7. doi: 10.2967/jnumed.117.203570.
3. I-Ahmadie H.A., Olgac S., Gregor P.D., Tickoo S.K., Fine S.W., Kondagunta G.V., et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Renal Cortical Tumors // *Mod Pathol*. 2008. V.21. No.6. P. 727–32. doi: 10.1038/modpathol.2008.42.
4. Wang J.H., Kiess A.P. PSMA-Targeted Therapy for Non-Prostate Cancers // *Front Oncol*. 2023 Aug 14. No.13. P. 1220586. doi: 10.3389/fonc.2023.1220586. PMID: 37645427; PMCID: PMC10461313.
5. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Попова Н.О., Гольдберг А.В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018. Т.63. №6. С. 41–50.
6. arrington S.F., Mikhael N.G., Kostakoglu L., et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group // *J Clin Oncol*. 2014. V.32. P.3048–58. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
7. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano Classification // *J Clin Oncol*. 2014. V.32. P. 3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
8. Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A., et al. ESMO Consensus Conferences: Guidelines on Malignant Lymphoma. Part 2: Marginal Zone Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, Peripheral T-Cell Lymphoma // *Ann Oncol*. 2013. V.24. P. 857–77. doi: 10.1093/annonc/mds643
9. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J.G., et al. FDG PET/CT: EANM Procedure Guidelines for Tumour Imaging: Version 2.0 // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015. No.42. P. 328–354.
10. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., et al. Experimental Study of Radiopharmaceuticals Based on Technetium-99m Labeled Derivative of Glucose for Tumor Diagnosis // VIII International Scientific Conference Issues of Physics and Technology in Science, Industry and Medicine. Tomsk, 1–3 June, 2016. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2016. No.135. P. 012054. doi: 10.1088/1757-899X/135/1/012054.
11. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и др. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза в эксперименте // *Молекулярная медицина*. 2018. Т.16. №2. С.54–57. doi: 10.29296/24999490-2018-03-11
12. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и др. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии // *Медицинская визуализация*. 2016. № 2. С. 63–66.
13. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., et al. The First Experience of Using ^{99m}Tc -1-Thio-d-Glucose for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Lymphomas // *Siberian Oncology Journal*. 2018. V.17. No.4. С. 81–87. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.
14. Дудникова Е.А., Чернов В.И., Муравлева А.В. и др. Метаболическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография с новым радиофармацевтическим препаратом « ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза» в диагностике и мониторинге изолированной лимфомы молочной железы (клиническое наблюдение) // *Сибирский онкологический журнал*. 2020. Т.19. №5. С. 145–153. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-145-153.
15. Муравлева А.В., Чернов В.И., Дудникова Е.А. и др. Метаболическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография с « ^{99m}Tc -1-тио-d-глюкозой» – новые возможности стадирования лимфомы Ходжкина // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2021. Т.11. №3. С. 171–177. doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-171-177.
16. Chernov V., Dudnikova E., Zelchan R., Medvedeva A., Rybina A., Bragina O., Goldberg V., Muravleva A., Sørensen J., Tolmachev V. Phase I Clinical Trial Using [^{99m}Tc]Tc-1-Thio-D-Glucose for Diagnosis of Lymphoma Patients // *Pharmaceutics*. 2022. No.14. P. 1274.
17. Tolmachev V.M., Chernov V.I., Deyev S.M. Targeted Nuclear Medicine. See and Destroy. // *Russ Chem Rev*. 2022. No.91. P. RCR5034. doi: 10.1070/RCR5034.
18. Чернов В.И. Инновационные радиофармпрепараты в диагностике и радионуклидной терапии злокачественных новообразований // *Вестник Российской академии наук*. 2024. Т.94. №1. С. 66–79. doi: 10.31857/S0869587324010088.
19. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г., Глухов Г.Г., Маслова Л.В. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{199}Tl -хлоридом в эксперименте // *Медицинская радиология*. 1988. Т.33. №3. С. 13–16.

REFERENCES

1. *Rossiyskiye Klinicheskiye Rekomendatsii po Diagnostike i Lecheniyu Zlokachestvennykh Limfoproliferativnykh Zabolevaniy* = Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphoproliferative Diseases. Ed. I.V.Poddubnaya, V.G.Savchenko. Samara Publ., 2018. 470 p. (In Russ.).
2. Salas Fragomeni R.A., Amir T., Sheikhabaei S., Harvey S.C., Javadi M.S., Solnes L.B., et al. Imaging of Nonprostate Cancers Using PSMA-Targeted Radiotracers: Rationale, Current State of the Field, and a Call to Arms. *J Nucl Med*. 2018;59:6:871-7. doi: 10.2967/jnumed.117.203570.
3. Al-Ahmadie H.A., Olgac S., Gregor P.D., Tickoo S.K., Fine S.W., Kondagunta G.V., et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Renal Cortical Tumors. *Mod Pathol*. 2008;21:6:727-32. doi: 10.1038/modpathol.2008.42.
4. Wang J.H., Kiess A.P. PSMA-Targeted Therapy for Non-Prostate Cancers. *Front Oncol*. 2023 Aug 14;13:1220586. doi: 10.3389/fonc.2023.1220586. PMID: 37645427. PMCID: PMC10461313.
5. Chernov V.I., Dudnikova Ye.A., Gol'dberg V.Ye., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Zel'chan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Popova N.O., Gol'dberg A.V. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphoproliferative Diseases. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63:6:41-50 (In Russ.).
6. Barrington S.F., Mikhael N.G., Kostakoglu L., et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:3048–58. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
7. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
8. Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A., et al. ESMO Consensus Conferences: Guidelines on Malignant Lymphoma. Part 2: Marginal Zone Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, Peripheral T-Cell Lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24:857–77. doi: 10.1093/annonc/mds643.
9. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J.G., et al. FDG PET/CT: EANM Procedure Guidelines for Tumour Imaging: Version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:328–354.

10. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., et al. Experimental Study of Radiopharmaceuticals Based on Technetium-99m Labeled Derivative of Glucose for Tumor Diagnosis. VIII International Scientific Conference Issues of Physics and Technology in Science, Industry and Medicine. Tomsk, 1–3 June, 2016. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2016;135:012054. doi: 10.1088/1757-899X/135/1/012054.
11. Zel'chan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., et al. Study of the Functional Suitability of the Tumorotropic Radiopharmaceutical ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose in an Experiment. *Molekulyarnaya Meditsina* = Molecular Medicine. 2018;16;2:54-57 (In Russ.). doi: 10.29296/24999490-201803-11
12. Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., et al. Development of Radiopharmaceuticals for Radionuclide Diagnostics in Oncology. *Meditsinskaya Vizualizatsiya* = Medical Visualization. 2016;2:63-66 (In Russ.).
13. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., et al. The First Experience of Using ^{99m}Tc -1-Thio-d-Glucose for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Lymphomas. *Siberian Oncology Journal*. 2018;17;4:81-87. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.
14. Dudnikova Ye.A., Chernov V.I., Muravleva A.V., et al. Metabolic Single-Photon Emission Computed Tomography with a new Radiopharmaceutical Drug « ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose» in the Diagnosis and Monitoring of Isolated Breast Lymphoma (Clinical Observation). *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2020;19;5:145-153 (In Russ.). doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-145-153.
15. Muravleva A.V., Chernov V.I., Dudnikova Ye.A., et al. Metabolic Single-Photon Emission Computed Tomography with “ ^{99m}Tc -1-thio-d-glucose” - New Possibilities for Staging Hodgkin's Lymphoma. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki* = Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics. 2021;11;3:171-177 (In Russ.). doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-171-177.
16. Chernov V., Dudnikova E., Zelchan R., Medvedeva A., Rybina A., Bragina O., Goldberg V., Muravleva A., Sörensen J., Tolmachev V. Phase I Clinical Trial Using [^{99m}Tc]Tc-1-Thio-D-Glucose for Diagnosis of Lymphoma Patients. *Pharmaceutics*. 2022;14:1274.
17. Tolmachev V.M., Chernov V.I., Deyev S.M. Targeted Nuclear Medicine. See and Destroy. *Russ Chem Rev*. 2022;91:RCR5034 (In Russ.). doi: 10.1070/RCR5034.
18. Chernov V.I. Innovative Radiopharmaceuticals in Diagnostics and Radionuclide Therapy of Malignant Neoplasms. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk* = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2024;94;1:66-79 (In Russ.). doi: 10.31857/S0869587324010088.
19. Lishmanov Yu.B., Chernov V.I., Krivonogov N.G., Glukhov G.G., Maslova L.V. Perfusion Scintigraphy of the Myocardium with ^{199}Tl -Chloride in the Experiment. *Meditsinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1988;33;3:13-16 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа была выполнена при финансовой поддержке программы развития ТПУ «Приоритет 2030» (Приоритет-2030-ИЗ-024-202-2024).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

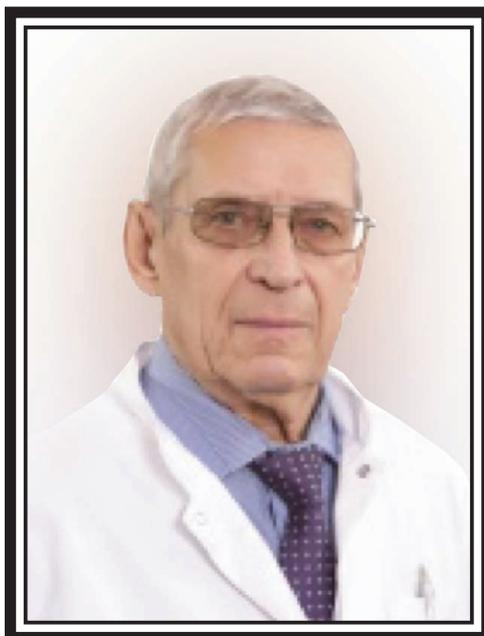
Поступила: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

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

Financing. The work was carried out with the financial support of the transport hub development program «Priority 2030» (Priority-2030-IZ-024-202-2024).

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

Article received: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.



Торубаров Феликс Сергеевич

2.10.1936 – 9.06.2025

С глубоким прискорбием сообщаем, что на 89 году жизни после тяжелой и продолжительной болезни 9.06.2025 скончался один из старейших сотрудников ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный научный сотрудник, заслуженный врач РФ, профессор, доктор медицинских наук Феликс Сергеевич Торубаров.

Феликс Сергеевич после окончания педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова начал свою трудовую деятельность в ИБФ МЗ СССР в 1960 г. в отделе, занимавшемся разработкой и апробацией средств индивидуальной защиты, принимал участие в испытании этих средств на подводных лодках Северного флота. С 1962 г. – младший научный сотрудник в отделении радиационной неврологии, где прошел трудовой путь до заведующего неврологическим отделением Клинического отдела радиационной медицины (1987–2009 гг.). В отделении проводились исследования по выявлению неврологических синдромов при острой и хронической лучевой болезни, а также психофизиологические обследования. В 1970 г. защитил кандидатскую, а в 1985 г. – докторскую диссертацию. С 2010 г. – заведующий психофизиологической лабораторией центра профпатологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Работая в клиническом отделе, принимал активное участие, а позднее – руководил оказанием медицинской помощи пострадавшим в различных радиационных авариях с поражением вегетативно-сосудистой нервной системы. В 1986-1989 гг. принимал активное участие в лечении и обследовании лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на ЧАЭС. За мужество и самоотверженность, проявленные при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1996 г. награжден орденом Мужества.

Научная деятельность Ф.С. Торубарова была связана с изучением широкого круга проблем влияния ионизирующей радиации, электромагнитных излучений и широкополосных акустических колебаний на организм человека. Является крупнейшим специалистом по клинической радиационной неврологии. Научная деятельность Феликса Сергеевича в 2012 году отмечена премией Правительства РФ в области науки и техники.

Феликс Сергеевич Торубаров – член Ученого совета, диссертационных советов ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, Федерального межведомственного экспертного совета, член секции №2 Ученого совета.

Феликс Сергеевич уделял большое внимание подготовке молодых специалистов в клинической ординатуре и аспирантуре, щедро делился своими знаниями, проводил семинары и читал лекции, вовлекал молодежь в активную научную деятельность.

Целеустремленность, неиссякаемая жизненная энергия, многогранность научных интересов, постоянное стремление к познанию нового позволили Феликсу Сергеевичу до 88 лет решать важные научно-практические проблемы. Однако, кроме научной, в его жизни постоянно присутствовала практическая составляющая: он всегда оставался ВРАЧОМ.

Мудрость, доброта, выдающиеся научные и практические достижения Феликса Сергеевича навсегда останутся в нашей памяти.

Сотрудники ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России выражают искренние соболезнования родным и близким Феликса Сергеевича.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РАДИОБИОЛОГИЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ – 2025»



С 29 по 30 мая 2025 года в г. Гомель (Республика Беларусь) на базе ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси» проходила XI международная научная конференция «Радиобиология и экологическая безопасность – 2025». Эксперты организаций Беларуси, России, Китая, Армении обсуждали передовые исследования в области радиобиологии и экологической безопасности.

В работе конференции приняли участие специалисты отдела радиационной безопасности населения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России – научный сотрудник С.В. Ахромеев, старший научный сотрудник Т.И. Гимадова, ведущий научный сотрудник Ю.Н. Зозуль.

Конференция направлена на содействие развитию науки в области радиобиологии, радиоэкологии и смежных дисциплин с целью улучшения радиационной защиты человека и окружающей среды. Развитие междисциплинарного подхода в изучении радиационных рисков способствует обеспечению экологической и радиационной безопасности, о чем свидетельствуют доклады участников конференции.

СЕМИНАР «ОБРАЩЕНИЕ С ОТРАБОТАВШИМ ЯДЕРНЫМ ТОПЛИВОМ РЕАКТОРНЫХ УСТАНОВОК ОБЪЕКТОВ ЯДЕРНОГО НАСЛЕДИЯ»



С 29 по 30 мая 2025 года в г. Мурманске проводился семинар «Обращение с отработавшим ядерным топливом реакторных установок объектов ядерного наследия». Организаторами семинара выступила Госкорпорация «Росатом» при участии Общественного совета Госкорпорации «Росатом»

От ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в работе семинара принял участие заведующий лабораторией А.В. Симаков с докладом «Научно-методическое обеспечение радиационной безопасности персонала при обращении с отработавшим ядерным топливом в отделении «Губа Андреева» СЗЦ «СевРАО» - филиала ФГУП «Радон». В докладе представлены основные результаты 20-тилетней работы специалистов Центра по изучению радиационной обстановки и условий труда при обращении с отработавшим ядерным топливом (ОЯТ) подводных лодок и ледокольного флота на пункте временного хранения ОЯТ в отделении «Губа Андреева» СЗЦ «СевРАО» и разработке соответствующих рекомендаций по обеспечению радиационной безопасности. Защитные мероприятия были разработаны специалистами ФМБЦ им. А.И. Бурназяна совместно с МРУ-120 ФМБА России и службой радиационной безопасности предприятия.