

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditsinskaia Radiologiya i Radiatsionnaia Bezopasnost

2017

Том 62

№ 1

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года
Periodical scientific journal. Published since 1956

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований
Журнал вошел в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI),
размещенный на платформе Web of Science

Москва

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года
(до 30 декабря 1993 года выходил под названием «Медицинская радиология»)
Периодичность издания: шесть выпусков в год

ISSN : 1024-6177

Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

Главный редактор **В.В. УЙБА** – д.м.н., профессор

Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; Г.М. Алексахин – д.б.н., проф., академик РАН; Р.В. Арутюнян – д.ф.-м.н., проф.; А.В. Бойко – д.м.н., проф.; А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; А.Ю. Бушманов – д.м.н., проф.; А.А. Вайнсон – выпускающий редактор, д.б.н., проф.; В.Ф. Демин – д.т.н., к.ф.-м.н., доцент; С.И. Иванов – д.м.н., проф.; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н., проф.; А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марко – профессор, США; В.Б. Назаров – зам. главного редактора, д.б.н., к.х.н.; Б.Я. Наркевич – д.т.н., проф.; К. Нурлыбаев – к.т.н.; В.В. Романов; А.С. Самойлов – зам. главного редактора, д.м.н.; М.К. Сневе – Норвегия; С.И. Ткачев – д.м.н., проф.; И.Е. Тюрин – д.м.н., проф.; П. Урингтон – США; Б.Н. Фаунтес – США; Н.К. Шандала – д.м.н.; А.В. Шафиркин – д.б.н.; С.М. Шинкарев – д.т.н.

Редакционный совет:

С.С. Алексанин – д.м.н., проф., член-корр. РАН, Россия; М.И. Балонов – д.б.н., проф., Санкт-Петербург; А.Х. Гонзалес – академик, представитель в НКДАР ООН, член МАГАТЭ, CSS и экс-vice-председатель МКРЗ и ИРПА, Аргентина; М.В. Забелин – д.м.н., профессор, Россия; В.К. Иванов – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Л.А. Ильин – академик РАН; Казымбет П.К. – д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян – д.м.н., проф. действительный член АМН РА, Армения; М. Пинак – член МАГАТЭ; А.В. Рожко – д.м.н., доцент, член Российской Академии; Г.М. Румянцева – д.м.н., профессор; В.А. Саенко – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко
Технический редактор А.С. Лунев

Адрес редакции журнала:
123098, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fromru.com, medradiol@yandex.ru
Сайт журнала: <http://www.medradiol.ru>
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 16.03.2017. Формат 60 × 88/8
Печать офсетная. 13,5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №
Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

The journal was founded in January 1956
(Up to 30 December 1993 was published under the title «Medical Radiology»)
Frequency of publication: six issues per year
ISSN : 1024-6177

The journal is published with support of The Federal Medical-Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

Editor in chief **Vladimir Uiba - Dr. Sci. (Med.), Prof.**

Editorial Board:

G. M. Avetisov – Dr. Sci. (Biol.), Prof.; R. M. Aleksakhin – Dr. Sci. (Biol.), Academician of RAS; R. V. Arutyunyan – Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof.; A. V. Boiko – Dr. Sci. (Med.), Prof.; A. P. Biryukov – Dr. Sci. (Med.), Prof.; A. Y. Bushmanov – Dr. Sci. (Med.), Prof.; A. A. Wainson – Dr. Sci. (Biol.), Prof., Production Editor; V.F. Demin – Dr. Sci. (Tech.), Cand. Sci. (Phys.-Math.), assistant professor; S. I. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), Prof.; I. P. Korenkov – Dr. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Tech.), Prof.; A.N. Koterov – Dr. Sci. (Biol.); M. Marko – PhD, Prof. (USA); V. B. Nazarov – Dr. Sci. (Biol.), PhD in Chemistry, Deputy Chief Editor; B. J. Narkevich – Dr. Sci. (Tech.), Prof., Scientific Editor; K. N. Nurlybaev – Cand. Sci. (Tech.); V. V. Romanov; A. S. Samoylov – Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Editor; M. K. Sneve (Norway); S. I. Tkachev – Dr. Sci. (Med.), Prof.; I. E. Tyurin – Dr. Sci. (Med.), Prof.; P. Wrington (USA); B.N. Fountas (USA); N.K. Shandala – Dr. Sci. (Med.); A. V. Shafirkin – Dr. Sci. (Biol.); S. M. Shinkarev – Dr. Sci. (Tech.)

Editorial council:

S. S. Aleksanin – Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS; M. I. Balonov – Dr. Sci. (Biol.), Prof.; A. J. Gonzalez – Academician, member of the UNSCEAR, member of the IAEA, CSS and ex-Vice-Chairman of ICRP and IRPA; M. V. Zabelin – Dr. Sci. (Med.), Prof.; V. K. Ivanov – Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection (RSCR), UNSCEAR member, Deputy Director, Corresponding member of RAS, Prof., Dr. Sci. (Tech.); L. A. Ilyin – Academician of RAS; P. K. Kazymbet – Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazakhstan; N. M. Oganessian – Dr. Sci. (Med.), Prof., Member of the Academy of Sciences of RA, Armenia; M. Pinak – member of the IAEA; A. V. Rozhko – Dr. Sci. (Med.), associate Prof., member of the Russian Academy; G. M. Rumyantseva – Dr. Sci. (Med.), Prof.; V. A. Saenko – Dr. Sci. (Biol.), associate Prof., Japan

All articles in the journal are printed free of charge

Head of Editorial Office: E. S. Zubenkova
Computer-aided makeup: V. V. Kolesnichenko
Technical Editor: A.S. Lunev

Address of Editorial Board:
46, Zhivopisnaya st., 123098, Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fromru.com, medradiol@yandex.ru
The journal website: <http://www.medradiol.ru>
The annual subscription index Agency “Rospechat” – 71814
Signed to print 16.03.2017. Format 60 × 88/8
Offset printing, 13.5 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #
Printed by SRC-FMBC
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2017

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Трансплантация аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при тяжелых местных лучевых поражениях кожи, вызванных действием рентгеновского излучения <i>В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, Ю.Б. Дешевой, А.В. Лырщикова, О.А. Добрынина, А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, Б.Б. Мороз</i>
	12	Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение 1: Метаболизм $^{239}\text{PuO}_2$ при интратрахеальном введении <i>И.К. Беляев, А.С. Самойлов, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко</i>
	20	Пластичность нейронов сенсомоторной коры в условиях повышенного радиационного фона <i>Н.В. Сгибнева, В.П. Федоров, О.П. Гундарова, Н.В. Маслов</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	27	Пожизненный риск смерти от рака легкого при ингаляции плутония-239 <i>М.Э. Сокольников, В.В. Востротин, А.В. Ефимов, Е.К. Василенко, С.А. Романов</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	32	Радиационный риск заболеваемости гипертонзиями среди российских участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС <i>В.К. Иванов, С.Ю. Чекин, М.А. Максютов, В.В. Кащеев, С.В. Карпенко, К.А. Туманов, А.М. Корело, Е.В. Кочергина, О.К. Власов, Н.В. Щукина, С.С. Ловачев</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	38	Заболеваемость профессиональными болезнями работников предприятий и организаций госкорпорации «Росатом» <i>В.В. Уйба, А.В. Гурьев, А.Р. Туков, А.Ю. Бушманов, М.Ю. Калинина, А.И. Антоненков, С.А. Афонин, А.С. Немков, Н.В. Капитонова</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	44	Безопасность спасительной цистэктомии после неудачи органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря <i>М.И. Волкова, М.М. Тхакохов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, С.А. Калинин, М.В. Петерс, О.И. Евсюкова, В.А. Романов, А.Д. Панахов, В.Б. Матвеев</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	49	Применение метода Монте-Карло для повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии <i>Ю.В. Лысак, М.О. Гончаров, Б.Я. Наркевич, С.В. Ширяев</i>
ОБЗОР	56	Ядерная медицина в диагностике ангиопатий у пациентов с сахарным диабетом второго типа <i>Д.С. Харина, Т.А. Полетаева, А.К. Кондаков, Д.Ю. Мосин, А.Э. Никитин, И.А. Знаменский</i>
ДИСКУССИЯ	65	Оценка терапевтического фактора выигрыша в нейтронной терапии на основе линейно-квадратичной модели <i>В.А. Лисин</i>
ЮБИЛЕЙ	70	К 80-летию Р.М. Алексахина
	72	К 90-летию Е.И. Комарова
	73	К 90-летию Н.А. Кошурниковой
НЕКРОЛОГ	74	Памяти И.А. Лихтарева
	77	Памяти В.А. Костылева
БИБЛИОГРАФИЯ	78	Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (на русском языке)
	82	Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (на английском языке)

CONTENTS № 1 – 2017

RADIATION BIOLOGY	5	Transplantation of Autologous Cells of Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Severe Local Radiation Injuries of Skin Caused by X-rays <i>V.G. Lebedev, T.A. Nasonova, Yu.B. Deshevoy, A.V. Lyrschikova, O.A. Dobrynina, A.S. Samoylov, A.Yu. Bushmanov, B.B. Moroz</i>
	12	Dioxide plutonium-239 in the lung. Report 1: Metabolism $^{239}\text{PuO}_2$ with intratracheal administration <i>I.K. Belyaev, A.S. Samoylov, É.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, I.M. Parfenova, G.S. Tischenko</i>
	20	The Neuronal Plasticity of Sensorimotor Cortex in the Conditions of Increased Background Radiation <i>N.V. Sgibneva, V.P. Fyodorov, O.P. Gundarova, N.V. Maslov</i>
RADIATION SAFETY	27	Lifetime Risk of Lung Cancer Death for Inhalation ^{239}Pu <i>M.E. Sokolnikov, V.V. Vostrotin, A.V. Ephimov, E.K. Vasilenko, S.A. Romanov</i>
RADIATION MEDICINE	32	Radiation Risk of Incidence of Hypertensia among Russian Recovery Operation Workers of the Chernobyl Accident <i>V.K. Ivanov, S.Yu. Chekin, M.A. Maksoutov, V.V. Kashcheev, S.V. Karpenko, K.A. Tumanov, A.M. Korelo, E.V. Kochergina, O.K. Vlasov, N.V. Shchukina, S.S. Lovachev</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	38	Occupational Incidence of Employees of Enterprises State Corporation “Rosatom” <i>V.V. Uiba, A.V. Gurev, A.R. Tukov, A.Yu. Bushmanov, M.Yu. Kalinina, A.I. Antonenkov, S.A. Afonin, A.S. Nemkov, N.V. Kapitonova</i>
RADIATION THERAPY	44	Safety of Salvage Cystectomy after the Failure of Organ Preserving Treatment in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer <i>M.I. Volkova, M.M. Tkhakokhov, V.A. Cherniaev, K.M. Figurin, S.A. Kalinin, M.V. Peters, O.I. Evsukova, V.A. Romanov, A.D. Panakhov, V.B. Matveev</i>
NUCLEAR MEDICINE	49	To Improve Accuracy of Radionuclide Therapy Dosimetry Planning Using Monte Carlo Method <i>Yu.V. Lysak, M.O. Goncharov, B.Ya. Narkevich, S.V. Shiryayev</i>
REVIEW	56	Nuclear Medicine in Diagnosis of Angiopathy in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 <i>D.S. Kharina, T.A. Poletaeva, A.K. Kondakov, D.Yu. Mosin, A.E. Nikitin, I.A. Znamensky</i>
DISCUSSION	65	Evaluation of Therapeutic Gain Factor in Neutron Therapy Based on the Linear Quadratic Model <i>V.A. Lisin</i>
JUBILEE	70	On the 80th anniversary of R.M. Aleksakhin
	72	On the 90th anniversary of E.I. Komarov
	73	On the 90th anniversary of N.A. Koshurnikova
COMMEMORATION	74	Commemoration of I.A. Lihtarev
	77	Commemoration of V.A. Kostylev
BIBLIOGRAPHY	78	Formatting Rules for Articles for Publication in the Journal “Medical Radiology and Radiation Safety” (in Russian)
	82	Formatting Rules for Articles for Publication in the Journal “Medical Radiology and Radiation Safety” (in English)

В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, Ю.Б. Дешевой, А.В. Лырщикова, О.А. Добрынина,
А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, Б.Б. Мороз
**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК
СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ
МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ КОЖИ,
ВЫЗВАННЫХ ДЕЙСТВИЕМ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: vgleb468@yandex.ru

В.Г. Лебедев – вед.н.с., к.б.н.; Т.А. Насонова – вед.н.с., к.м.н.; Ю.Б. Дешевой – вед.н.с., к.м.н.; А.В. Лырщикова – вед.н.с., к.б.н.;
О.А. Добрынина – м.н.с.; А.С. Самойлов – ген. директор ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, д.м.н.; А.Ю. Бушманов – первый зам. генерального
директора, д.м.н., профессор; Б.Б. Мороз – зав. лаб., академик РАН, д.м.н.

Реферат

Цель: Исследование эффективности применения аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при тяжелых местных радиационных поражениях кожи у крыс после воздействия рентгеновского излучения.

Материал и методы: Крыс породы Wistar массой 200–230 г подвергали локальному воздействию рентгеновского излучения в подвздошно-поясничной области спины на установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, ток 6,1 мА, фильтр Al толщиной 0,1 мм), при мощности дозы 17,34 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,2–8,5 см². Трансплантацию аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции (СВКФ) жировой ткани проводили однократно на 21-е или на 35-е сут после облучения. Выделение СВКФ осуществляли посредством ферментативной обработки жировой ткани. Суспензию СВКФ вводили подкожно в дозе 1×10⁶ клеток вокруг лучевой язвы. Тяжесть лучевого поражения кожи и эффекты клеточной терапии оценивали в динамике по клиническим проявлениям, с помощью планиметрии и патоморфологических методов.

Результаты: Установлено, что к 17–25-м сут после облучения на коже крыс образовывались лучевые язвы. В контрольной группе животных язвы сохранялись в течение всего периода наблюдения, более 3 мес. Через 83 и 90 сут после облучения площадь язв составляла 1,87±0,35 см² и 1,52±0,24 см² соответственно. У животных опытной группы при трансплантации аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани отмечалось достоверное уменьшение площади язв по сравнению с контрольными животными. У 80 % крыс, которым вводили СВКФ на 21-е сут после облучения, к 90-м сут после воздействия радиации происходило полное заживление язв с образованием атрофического рубца на месте лучевых поражений. Данные клинических и планиметрических наблюдений коррелировали с результатами гистоморфометрии.

Заключение: Трансплантация СВКФ жировой ткани способствует ускорению заживления лучевых язв после локального рентгеновского облучения в эксперименте, что указывает на перспективность использования клеточных продуктов, выделенных из жировой ткани, для терапии тяжелых местных лучевых поражений.

Ключевые слова: стромально-васкулярная фракция, жировая ткань, клеточные технологии, местные лучевые повреждения, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, лучевые язвы кожи

Поступила: 15.06.2016. Принята к публикации: 29.12.2016

Введение

Радиационные поражения кожи и подлежащих тканей могут возникать при неравномерном облучении в аварийных ситуациях, инцидентах с источниками ионизирующих излучений, а также как осложнения после рентгенотерапии и гамма-терапии опухолевых заболеваний. Для лечения больных с лучевыми ожогами в зависимости от периода и тяжести патологического процесса могут использоваться различные консервативные методы лечения, действие которых направлено на уменьшение воспалительной реакции, ограничение некробиотических процессов, улучшение микроциркуляции, обезболивание, борьбу с инфекцией и стимуляцию репаративных процессов. Однако в ряде случаев при консервативном лечении возникают длительно незаживающие лучевые язвы на фоне выраженного нарушения трофики облученных тканей, что требует хирургического вмешательства, которое не всегда возможно из-за общего состояния организма и сопутствующих заболеваний [1–2].

Одним из перспективных методов лечения тяжелых местных лучевых поражений является применение клеточной терапии с использованием мультипотентных мезенхимальных стволовых/стромальных клеток (ММСК), выделенных из костного мозга [3–6]. ММСК секретируют различные иммуномодулирующие молекулы, которые могут уменьшить степень поражения и увеличить регенерационную активность

пораженных тканей. Вместе с тем, применение ММСК костного мозга сопровождается сложной процедурой забора биоматериала и обязательным длительным этапом культивирования для наработки достаточного количества клеток.

С развитием клеточных технологий все большее распространение приобретают минимально манипулированные аутологичные клеточные продукты, выделенные из жировой ткани [7, 8]. Для клеточной терапии используются как культивированные ММСК, полученные из жировой ткани, так и стромально-васкулярная клеточная фракция жировой ткани [9–11]. Стромально-васкулярная клеточная фракция (СВКФ) содержит стволовые клетки жировой ткани, эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и их предшественники, перicytes, фибробласты, клетки крови, включая В- и Т-лимфоциты [12, 13]. Количество ММСК в общей популяции клеток СВКФ составляет около 1–5 %, в то время как содержание ММСК в аспирате костного мозга составляет лишь 0,005–0,01 %. Высокая концентрация ММСК в жировой ткани позволяет получать необходимое для трансплантации количество стволовых клеток без их наработки в процессе культивирования.

В настоящее время аутологичная СВКФ жировой ткани используется для лечения дефектов кости [14], при реакции «трансплантат против хозяина» [15], для увеличения объема мягких тканей [16]. В ветеринарии при дегенеративных заболеваниях применение

аутологичной СВКФ считается признанным лечебным воздействием с эффектом улучшения состояния до 80 % [11].

В условиях локальных радиационных поражений ранее было показано, что введение ММСК, полученных из жировой ткани человека, уменьшало кожные повреждения у мышей после действия β -излучения в дозе 45 Гр [17]. На модели мини-свиней, подвергнутых локальному облучению кожи γ -излучением ^{60}Co в дозе 50 Гр, отмечен терапевтический эффект аутологичных культивированных ММСК [18]. Положительный эффект применения аутологичных некультивированных мезенхимальных клеток жировой ткани наблюдался у пациентов, которые имели хронические лучевые поражения различной степени после радиационного воздействия во время диагностических или терапевтических манипуляций [19].

Целью работы явилось изучение влияния аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани на заживление лучевых язв при тяжелых местных радиационных поражениях, вызванных воздействием рентгеновского излучения.

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 40 половозрелых крысах-самцах породы Wistar массой 200–230 г. Животные содержались в оптимальных для данного вида условиях, на стандартном рационе со свободным доступом к питьевой воде. Условия содержания и процедура эксперимента соответствовали общепринятым правилам работы с использованием экспериментальных животных.

Крыс подвергали локальному воздействию рентгеновского излучения в подвздошно-поясничной области спины на установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр, напряжение 30 кВ, сила тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al, площадь поля облучения на поверхности кожи 8,2–8,5 см², при мощности дозы 17,34 Гр/мин. Дозиметрические измерения, проведенные с помощью тканезквивалентного фантома, показали, что при таких условиях облучения доза рентгеновского излучения на глубине 2 мм была порядка 30 Гр, а на глубине 5–10 мм – не более 10 Гр. Условия облучения позволяли ранее получать тяжелые лучевые поражения кожи у крыс с длительно незаживающими язвами [20].

Забор жировой ткани для получения СВКФ проводили под общим наркозом, методом шприцевой липосакции в брюшной и паховой областях, причем материал брали у того же животного, которому впоследствии вводили клеточный продукт.

Выделение СВКФ проводили посредством ферментативной обработки жировой ткани [13]. Измельченную жировую ткань инкубировали 30 мин в 0,015 % растворе коллагеназы I типа (Sigma, США) при 37 °С. Фермент инактивировали средой DMEM (StemCell Technology, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота

(Biological Industries, Израиль). Подсчет и оценку жизнеспособности клеток проводили на автоматическом счетчике клеток Countess (Invitrogen, США). Содержание живых клеток составляло $92,1 \pm 5,8\%$ при концентрации $1 \times 10^6 \pm 0,2 \times 10^6$ клеток на 1 мл суспензии. Сразу после подготовки клеточного продукта производилось его введение экспериментальным животным в общем объеме 1 мл путем обкалывания язвы в 5 точках по 0,2 мл суспензии клеток в каждую точку.

Клеточную терапию проводили при однократной трансплантации СВКФ жировой ткани на 21-е или на 35-е сут после облучения. В двух отдельных сериях экспериментов, при разных сроках введения СВКФ после облучения, животные были разделены на группы по 10 крыс в каждой: 1-я группа – контроль, облученные крысы без трансплантации клеток; 2-я группа – крысы, которым на 21-е или 35-е сут после облучения вводили СВКФ.

Для изучения изменений кожи в условиях клеточной терапии у контрольных животных и леченых крыс, которым трансплантировали СВКФ на 35-е сут после облучения, были проведены патоморфологические исследования кожной раны. На 5-е, 13-е и 26-е сут после введения клеток были забиты по 3–4 животных из каждой группы и взяты образцы кожи. Материал фиксировался и обрабатывался согласно рутинной гистологической методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрическое исследование включало определение толщины различных слоев тканей регенерата в области язвы, среднего количества кровеносных сосудов (за исключением капилляров) в поле зрения при стандартном увеличении ($\times 200$).

После облучения крыс проводили наблюдение за процессом развития местного лучевого поражения и эффективностью клеточной терапии. Тяжесть лучевого поражения кожи оценивали в динамике по клиническим проявлениям и с помощью планиметрии. У каждой крысы в фиксированные отрезки времени измеряли площадь лучевого поражения. Для этого проводили цифровую фотосъемку фото-

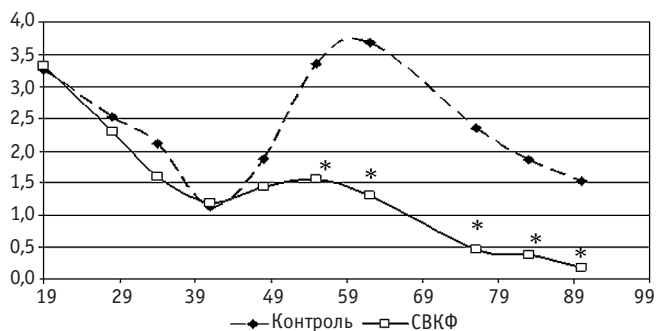


Рис. 1. Динамика заживления лучевых язв у крыс контрольной и опытной группы с введением СВКФ на 21-е сут после облучения. По оси ординат – площадь поражения, см²; по оси абсцисс – время после облучения (сут). * – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

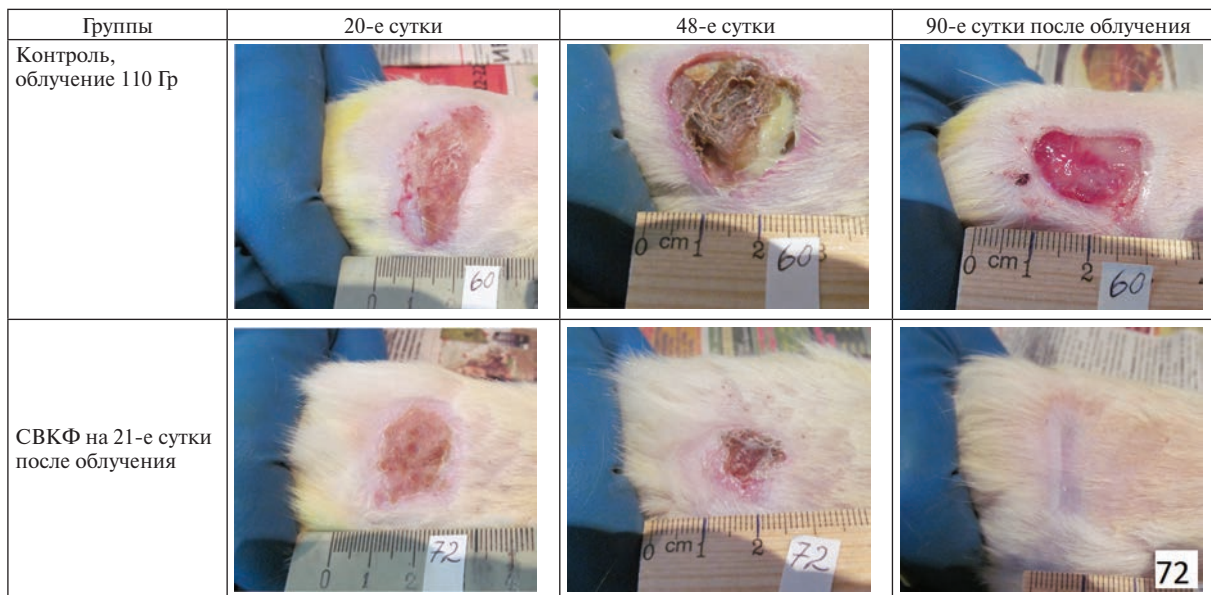


Рис. 2. Внешний вид лучевой язвы на 20-е, 48-е и 90-е сут после облучения у крыс из контрольной и опытной группы с введением СВКФ на 21-е сут после воздействия радиации

камерой Canon с последующей обработкой изображений в программе AutoCad 14 для подсчета площади язвенной поверхности. Анализировали данные по размеру пораженной области у животных в исследуемых группах и различия между группами по изменению площади язв в результате проводимой терапии. Полученные данные обрабатывали непараметрическими методами. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Динамика клинической картины лучевого поражения кожи у всех крыс до 40-х сут после облучения была примерно одинаковой. Латентный период длился 7–9 сут, в это время поражение кожи не определялось визуально. Затем появлялась гиперемия, нарушался нормальный тонус кожи. На 12–13-е сут после облучения у крыс регистрировались проявления сухого дерматита. К 14–16-м сут сухой дерматит переходил во влажный дерматит. К 17–25-м сут после облучения на коже крыс образовывались язвы, которые представляли собой слившиеся очаги с серозно-геморрагическим отделяемым, быстро ссыхающиеся в тонкие коричневые корочки. Затем у всех облученных животных до 40-х сут наблюдалось постепенное уменьшение площади лучевых язв. В дальнейшем у контрольных животных (в двух сериях экспериментов) наблюдалось волнообразное течение процессов местного лучевого поражения, с попеременными улучшениями и ухудшениями. Необходимо отметить, что в период 50–83-е сут после облучения у большинства крыс из контрольной группы не наблюдалось сокращения площади язвенных поверхностей, а было отмечено увеличение площади язв, сопровождающе-

ся усилением воспалительных и некротических процессов в пораженных тканях (рис. 1).

Первые три недели за животными наблюдали, не проводя никакой терапии, фиксируя развитие лучевых язв. После того, как язвы сформировались, было начато введение СВКФ. На рис. 1 представлены изменения площади местного лучевого поражения после облучения у крыс, которым вводили СВКФ на 21-е сут, по сравнению с контрольными животными. Установлено, что при трансплантации клеток СВКФ жировой ткани отмечалось устойчивое уменьшение площади язв, не наблюдалось предпосылок к ухудшению течения патологического процесса, отсутствовало нагноение и не отмечалось значительных проявлений воспалительной реакции. У 80 % животных, которым вводили СВКФ на 21-е сут, к 90-м сут после облучения происходило полное заживление язв с образованием атрофического рубца на месте лучевых поражений. В контрольной группе животных в течение всего периода наблюдения сохранялись зна-

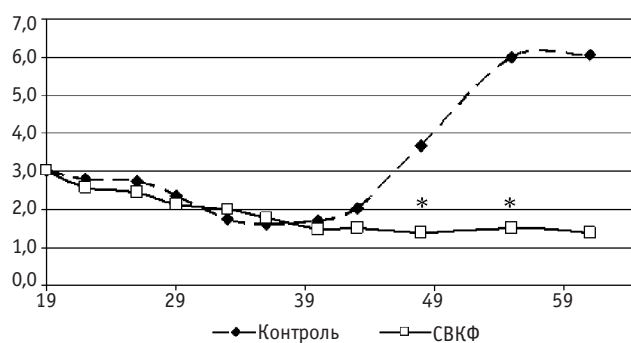


Рис. 3. Изменения площади лучевых язв у крыс контрольной и опытной группы с введением СВКФ на 35-е сут после облучения. По оси ординат – площадь поражения, см²; по оси абсцисс – время после облучения (сут). * – статистически значимые различия по сравнению с контролем (p < 0,05)

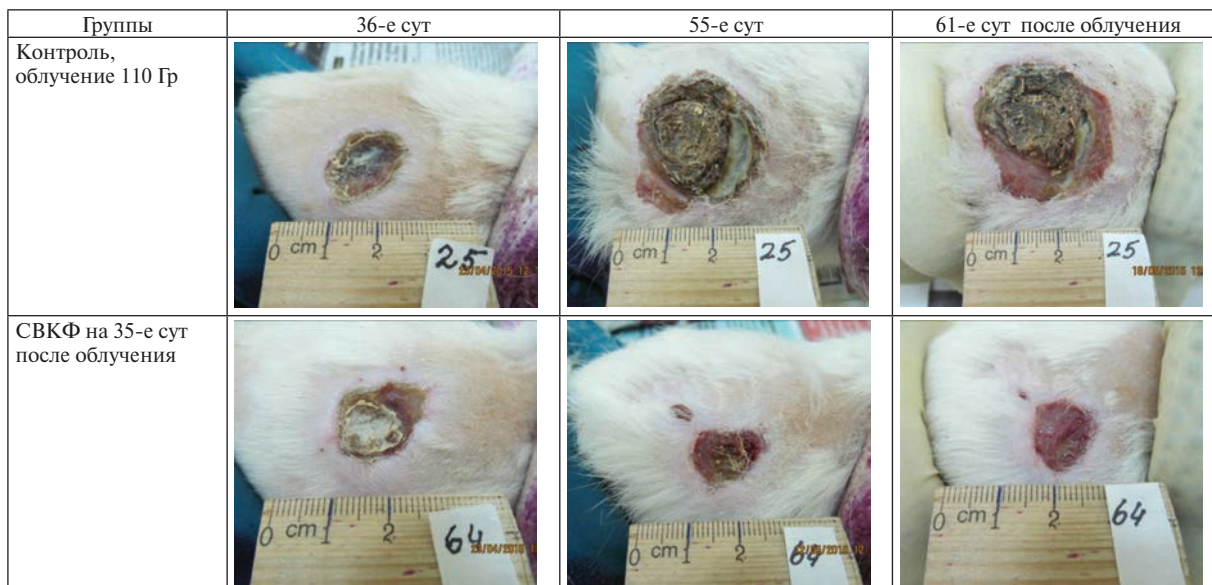


Рис. 4. Лучевые язвы на 36, 55 и 61-е сут после облучения у крыс из контрольной и опытной групп при трансплантации СВКФ на 35-е сут после воздействия радиации

чительные по площади язвы, а в некоторых случаях площадь поражений увеличивалась, и были отмечены усиление воспалительной реакции и появление признаков нагноения язв (рис. 2).

На рис. 3 представлены результаты изменения площади местного лучевого поражения у крыс в условиях трансплантации СВКФ на 35-е сут после локального воздействия рентгеновского излучения по сравнению с контрольными животными данной серии эксперимента. Показано, что однократное введение аутологичной СВКФ в этот период также приводит к стабильной положительной динамике заживления местных лучевых поражений. Площадь местного лучевого поражения в группе животных с введением СВКФ была достоверно меньше, чем в контроле на 48–55-е сут после облучения ($p < 0,05$).

У крыс опытной группы с введением СВКФ на 35-е сут после облучения не наблюдалось выраженной воспалительной реакции и нагноения язв (рис. 4).

Проведенные в 2015 г. Р.В. Деевым и П.С. Ереминым гистологические исследования показали, что

клиническая картина и данные планиметрии у крыс контрольной и опытной группы с введением СВКФ на 35-е сут после воздействия радиации коррелировали с результатами гистоморфометрии. Так, до момента введения аутологичной СВКФ динамика развития тканевого дефекта полностью совпадала с показателями в контрольной группе.

Через 5 сут после введения клеток отмечался незначительный положительный эффект, а спустя 13 сут (48-е сут после облучения) наблюдались уже более явные различия и по большинству параметров (диаметр дефекта эпидермиса, глубина язвенного дефекта, толщина дермы в центре и у края дефекта) они достигали статистической значимости к концу выполнения этой серии экспериментов. В течение первых недель после введения СВКФ наблюдался регенерационный гистогенез во всех тканях, формирующих кожу у облученных животных (рис. 5). Многослойный плоский эпителий (эпидермис) при условии наличия в раневом дефекте сформированной грануляционной ткани или «жировой подушки» из введенных клеток про-

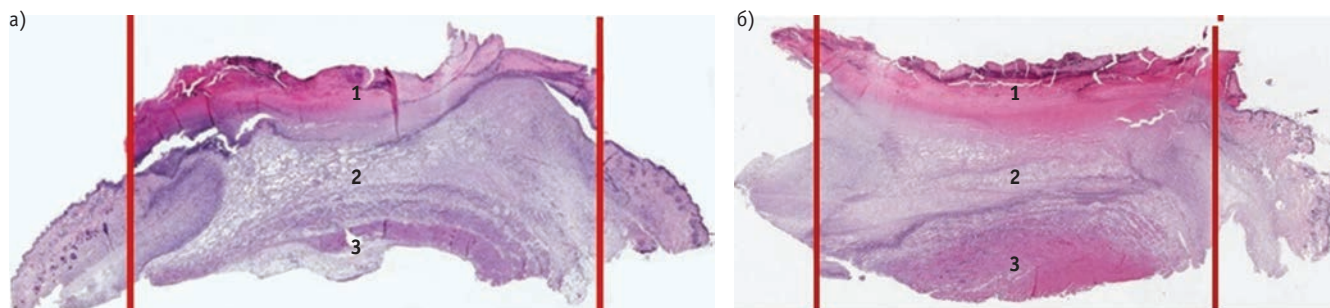


Рис. 5. Гистотопограммы лучевых язв у крыс в условиях введения СВКФ жировой ткани на 35-е сут после локального рентгеновского облучения в дозе 110 Гр. 48-е сут после облучения: а) контроль; б) СВКФ; световая микроскопия. Ув. $\times 200$. Вертикальными линиями отмечены границы живого эпидермиса; 1 – струп; 2 – некротические массы и грануляционная ткань; 3 – кожная мышца

должал центростремительный рост. При этом конус роста был сформирован уплощенными кератиноцитами, располагавшимися в 2–3 слоя. Сохранение струпа, прочно связанного с краями дефекта, в ряде случаев препятствовало эффективному росту эпителиального пласта. Наличие статистически значимых различий в расстоянии до первого дифференцированного эпителиального придатка кожи (волосяного фолликула) говорит о том, что привнесенные в раневой процесс вместе с клеточным трансплантатом факторы способствуют оптимальной гистотипической дифференцировке регенерирующих структур, в частности клеток волосяных фолликулов и желез из относительно малодифференцированных кератиноцитов конуса роста.

Следует отметить, что к финальному сроку наблюдения целостность эпителиального покрытия не была восстановлена полностью даже у животных опытной группы, но при введении СВКФ отсутствовал язвенный дефект подлежащих тканей, и данный локальный объем был занят грануляционной тканью. Обращают на себя внимание различия в состоянии подлежащей реактивно измененной соединительной ткани, формирующей будущую дерму. На ранних сроках обширные объемы тканей в проекции облучения были представлены рыхлыми некротическими массами, включающими в себя фрагментированные коллагеновые волокна, некротически измененные клеточные элементы. У животных опытной группы отек был нивелирован уже к 48-м сут после облучения, что подтверждалось и статистически значимыми различиями в толщине пространства от базальной мембраны до кожной мышцы к 61-м сут после облучения.

Можно предположить, что восстановление местного лучевого поражения при введении СВКФ происходит не только за счет стимуляции нормального функционирования микроциркуляторного русла, но и за счет восстановления всех клеточных дифферонов кожи.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показывают, что применение аутологичных клеток стромально-васкулярной фракции, полученных из жировой ткани, для лечения тяжелых лучевых поражений дает выраженный терапевтический эффект.

Тяжелые местные лучевые поражения кожи характеризуются развитием длительно незаживающих язвенных дефектов на фоне нарушения трофики облученных тканей. Изменения кожи после облучения являются следствием радиационного поражения стволовых и пролиферирующих клеток эпидермиса и дермы. Немаловажное значение также имеет поражение менее радиочувствительных элементов: эндотелия сосудов, фибробластов, эластической и мышечной оболочек сосудов [21, 22].

Для стимуляции постлучевой регенерации кожи при местных радиационных поражениях представляется перспективным использование стволовых клеток жировой ткани. Так, ранее было показано, что введение

ММСК из жировой ткани человека облученным мышам уменьшало кожные повреждения, причем отмечалось уменьшение фиброза, улучшалась организация коллагена и увеличивалось количество сосудов в соответствии с реваскуляризацией [17]. В экспериментах на крысах показана возможность стимуляции заживления локального радиационного поражения при введении культивированных ММСК, полученных из жировой ткани. Гистологические наблюдения и иммуно-гистохимический анализ в области реэпителизации показали, что эффект был связан с развитием новых кровеносных сосудов [23]. В экспериментах на мини-свиньях также был отмечен положительный эффект трансплантации культивированных стволовых клеток жировой ткани. Наблюдалось улучшение клинического состояния, расширение повторной эпителизации и стимулирование неоангиогенеза [18].

Учитывая гетерогенность популяции СВКФ жировой ткани, по-видимому, её эффект реализуется за счет нескольких патогенетических механизмов. ММСК, которые входят в её состав, способны к дифференцировке в различных направлениях и замещению различных клеток поврежденных участков тканей. Кроме того, СВКФ вырабатывает большое количество паракринных факторов, которые обеспечивают иммуномоделирующий эффект, предотвращают клеточную гибель, способствуют неоангиогенезу, ремоделированию фиброзной и соединительной тканей. За счет тканевых макрофагов в составе СВКФ может осуществляться очистка области поражения от токсичных продуктов распада тканей, что способствует уменьшению воспалительного процесса. Наличие в популяции эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов ускоряет процесс неоангиогенеза под действием ростовых факторов, продуцируемых ММСК. Влияние ММСК на регенерацию кожных повреждений может быть обусловлено их воздействием на течение нескольких механизмов раневого процесса: на приживание стволовых клеток в коже, их миграцию, дифференцировку и внедрение в различные структуры кожи. Определяющее значение для выраженности и длительности функционирования пересаженных клеток имеет степень адекватности микроокружения, т.к. именно физиологически активные вещества микроокружения или сигнальные молекулы определяют реализацию генетической программы пересаженных клеток. Активная миграция стволовых клеток может регулироваться и опосредоваться различными факторами, вырабатываемыми тканями микроокружения при повреждении: хемокинами, адгезивными молекулами и матриксными металлопротеазами [24–26]. По-видимому, стабильность, выраженность и длительность стимулирующего эффекта при использовании СВКФ может находиться в прямой зависимости от количества введенных клеток, от количества сохранившихся клеток в пораженном органе, а также от биологической активности самих трансплантированных клеток.

Заключение

Таким образом, аутологичная стромально-васкулярная клеточная фракция жировой ткани является перспективным материалом для разработки и совершенствования схемы комплексного лечения тяжелых местных радиационных поражений кожи. Внедрение в клиническую практику предполагает дальнейшее накопление экспериментальных данных, которые позволят обосновать оптимальные условия применения клеточной терапии с использованием стволовых клеток жировой ткани, способы и сроки трансплантации в зависимости от степени тяжести радиационного поражения и динамики развития патологического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ. 2001. Т. 2. 432 с.
2. Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Нугис В.Ю., Галстян И.А. Местные лучевые поражения кожи человека: возможности биологической индикации дозы (аналитический обзор) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2005. Т. 50. № 1. С. 37–47.
3. Мороз Б.Б., Онищенко Н.А., Лебедев В.Г. и соавт. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на течение местных лучевых поражений у крыс после локального β -облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 6. С. 688–693.
4. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. и соавт. Сингенные мультипотентные стволовые клетки в терапии длительно незаживающих лучевых язв кожи в эксперименте // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 2. С. 5–8.
5. Akito S., Akino K., Hiruno A. et al. Proposed regeneration therapy for cutaneous radiation injuries // Acta med. Nagasaki. 2006. Vol. 51. № 4. P. 50–55.
6. Huang L., Burd A. An update review of stem cell applications in burns and wound care // Indian J. Plast. Surg. 2012. Vol. 45. № 2. P. 229–236.
7. Gentile P., Orlandi A., Scioli M.G. et al. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical implications for tissue engineering therapies in regenerative surgery // Stem. Cells Transl. Med. 2012. Vol. 1. № 3. P. 230–236.
8. Gimble J. M., Bunnell B.A., Frazier T. et al. Adipose-derived stromal/stem cells. A primer // Organogenesis. 2013. Vol. 9. № 1. P. 3–10.
9. Nie C., Yang D., Xu J. et al. Locally administered adipose-derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis // Cell Transplant. 2011. Vol. 20. P. 205–216.
10. Amos P.J., Kapur S.K., Stapor P.C. et al. Human adipose-derived stromal cells accelerate diabetic wound healing: impact of cell formulation and delivery // Tissue Eng. Part. A. 2010. Vol. 16. P. 1595–1606.
11. Gentile P., Orlandi A., Scioli M.G. et al. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical implications for tissue engineering therapies in regenerative surgery // Stem. Cells Transl. Med. 2012. Vol. 1. № 3. P. 230–236.
12. Zuk P., Zhu M., Muzuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue implication for cell-based therapeutics // Tissue Eng. 2001. Vol. 7. № 2. P. 211–218.
13. Yoshimura K., Suga H., Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation // Regen. Med. 2009. № 4. P. 265–273.
14. Lendeckel S., Jodicke A., Christophis P. et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: Case report // J. Craniomaxillofac Surg. 2004. Vol. 32. № 6. P. 370–373.
15. Fang B., Song Y., Lin Q. et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as salvage therapy for treatment of severe refractory acute graft-vs.-host disease in two children // Pediatr. Transplant. 2007. Vol. 11. № 7. P. 814–817.
16. Yoshimura K., Sato K., Aoi N. et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: Efficacy of clinical use of adiposederived stem cells // Dermatol. Surg. 2008. Vol. 34. № 5. P. 1178–1185.
17. Sultan S.M., Stern C.S., Allen R.J.Jr. et al. Human fat grafting alleviates radiation skin damage in a murine model // Plast. Reconstr. Surg. 2011. Vol. 128. P. 363–372.
18. Forcheron F., Agay D., Scherthan H. et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in a minipig model of cutaneous radiation syndrome // PLoS One. 2012. Vol. 7. e31694. P. 1–9.
19. Akita S., Yoshimoto H., Ohtsuru A. et al. Autologous adipose-derived regenerative cells are effective for chronic intractable radiation injuries. // Radiat. Protect. Dosimetry. 2012. Vol. 151. № 4. P. 656–660.
20. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А. и соавт. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // Пат. физиол. и эксперим. терапия. 2013. № 4. С. 121–123.
21. Африканова Л.А. Острая лучевая травма кожи. – М.: Медицина. 1975. 192 с.
22. Осанов Д.П. Дозиметрия и радиационная биофизика кожи. – М.: Энергоатомиздат. 1983. 47 с.
23. Huang S.P., Huang C.H., Shyu J.F. et al. Promotion of wound healing using adipose-derived stem cells in radiation ulcer of a rat model // J. Biomed. Sci. 2013. Vol. 20. P. 51–60.
24. Lapidot T. Mechanism of human stem cell migration and repopulation of NOD/SCID and B2mnull NOD/SCID mice. The role of SDF-1/ CXCR4 interactions // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001. Vol. 938. P. 83–95.
25. Son B.-R., Marquez-Curtis L.A., Kucia M. et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by SDF-1–CXCR4 and HGF–c-met axes and involves matrix metalloproteinases // Stem Cells. 2006. Vol. 24. № 5. P. 1254–1264.
26. Ries C., Egea V., Karow M. et al. MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines // Blood. 2007. Vol. 109. № 9. P. 4055–4063.

DOI 10.12737/25028

Transplantation of Autologous Cells of Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Severe Local Radiation Injuries of Skin Caused by X-rays

V.G. Lebedev, T.A. Nasonova, Yu.B. Deshevoy, A.V. Lyrschikova, O.A. Dobrynina, A.S. Samoylov, A.Yu. Bushmanov, B.B. Moroz

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: vgleb468@yandex.ru

V.G. Lebedev – leading researcher, PhD in Biological Sciences; T.A. Nasonova – leading researcher, PhD in Medical Sciences; Yu.B. Deshevoy – leading researcher, PhD in Medical Sciences; A.V. Lyrschikova – leading researcher, PhD in Biological Sciences; O.A. Dobrynina – junior research fellow; A.S. Samoylov – General Director SRC-FMBC, MD; A.Yu. Bushmanov – First Deputy General Director, MD, Professor; B.B. Moroz – Head of Lab., Academician of RAS, MD.

Abstract

Purpose: To investigate the effectiveness of autologous cells of stromal vascular fraction of adipose tissue in severe local radiation skin injuries after the exposure of rats to X-rays.

Material and methods: Experiments were performed on Wistar rats, weighing 200–230 g. Rats were exposed locally in ilio-lumbar region using X-ray machine LNC-268 (RAP 100-10) at a dose of 110 Gy (30 kV tube voltage, current 6.1 mA, thick Al filter 0.1 mm), dose rate: 17.34 Gy/min. Area of the irradiation field was 8.2–8.5 cm². Transplantation of autologous cells of stromal vascular fraction (SVFC) of adipose tissue was carried out on 21st or 35th days after irradiation. SVFC isolation was performed by means of enzymatic treatment of adipose tissue. SVFC suspension was administered subcutaneously at a dose of 1×10⁶ cells per injection around the radiation ulcers. The severity of radiation damage to the skin and the effects of cellular therapy were evaluated in the dynamics of clinical manifestations, with the help of plane geometry and pathomorphometry.

Results: It was found that by the 17–25th day after irradiation radiation ulcers were formed on rat skin. In the control group of animals ulcers persisted throughout the observation period of more than 3 months. The area of ulcers was 1.87 ± 0.35 cm² and 1.52 ± 0.24 cm² at 83th and 90th days after irradiation, respectively. In animals of the experimental group, with autologous stromal vascular fraction of adipose tissue, was significant decrease in ulceration the area in comparison to control animals. In 80 % of the rats treated with SVFC on 21st day after exposure, to the 90th day after irradiation complete healing of ulcers occurred with the formation of atrophic scar at the site of radiation injuries. These clinical observations and planimetric were correlated with the results of histomorphometry.

Conclusion: Transplantation autologous SVFC of adipose tissue contributes to accelerate the healing of radiation ulcers after local x-ray exposure in the experiment, indicating that the prospects of using adipose tissue cell products for the treatment of severe local radiation injuries.

Key words: stromal vascular fraction, adipose tissue, cell technology, local radiation damage, multipotent mesenchymal stromal cells, radiation skin ulcers

REFERENCES

- Radiacionnaja medicina. Rukovodstvo dlja vrachej-issledovatelej i organizatorov zdravoohranenija. Pod red. L.A. Il'ina. – M.: IzdAT. 2001. T. 2. 432 s.
- Bushmanov A.Ju., Nadezhina N.M., Nugis V.Ju., Galstjan I.A. Mestnye luchevevy porazhenija kozhi cheloveka: vozmozhnosti biologicheskij indikacii dozy (analiticheskij obzor) // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2005. T. 50. № 1. S. 37–47.
- Moroz B.B., Onishhenko N.A., Lebedev V.G. et al. Vlijanie mul'tipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok kostnogo mozga na techenie mestnyh luchevyh porazhenij u krysa posle lokal'nogo β -obluchenija // Radiacionnaja biologija. Radioekologija. 2009. T. 49. № 6. S. 688–693.
- Kotenko K.V., Moroz B.B., Deshevoj Ju.B. et al. Singennyje mul'tipotentnye stvolovye kletki v terapii dlitel'no nezahivajushhih luchevyh jazv kozhi v jeksperimente // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2015. T. 60. № 2. S. 5–8.
- Akito S., Akino K., Hiruno A. et al. Proposed regeneration therapy for cutaneous radiation injuries // Acta med. Nagasak. 2006. Vol. 51. № 4. P. 50–55.
- Huang L., Burd A. An update review of stem cell applications in burns and wound care // Indian J. Plast. Surg. 2012. Vol. 45. № 2. P. 229–236.
- Gentile P., Orlandi A., Scioli M.G. et al. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical implications for tissue engineering therapies in regenerative surgery // Stem. Cells Transl. Med. 2012. Vol. 1. № 3. P. 230–236.
- Gimble J.M., Bunnell B.A., Frazier T. et al. Adipose-derived stromal/stem cells. A primer // Organogenesis. 2013. Vol. 9. № 1. P. 3–10.
- Nie C., Yang D., Xu J. et al. Locally administered adipose-derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis // Cell Transplant. 2011. Vol. 20. P. 205–216.
- Amos P.J., Kapur S.K., Stapor P.C. et al. Human adipose-derived stromal cells accelerate diabetic wound healing: impact of cell formulation and delivery // Tissue Eng. Part. A. 2010. Vol. 16. P. 1595–1606.
- Gentile P., Orlandi A., Scioli M.G. et al. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical implications for tissue engineering therapies in regenerative surgery // Stem. Cells Transl. Med. 2012. Vol. 1. № 3. P. 230–236.
- Zuk P., Zhu M., Muzuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue implication for cell-based therapeutics // Tissue Eng. 2001. Vol. 7. № 2. P. 211–218.
- Yoshimura K., Suga H., Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation // Regen. Med. 2009. № 4. P. 265–273.
- Lendeckel S., Jodicke A., Christophis P. et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: Case report // J. Craniomaxillofac Surg. 2004. Vol. 32. № 6. P. 370–373.
- Fang B., Song Y., Lin Q. et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as salvage therapy for treatment of severe refractory acute graft-vs.-host disease in two children // Pediatr. Transplant. 2007. Vol. 11. № 7. P. 814–817.
- Yoshimura K., Sato K., Aoi N. et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipotrophy: Efficacy of clinical use of adiposederived stem cells // Dermatol. Surg. 2008. Vol. 34. № 5. P. 1178–1185.
- Sultan S.M., Stern C.S., Allen R.J.Jr. et al. Human fat grafting alleviates radiation skin damage in a murine model // Plast. Reconstr. Surg. 2011. Vol. 128. P. 363–372.
- Forcheron F., Agay D., Scherthan H. et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in a minipig model of cutaneous radiation syndrome // PLoS One. 2012. Vol. 7. e31694. P. 1–9.
- Akita S., Yoshimoto H., Ohtsuru A. et al. Autologous adipose-derived regenerative cells are effective for chronic intractable radiation injuries. // Radiat. Protect. Dosimetry. 2012. Vol. 151. № 4. P. 656–660.
- Kotenko K.V., Moroz B.B., Nasonova T.A. et al. Eksperimental'naja model' tjazhelyh mestnyh luchevyh porazhenij kozhi posle dejstvija rentgenovskogo izluchenija // Pat. fiziol. i jeksperim. terapija. 2013. № 4. S. 121–123.
- Afrikanova L.A. Ostraja luchevajava travma kozhi. – M.: Medicina. 1975. 192 s.
- Osanov D.P. Dozimetrija i radiacionnaja biofizika kozhi. – M.: Jenergoatomizdat. 1983. 47 s.
- Huang S.P., Huang C.H., Shyu J.F. et al. Promotion of wound healing using adipose-derived stem cells in radiation ulcer of a rat model // J. Biomed. Sci. 2013. Vol. 20. P. 51–60.
- Lapidot T. Mechanism of human stem cell migration and repopulation of NOD/SCID and B2mnull NOD/SCID mice. The role of SDF-1/ CXCR4 interactions // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001. Vol. 938. P. 83–95.
- Son B.-R., Marquez-Curtis L.A., Kucia M. et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by SDF-1–CXCR4 and HGF–c-met axes and involves matrix metalloproteinases // Stem Cells. 2006. Vol. 24. № 5. P. 1254–1264.
- Ries C., Egea V., Karow M. et al. MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines // Blood. 2007. Vol. 109. № 9. P. 4055–4063.

DOI 10.12737/25029

И.К. Беляев, А.С. Самойлов, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко**ДИОКСИД ПЛУТОНИЯ-239 В ЛЕГКИХ.
СООБЩЕНИЕ 1: МЕТАБОЛИЗМ $^{239}\text{PuO}_2$ ПРИ ВНУТРИТРАХЕАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: Elezhorova@yandex.ru

И.К. Беляев – зав. лаб., к.б.н.; А.С. Самойлов – ген. директор ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, д.м.н. Е.С. Жорова – вед.н.с., к.б.н.; В.С. Калистратова – вед.н.с., д.м.н.; И.М. Парфенов – н.с.; Г.С. Тищенко – н.с.

Реферат

Цель: Исследование макро- и микрораспределения $^{239}\text{PuO}_2$ в лёгких крыс, параметров метаболизма с учетом варибельности начальных бронхоальвеолярных отложений.

Материал и методы: Диоксид плутония вводили белым нелинейным крысам-самцам однократно интратрахеально в количестве 100 кБк/кг массы тела. Подопытных животных наблюдали в течение всей жизни. Проведены прижизненные измерения радиоактивности организма и экс-кретов и посмертная радиометрия органов. Выполнены авто- и гистоавтордиографические исследования легких и лимфатических узлов.

Результаты: Из органов дыхания вынос частиц $^{239}\text{PuO}_2$ наиболее интенсивно осуществляется в течение первых 7 сут. В период с 7 по 200-е сут отмечается замедление процессов метаболизма.

Данные о посмертном содержании $^{239}\text{PuO}_2$ в легких и регионарных лимфатических узлах крыс указывают на уменьшение со временем содержания диоксида плутония в легких и отсутствии уменьшения в лимфатических узлах.

Экспериментально выявлены и рассчитаны три периода эффективного полувыведения диоксида плутония из легких. Их значения указывают на зависимость параметров клиренса органа дыхания от величин начальных бронхоальвеолярных отложений радионуклида.

Выводы: Установлена значительная варибельность содержания диоксида плутония в легких и регионарных лимфатических узлах крыс после интратрахеального введения. Неравномерность распределения $^{239}\text{PuO}_2$ с выраженной агрегацией α -частиц предполагает существенное различие локальных тканевых поглощенных радиационных доз в лёгких, но не исключает возможности их расчёта на орган дыхания в целом.

Параметры клиренса органа дыхания от $^{239}\text{PuO}_2$ соответствуют величинам начальных бронхоальвеолярных отложений.

В очищении легких от диоксида плутония, в отличие от растворимых его соединений, роль транспорта радионуклида по крови в другие органы и ткани малосущественна.

Представленные результаты исследований метаболизма диоксида плутония, введенного интратрахеально, свидетельствуют о том, что реализации биологических эффектов соединения следует ожидать преимущественно в легких. Фактические данные о профиле патологии органа дыхания будут представлены в последующем сообщении.

Ключевые слова: диоксид плутония, лёгкие, метаболизм

Поступила: 11.02.2016. Принята к публикации: 16.10.2016

Введение

Промышленно важный и особо радиотоксичный радионуклид плутоний-239 – один из наиболее значимых элементов атомной индустрии и ядерного оружия.

Он поступает в биосферу с выбросами АЭС, а также вследствие миграции из мест захоронения твердых отходов. В выбросах предприятий ядерного топливного цикла плутоний находится в виде оксидов, нитратов и комплексных соединений с органическими лигандами. Источником загрязнения плутонием могут быть некоторые этапы топливно-ядерного цикла, аварии на АЭС. Они образуются также при испытаниях ядерного оружия и уничтожении накопленных ядерных боеприпасов [1, 2].

Плутоний используется в качестве ядерного горючего в энергетических реакторах на тепловых и быстрых нейтронах. Двоокись плутония ($^{239}\text{PuO}_2$) – наиболее перспективное соединение радионуклида для этой цели [3].

Основным путем поступления в организм человека, как при глобальных атмосферных выпадениях, так и в процессе промышленного получения и применения, являются органы дыхания. Величина задержки аэрозолей плутония в организме может составлять от 5 до 70 % проингалярованного плутония и зависит от степени растворимости соединения и размера частиц [4].

В области метаболизма α -излучателей экспериментальным или расчетным путём выявлены три основные фазы выведения трансураниевых нуклидов из легких, обусловленные различными механизмами и процессами. Первая – быстрая фаза выведения нуклидов из лег-

ких, когда радионуклиды проникают непосредственно в кровь и транспортируются в другие ткани. Вторая – промежуточная фаза клиренса, во время которой радионуклид накапливается макрофагами и удаляется из легких механизмами бронхиального и трахеального очищения, заглатывается и экскретируется. Третья – медленная фаза выведения α -излучателей из легких, когда радионуклид перемещается через лимфатические сосуды до регионарных лимфоузлов, где длительно задерживается. Соотношение количества радионуклида в этих фазах зависит от степени растворимости соединений [5, 6].

Биологические эффекты ингаляционных радионуклидов обуславливаются комплексом факторов, определяющий из которых – доля их начального отложения в органе дыхания [7]. На метаболизм радионуклидов также влияют химическая форма, растворимость, метод приготовления, размер частиц, среда, путь проникновения, время и длительность воздействия и другие условия. Объективная многофакторность и варибельность компонентов предопределяют неповторимость их сочетаний, трудности сопоставления экспериментальных данных и уникальность каждого экспериментального исследования [6].

Цель работы – изучение макро- и микрораспределения $^{239}\text{PuO}_2$ в лёгких крыс, параметров метаболизма с учетом варибельности начальных бронхоальвеолярных отложений.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 280 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 2–2,5 мес. Способ

приготовления диоксида плутония описан в статье И.К. Беляева и соавт. [8]. Содержание примесного ^{241}Am составляло 1,2 % общей α -активности. Суспензию $^{239}\text{PuO}_2$ с размером частиц 1–2 мкм в дистиллированной воде вводили крысам однократно интратрахеально с помощью шприца и изогнутого металлического зонда с оливообразным утолщением на конце в объеме 0,2 мл из расчета 100 кБк/кг массы тела.

Внутритрахеальное введение соединений радионуклидов, как модель их поступления в органы дыхания, широко используется в экспериментальных исследованиях [5, 9, 10]. По сравнению с воздействием аэрозолей, интратрахеальное введение обеспечивает более точное дозирование вещества, вводимого в легкие животного. Данный способ, однако, характеризуется большей неравномерностью внутриведочного распределения по сравнению с ингаляцией аэрозолей [11].

Установленное отсутствие сепарации примесного ^{241}Am от $^{239}\text{PuO}_2$ в процессе метаболизма позволило использовать ^{241}Am в качестве метки $^{239}\text{PuO}_2$ для прижизненных и посмертных измерений содержания $^{239}\text{PuO}_2$ в организме и органах [8].

Прижизненные измерения 10 животных осуществляли на гамма-радиометре в течение 7 дней после введения радионуклида. Содержание $^{239}\text{PuO}_2$ в органах, тканях и экскрементах животных определяли на гамма-спектрометре Gamma-Trac или на жидкостном сцинтилляционном счетчике Delta-300 фирмы Tracor (США) после предварительного озоления биопроб и растворения в 0,05 М HF в концентрированной HNO_3 [12].

Динамика содержания $^{239}\text{PuO}_2$ в органах, тканях и экскретах исследована на 75 крысах. Эвтаназия животных осуществлена путем фторотановой ингаляции по срокам до 200 сут (по 7–10 особей). Для определения начального бронхоальвеолярного отложения плутония 195 животных прижизненно измеряли по содержанию ^{241}Am через 7 сут после введения радионуклида и наблюдали в течение всей жизни. Павших крыс вскрывали, легкие и лимфатические узлы (паратрахеальные и медиастинальные) подвергали радиометрии и гисторадиоавтографии.

Автограммы трахеобронхоальвеолярного комплекса получены после фиксации материала в 10 %-м нейтральном формалине и заливки в парафин путем крепления срезов толщиной 24 мкм на радиографическую пленку РМ-В при продолжительности экспозиции 2,5 мес.

Гистоавтодиограммы легких готовили методом влажного крепления срезов толщиной 4–6 мкм на ядерные пластины типа МР при экспозиции 20 сут с последующим окрашиванием гематоксилин-эозином.

Содержание радионуклида в органах и экскрементах оценивали по средней арифметической и стандартному отклонению. Для обработки данных использовали пакет прикладной статистики в составе Microsoft Office Excel 2003.

Результаты и обсуждение

При внутритрахеальном введении непосредственно после удаления зонда из трахеи крыс наблюдается рефлекторный выброс суспензии $^{239}\text{PuO}_2$. Частично она поступает в носоглотку. Около ~ 18–35 % диоксида плутония выплевывается, о чем свидетельствует наличие в организме крыс через 15 мин после введения 65–82 % введенной активности. Некоторое количество радионуклида заглатывается, поступает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и в дальнейшем экскретируется. Большая часть введенного диоксида плутония попадает в легкие.

Из органов дыхания вынос частиц $^{239}\text{PuO}_2$ наиболее интенсивно осуществляется в течение первых 7 сут. Соединение плутония быстро покидает носоглотку – с 15 мин до 7 сут после введения содержание диоксида плутония в ней снижается с 8,5 до 0,008 % от активности введенного радионуклида. Очищение трахеи осуществляется более медленно – с 5,4 до 0,08 %. Выведение радионуклида из легких происходит еще медленнее – с 41 до 18 % за период с 15 мин до 7 сут (рис. 1а).

В пищеводе и желудке за этот период происходит уменьшение активности радионуклида с 2,9 до 0,003 % и с 7,1 до 0,08 % соответственно. Содержание плутония в тонкой и толстой кишке достигает максимума на 1 сут и составляет 0,54 и 14,5 %, соответственно, снижаясь к 7 сут. Содержание плутония в ЖКТ на 1–7-е сут определяется его содержанием в толстой кишке (рис. 1б). Максимальное суточное содержание ^{239}Pu в кале (23 %) приходится на 3-и сут. Суммарно за 7 сут с калом вывелось ~ 47 % от количества радионуклида, введенного в легкие.

Согласно радиометрии *in vivo*, содержание плутония в организме крыс уменьшилось с 82 % от активности введенного радионуклида на первые сут до 58 % на седьмые сут (табл. 1).

В течение 1 сут преимущественным механизмом легочного клиренса является ретроградный вынос трудно растворимых частиц $^{239}\text{PuO}_2$ в носоглотку, заглатывание их и поступление в ЖКТ, о чем свидетельствует уменьшение содержания радионуклида в органах дыхания на ~ 10 % и увеличение в ЖКТ и кале на ~ 12 % (рис. 2, табл. 2).

В период с 7 по 200-е сут отмечается замедление процессов метаболизма. В трахее постоянно присутствовало ~ 0,06–0,30 % от активности введенного радионуклида. В легких наблюдалось постепенное снижение содержания плутония с 18 % на 7-е сут до 4 % к 200 сут. В пищеводе ^{239}Pu в количестве ~ 0,003–0,02 % определялся до 32 сут и в дальнейшие сроки обнаруживался только у ~ 20 % животных. Содержание радионуклида в желудке снижалось с 0,09 % на 7-е сут до ~ 0,003 % на 200 сут. В тонкой кишке содержание уменьшилось с ~ 0,1 до 0,0005 %. В толстой кишке с ~ 1,1 до 0,01 %. Также сокращалась скорость экскреции плутония с калом до 0,005 % в сутки (рис. 2, табл. 2).

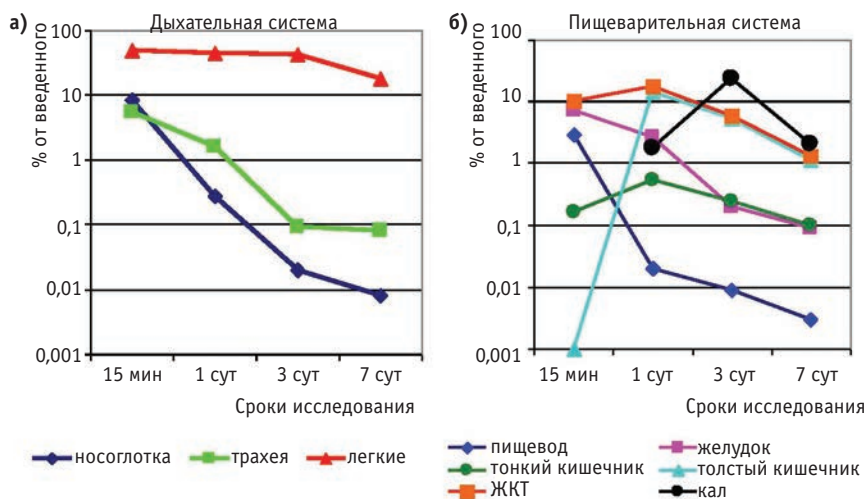


Рис. 1. Содержание ²³⁹Pu в органах дыхательной (а) и пищеварительной (б) систем крыс в течение 7 сут после интратрахеального введения диоксида плутония

Таблица 1
Содержание диоксида плутония в организме крыс по прижизненным измерениям

Срок исследования, сут	% от количества введенного ²³⁹ PuO ₂
1	82,1 ± 8,6
2	74,4 ± 7,0
3	69,2 ± 6,4
6	63,8 ± 6,9
7	58,2 ± 7,4

В этот период в очищении легких, по-видимому, возрастает участие лимфатической системы и уменьшается роль системы пищеварения.

В печени во все сроки обследования обнаружены тысячные доли процента от активности введенного плутония. В бедренной кости, селезенке, мышцах, почке и моче животных радионуклид не обнаружен. Наличие в печени следовых количеств радионуклида и отсутствие его в почках и моче свидетельствует о незначительной роли кровеносной системы в транспорте диоксида плутония из легких в другие ткани. Так называемая быстрая фаза, характерная для выведения растворимых форм радионуклидов, в случае диоксида плутония микронного размера не выявлена.

Из представленных результатов исследований метаболизма диоксида плутония, введенного интратрахеально, следует, что реализации биологических эффектов соединения следует ожидать преимущественно в легких. Характер и неравномерность внутрилегочного распределения ²³⁹PuO₂ и кинетику очищения трахеи и долей легких крыс от радионуклида иллюстрируют автордиограммы легких крыс (рис. 3).

На гистоавтордиограммах трахеи наиболее интенсивные очаговые скопления разной плотности «звезд» выявляются в первые сутки после введения ²³⁹PuO₂. Наличие «звезд» из треков α-частиц свидетельствует о наличии труднорастворимого соединения [6]. На третьи сутки в просвете трахеи наблюдаются лишь единичные «звезды» из треков альфа-частиц (рис. 4).

Гистоавтордиограммы легких крыс свидетельствуют об агрегации частиц ²³⁹PuO₂ во всех долях непосредственно после введения соединения и очаговом распределении их в последующие сроки наблюдения (до 408 сут). На фоне скоплений «звезд» α-частиц плутония в ранние сроки наблюдаются диффузные треки соответственно структурным элементам легочной ткани. К 3-м сут диффузные треки α-частиц исчезают и плотность «звезд» увеличивается. В период 1–7 сут после введения ²³⁹PuO₂ «звезды» соответствуют пре-

имущественно альвеолярным перегородкам, реже встречаются в стенке и просвете бронхов и бронхиол. С увеличением времени с момента введения ²³⁹PuO₂ (16–408 сут) во всех долях легких количество «звезд» и их плотность, в целом, уменьшается.

У отдельных животных интенсивные очаги скопления диоксида плутония в виде плотных звездообразных фигур выявляются до 128 сут наблюдения, локализуясь в межальвеолярных перегородках. В то же время у ряда животных уже через 16 сут после инкорпорации радионуклида отмечены слабо выраженные скопления звездообразных фигур, расположенных вдоль бронхов (рис. 5). Полученные данные иллюстрируют вариабельность не только первоначальных бронхоальвеолярных отложений, но и индивидуальные различия параметров клиренса лёгких от частиц ²³⁹PuO₂.

С 32 сут наблюдения отчетливо выражено распределение «звезд» радионуклида в виде очаговых скоплений в перибронхиальной и периваскулярной соединительной ткани. Отдельные «звезды» содержатся в просвете бронхов, иногда – кровеносных сосудов.

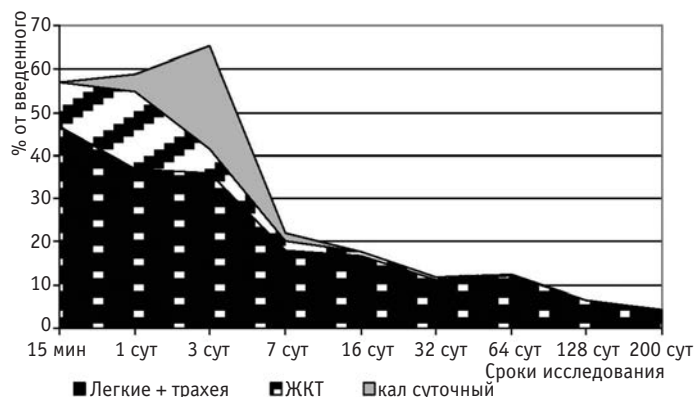


Рис. 2. Соотношение содержания ²³⁹Pu в органах дыхательной и пищеварительной систем после интратрахеального введения диоксида плутония

Таблица 2

Содержание $^{239}\text{PuO}_2$ в органах, тканях и экскретах крыс после внутритрахеального введения, % от введенной активности

Орган, экскреты	Сроки исследования, сут								
	15 мин	1	3	7	16	32	64	128	200
Носоглотка	8,5±4,4*	0,28±0,4	0,02±0,01	0,008±0,010	–	–	–	–	–
Трахея	5,4±2,6	1,6±1,1	0,09±0,005	0,08±0,038	0,11±0,087	0,07±0,05	0,12±0,10	0,30±0,33	0,07±0,07
Легкие	41,3±15	35,4±20	35,7± 15,8	17,9± 13,3	16,5±4,2	11,2±6,3	12,1±3,1	6,1±2,6	4,2±3,0
ЖКТ	10,2±15,8	17,69±6,49	5,82±5,94	1,26±1,51	1,14±0,20	0,35±0,26	0,145±0,065	0,021±0,015	0,028±0,021
Организм	65,3±7	54,90±21,97	41,66±17,94	19,20±14	17,8±4,5	11,56±6,47	12,33±3,152	6,5±2,5	4,3±3,04
Кал	суточный	4,07±7,1	23,71±16,17	2,0±2,1	0,11±0,057	0,04±0,03	0,24±0,10	0,009±0,005	0,005±0,007
	суммарно за указанный срок	4,07±7,1	31,6±18,07	47,4±23,1	–	–	–	–	–

Примечание: * – среднее арифметическое ± стандартное отклонение

В более поздние сроки исследований (199–406 сут) картина микрораспределения изотопа плутония в долях легких однотипна. Разной плотности «звезды» локализованы соответственно участкам межальвеолярных склеротических изменений. Выявлены сравнительно плотные «звезды» в лимфатической ткани легких (рис. 6). На гистоавтордиограммах регионарных лимфатических узлов легких (рис. 7) в период наблюдения 200–708 сут после введения $^{239}\text{PuO}_2$ постоянно присутствуют отдельные, сравнительно плотные скопления в виде звезд, преимущественно в синусах, что иллюстрирует возрастание роли лимфатической системы в клиренсе легких от $^{239}\text{PuO}_2$ в поздние сроки после инкорпорации.

Гистоавтордиограммы свидетельствуют о резкой неравномерности микрораспределения $^{239}\text{PuO}_2$ в легочной ткани крыс, что предполагает значительные различия локальных поглощенных доз.

Радиометрия различных долей легкого показала значительные различия в распределении радионуклида между долями. Все количественные характеристики содержания плутония резко вариабельны. Иногда стандартное отклонение превышает среднюю арифметическую в два раза. Это связано со стрессом и бронхоспазмом, вызванными процессом введения зонда в трахею, и индивидуальными особенностями функционирования дыхательной системы каждой особи.

Измеренное прижизненно через 7 сут после введения количество диоксида плутония в организме крыс

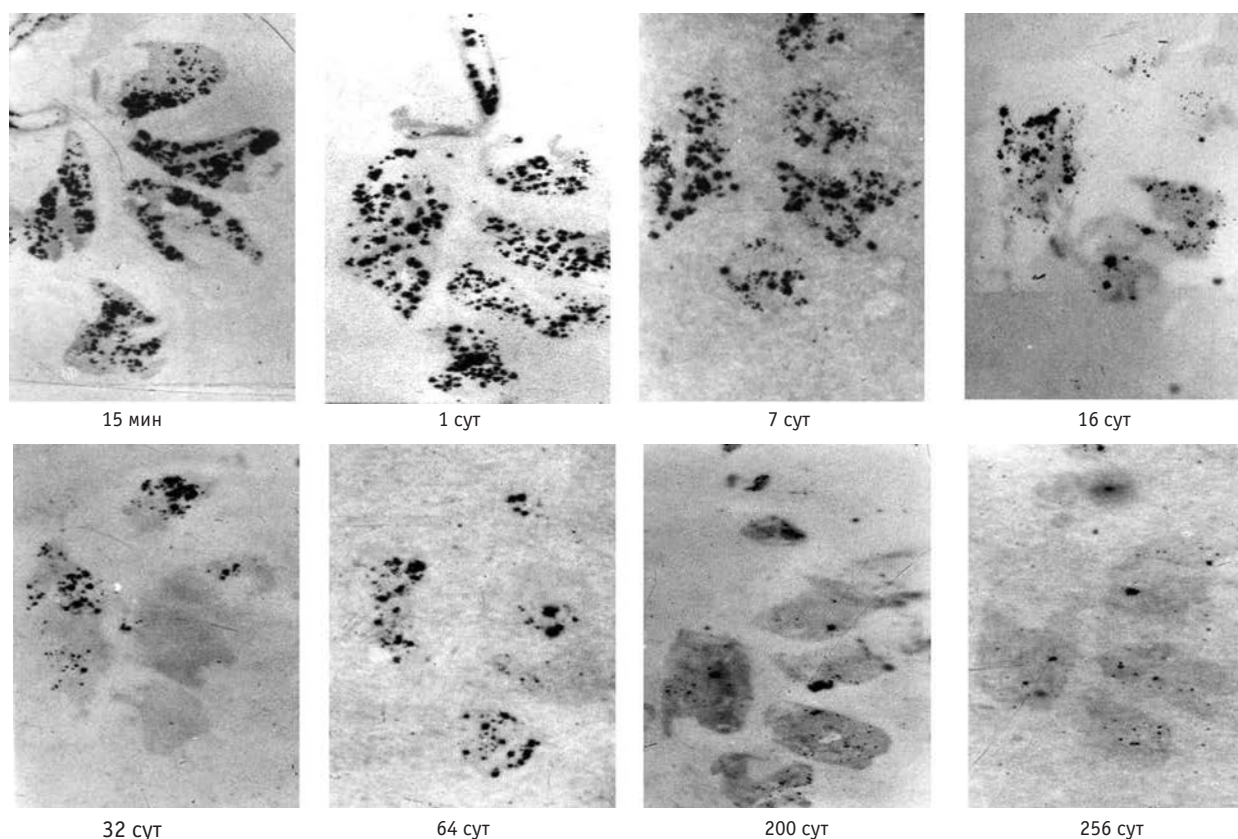


Рис. 3. Авторадиограммы легких и трахеи крыс после внутритрахеального введения $^{239}\text{PuO}_2$

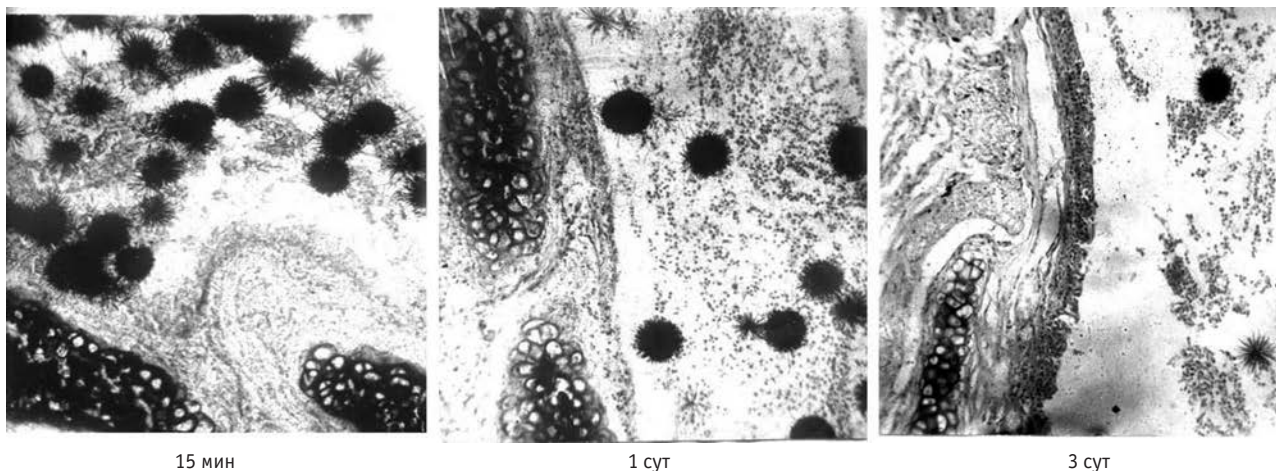


Рис. 4. Гистоавтограммы трахеи крысы после внутритрахеального введения $^{239}\text{PuO}_2$

было принято как бронхоальвеолярное отложение, так как к этому сроку имело место очищение ЖКТ, и основная часть $^{239}\text{PuO}_2$ содержалась в легких (рис. 2, табл. 2). Индивидуальное бронхоальвеолярное отложение, именуемое в дальнейшем начальным (НБАО), показало существенную вариабельность – размах зна-

чений достигал 98 %. Различия обусловлены физиологическими особенностями дыхательной системы и практически нерастворимой химической формой соединения. В связи с этим дальнейший анализ данных осуществлялся в соответствии с НБАО. В эксперимен-

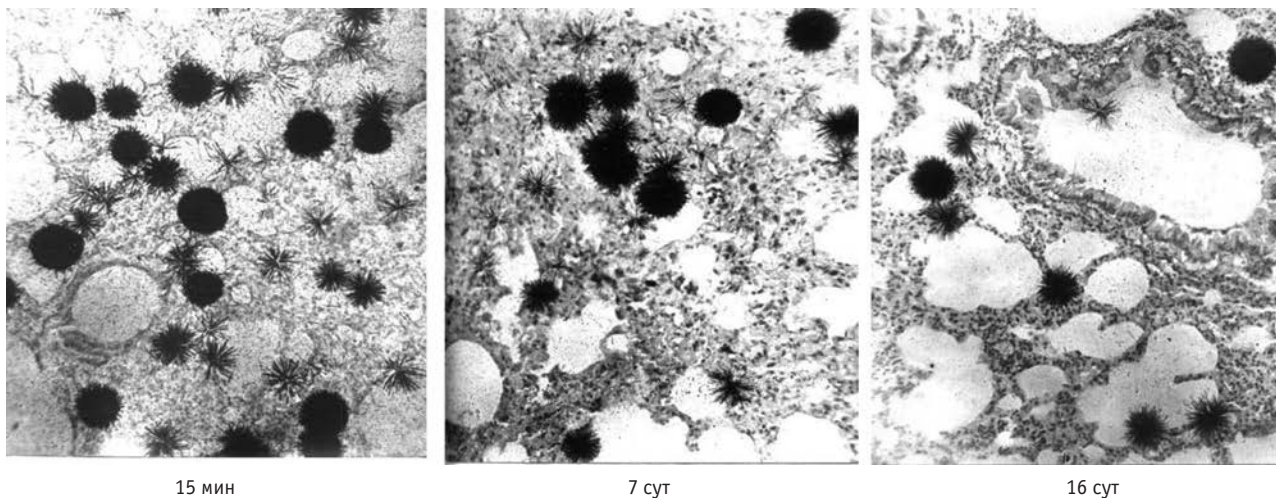


Рис. 5. «Звезды» и диффузные треки α -частиц в паренхиме легкого

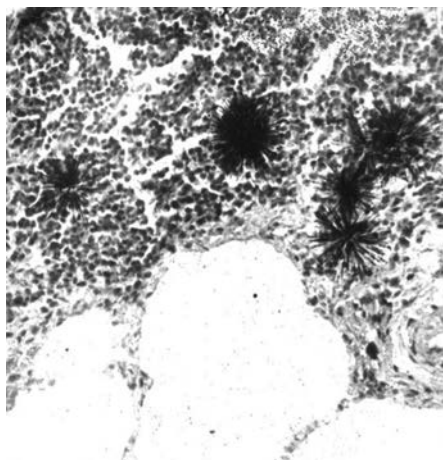


Рис. 6. «Звезды» и треки α -частиц в бронхоассоциированной лимфоидной ткани

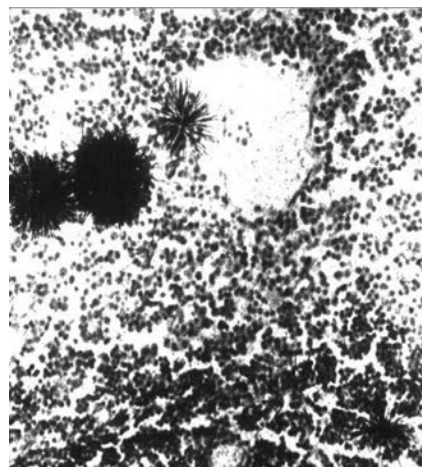


Рис. 7. «Звезды» и треки α -частиц в регионарном лимфоузле

Таблица 3
Содержание $^{239}\text{PuO}_2$ в легких и в регионарных лимфоузлах павших крыс после интратрахеального введения радионуклида, % от количества введенной активности

Показатель	Срок исследования, сут						
	7* (НБАО)	301-400	401-500	501-600	601-700	701-800	800-900
Легкие	58%	21,7±12,0	11,8±6,3	13,1±6,4	8,9±4,2	10,9±6,0	6,9±2,3
Лимфатические узлы	-	1,5±1,5	1,4±0,9	1,7±0,9	2,7±1,3	1,6±1,3	1,9±1,1
Легкие	86%	27,0±2,2	23,6±12,0	17,0±5,4	17,0±8,1	16,4±7,6	19,8±8,9
Лимфатические узлы	-	2,6±1,6	2,7±2,0	3,2±1,7	2,0±1,0	2,4±0,4	4,7±0,2

Примечание: * – содержание $^{239}\text{PuO}_2$ в легких на 7 сут после введения оценено прижизненно (НБАО)

Таблица 4
Параметры легочного клиренса от $^{239}\text{PuO}_2$

НБАО на 7 сут после интратрахеального введения $^{239}\text{PuO}_2$		Эффективные периоды полувыведения, сут			Доли вклада экспонент, %		
кБк	% от введенного	T ₁	T ₂	T ₃	C ₁	C ₂	C ₃
2,8	13±2	2,5	180	280	87	11	2
4,8	21±0,4	3	150	360	79	17	4
6,3	30±2	4	210	190	70	23	7
12,95	58±1	9	200	300	50	40	10
17,8	86±2	30	240	420	50	30	20

тальных группах оно составило ~ 13, 21, 30, 58 и 86 % от активности введенного диоксида плутония.

В торакальных лимфоузлах накапливаются радионуклиды в концентрациях, во много раз превосходящих концентрации, наблюдающиеся в легких. Это особенно относится к нерастворимым соединениям, таким как двуокись плутония [6].

Данные о посмертном содержании $^{239}\text{PuO}_2$ в легких и регионарных лимфатических узлах крыс с НБАО 58 и 86 % от количества введенного радионуклида,

представленные в табл. 3, указывают на уменьшение со временем содержания диоксида плутония в легких и отсутствии уменьшения в лимфатических узлах. Аналогичное соотношение описано в работе [6]. Согласно данным Sanders C.L., уровни вводимой в лёгкие активности могут влиять на механизм клиренса. У хомяков выведение $^{238}\text{PuO}_2$ и $^{239}\text{PuO}_2$ из легких тормозится с увеличением начального отложения радионуклида в органе дыхания [13].

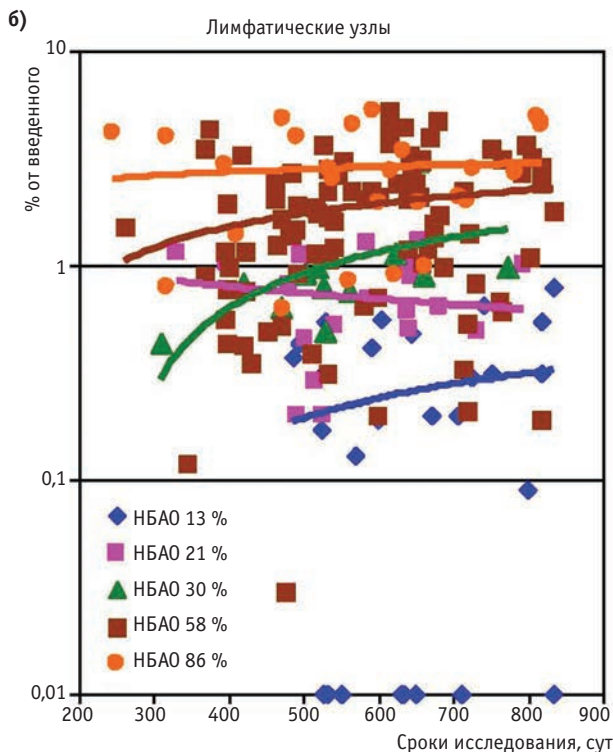
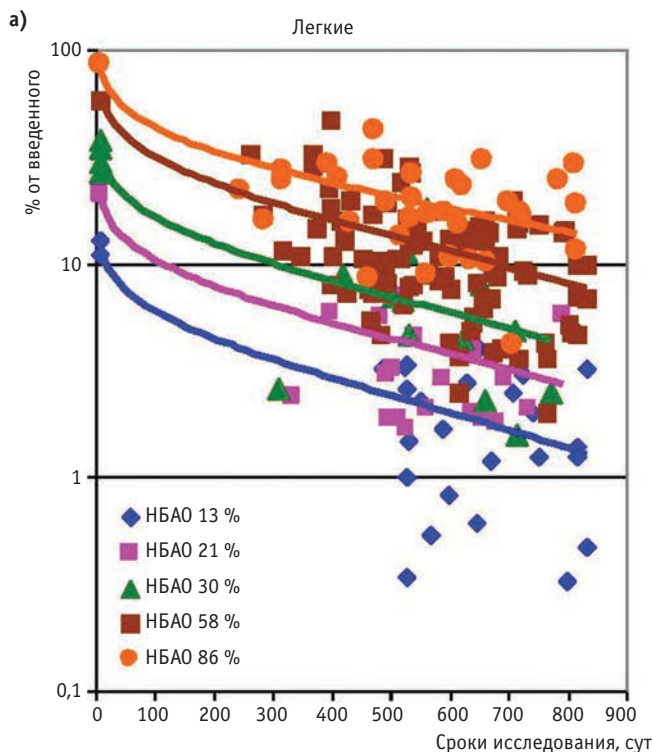


Рис. 8. Динамика содержания $^{239}\text{PuO}_2$ в легких (а) и регионарных лимфатических узлах (б) крыс с различным начальным бронхоальвеолярным отложением радионуклида

Кривые изменения содержания $^{239}\text{PuO}_2$ в легких свидетельствуют об уменьшении содержания радионуклида со временем (рис. 8а). Характер кривых одинаков для групп с различным НБАО. Иной характер имеют кривые содержания $^{239}\text{PuO}_2$ в регионарных лимфатических узлах (рис. 8б). Для животных с НБАО 86 и 58 % от введенной активности содержание радионуклида не меняется в течение жизни и даже имеет тенденцию к увеличению при меньших значениях НБАО, что свидетельствует о важной роли регионарных лимфатических узлов в клиренсе легких.

Значения периодов эффективного полувыведения (Т) и долей (С) вклада экспонент выведения из лёгких диоксида плутония свидетельствуют о том, что различия параметров клиренса органа дыхания от $^{239}\text{PuO}_2$ определяются величинами начальных бронхоальвеолярных отложений. Чем меньше НБАО, тем меньше T_1 и тем больше доля его вклада (табл. 4).

С увеличением НБАО с 13 до 86 % эффективный период полувыведения для быстрой компоненты (T_1) $^{239}\text{PuO}_2$ из легких крыс возрастает с 2,5 до 30 сут, а для наиболее медленной компоненты (T_3) – с 280 до 400 сут.

Три выявленные периода полувыведения из лёгких интратрахеально введенного диоксида плутония обусловлены взаимодополняющими процессами – рефлекторным выбросом соединения; его удалением из легких механизмами бронхиального и трахеального очищения при участии макрофагов; заглатыванием и экскрецией, перемещением радионуклида через лимфатические сосуды до регионарных лимфатических узлов. В клиренсе легких от диоксида плутония, в отличие от растворимых его соединений, роль кровеносной системы в транспорте радионуклида незначительна.

Выводы

1. При интратрахеальном введении крысам диоксида плутония установлена значительная вариабельность его содержания в легких и регионарных лимфатических узлах, обусловленная физиологическими особенностями дыхательной системы.

2. Неравномерность распределения с выраженной агрегацией α -частиц интратрахеально введенного крысам $^{239}\text{PuO}_2$ предполагает существенное различие локальных тканевых поглощенных доз в лёгких, но не исключает возможности их расчёта на орган дыхания в целом.

3. Параметры клиренса органа дыхания от $^{239}\text{PuO}_2$ соответствуют величинам начальных бронхоальвео-

лярных отложений: чем больше отложение, тем больше первый период полувыведения и тем меньше доля его вклада.

4. В очищении легких от диоксида плутония, в отличие от растворимых его соединений, роль транспорта радионуклида по крови в другие органы и ткани малосущественна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булдаков Л.А., Василенко И.Я., Калистратова В.С. и соавт. Радионуклиды и производственная деятельность человека. – М., 1999. 160 с.
2. Василенко И.Я., Василенко О.И. Плутоний // Энергия: экономика, техника, экология, 2004. № 1. С. 60–63.
3. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. РАМН Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ. 2005. 416 с.
4. Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалев Ю.И., Нифатов А.П. Проблемы токсикологии плутония. – М.: Атомиздат. 1969. 268 с.
5. Любчанский Э.Р., Кузьменко О.В., Осовец С.В., Соколова С.Н. Прогнозные оценки метаболизма и канцерогенного действия α -излучателей ($^{234,235}\text{U}$, ^{237}Np , ^{239}Pu , ^{241}Am) в лёгких и скелете человека: обобщение экспериментальных данных, полученных на различных биологических моделях. – Озёрск. 2011. 304 с.
6. Москалев Ю.И., Заликин Г.А., Нисимов П.Г. и соавт. Проблемы радиобиологии ^{238}Pu . – М.: Энергоатомиздат. 1990. 168 с.
7. Биологические эффекты ингаляционных радионуклидов. Публикация 31 МКРЗ. Пер. с англ. Под ред. А.А. Моисеева. – М.: Атомиздат. 1984. 136 с.
8. Беляев И.К., Елатонцева Н.Б., Зарайский А.В., Попов Б.А. Количественные закономерности модели внутритрахеального введения в эксперименте // Радиобиология. 1988. Т. 28. № 3. С. 396–400.
9. Заликин Г.А., Нисимов П.Г., Жукова И.В. Метаболизм и токсичность ^{238}Pu при интратрахеальном введении // В сб.: «Итоговая конференция о научно-техническом сотрудничестве в области радиационной безопасности между Министерством Здравоохранения СССР и Государственным управлением по атомной безопасности и защите от излучения в период 1976–1978 гг.» Владимир. 28 авг.– 1 сент. 1978 г. 1979. С. 30–37.
10. Жорова Е.С., Заликин Г., Нисимов П.Г. Гистопатология легких крыс при поражении ^{238}Pu // Радиобиология. 1989. Т. 29. № 2. С. 202–206.
11. Brain J.D., Knutson D.E., Sorokin S.P. et al. Pulmonary distribution of particles given by intratracheal instillation or by aerosol inhalation // Environ. Res. 1976. Vol. 11. P. 13–33.
12. Бочвар И.А., Пашкова Т.А. Рекомендации по определению активности плутония-239 в пробах органов и тканей экспериментальных животных с помощью автоматического жидкостного счетчика Дельта-300. ИБФ МЗ СССР. инв. № Р-362. – М. 1984. 5 с.
13. Sanders C.L. Inhalation Toxicology of $^{238}\text{PuO}_2$ and $^{239}\text{PuO}_2$ in Sirian Golden Hanster // Radiat. Res. 1977. Vol. 70. P. 333–344.

Dioxide plutonium-239 in the lung.**Report 1: Metabolism $^{239}\text{PuO}_2$ with intratracheal administration****I.K. Belyaev, A.S. Samoylov, E.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, I.M. Parfenova, G.S. Tischenko**

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: elezhorova@yandex.ru

I.K. Belyaev – head of Lab, PhD in Biological Sciences; A.S. Samoylov – General Director SRC-FMBC, MD; E.S. Zhorova – leading researcher, PhD in Biological Sciences; V.S. Kalistratova – leading researcher, MD; I.M. Parfenov – research fellow; G.S. Tischenko – research fellow

Abstract

Purpose: Investigation of macro and micro distribution of $^{239}\text{PuO}_2$ in the lungs of rats and metabolic parameters taking into account the variability of initial bronchoalveolar deposits.

Materials and methods: Plutonium dioxide was single introduced intracheal into nonlinear male rats in the amount of 100 kBq / kg of body weight. The experimental animals were observed during their life. Lifetime measurement of radioactivity of the body and excreta and posthumous radiometry of organs were made. Auto and histoautoradiographic study of lungs and lymph nodes were performed.

Results: $^{239}\text{PuO}_2$ particles are removed from the respiratory organs most intensively during the first 7 days. Slowing of metabolic processes is observed in the period from 7 to 200 days. The data on post-mortem $^{239}\text{PuO}_2$ content in the lungs and regional lymph nodes of rats indicate a decrease of the content of plutonium dioxide in the lungs and no reduction in the lymph nodes with time.

Three periods of effective half-life of plutonium dioxide from the lungs were experimentally identified and calculated. These values indicate that the parameters of the respiratory clearance depend on the value of the initial radionuclide bronchoalveolar deposits.

Conclusions: Considerable variability of plutonium dioxide content in the lungs and regional lymph nodes of rats following intratracheal administration has been shown. Neven distribution of $^{239}\text{PuO}_2$ with the expressed α -particle aggregation assumes a significant difference in the local fabric of absorbed radiation doses in the lungs, but does not exclude the possibility of their calculation on the respiratory system as a whole. Options clearance from the respiratory $^{239}\text{PuO}_2$ correspond to the values of the initial bronchoalveolar deposits.

The cleansing light of plutonium dioxide, in contrast to its soluble compounds, the role of radionuclide transport blood to other organs and tissues is not of great importance.

The results presented plutonium dioxide metabolism studies administered intratracheally, testifies to the fact that the implementation of the biological effects of the compounds can be expected mainly in the lungs. Evidence about the profile respiratory disease will be presented in a subsequent communication.

Key words: plutonium dioxide, lungs, metabolism

REFERENCES

- Buldakov L.A., Vasilenko I.Ja., Kalistratova V.S. i soavt. Radionukidy i proizvodstvennaja dejatel'nost' cheloveka. – M. 1999. 160 s.
- Vasilenko I.Ja., Vasilenko O.I. Plutonij // Jenergija: jekonomika, tehnika, jekologija. 2004. № 1. S. 60–63.
- Plutonij. Radiacionnaja bezopasnost'. Pod redakciej akademika RAMN L.A. Il'ina. – M.: Izd.AT. 2005. 416 s.
- Buldakov L.A., Ljubchanskij Je.R., Moskalev Ju.I., Nifatov A.P. Problemy toksikologii plutonija. – M.: Atomizdat. 1969. 268 s.
- Ljubchanskij Je.R., Kuz'menko O.V., Osovec S.V., Sokolova S.N. Prognoznye ocenki metabolizma i kancerogennoho dejstvija α -izluchatelej ($^{234,235}\text{U}$, ^{237}Np , ^{239}Pu , ^{241}Am) v ljogkih i skelete cheloveka: obobshhenie jeksperimental'nyh dannyh, poluchennyh na razlichnyh biologicheskikh modeljah. – Ozjorsk. 2011. 304 s.
- Moskalev Ju.I., Zalikin G.A., Nisimov P.G. i soavt. Problemy radiobiologii ^{238}Pu . – M.: Jenergoatomizdat. 1990. 168 s.
- Biologicheskie jeffekty ingalirovannyh radionuklidov. Publikacija 31 MKRZ. Per. s angl. Pod red. A.A. Moiseeva. – M.: Atomizdat. 1984. 136 s.
- Beljaev I.K., Elatonceva N.B., Zarajskij A.V., Popov B.A. Kolichestvennye zakonomernosti modeli vnutritrahealnogo vvedenija v jeksperimente //Radiobiologija. 1988. 28. № 3. S. 396–400.
- Zalikin G.A., Nisimov P.G., Zhukova I.V. Metabolizm i toksichnost' ^{238}Pu pri intratraheal'nom vvedenii // Itogovaja konferencija o nauchno-tehnicheskom sotrudnichestve v oblasti radiacionnoj bezopasnosti mezhdru Ministerstvom Zdravoohranenija SSSR i Gosudarstvennym upravleniem po atomnoj bezopasnosti i zashhite ot izlucheniya v period 1976–1978 g.g., Vladimir, 28 avgusta – 1 sentjabrja 1978. 1979 g. S. 30–37.
- Zhorova E.S., Zalikin G., Nisimov P.G. Gistopatologija legkih krys pri porazhenii ^{238}Pu . //Radiobiologija. 1989. 29. Vol. 2. S. 202–206.
- Brain J.D., Knutson D.E., Sorokin S.P. et al. Pulmonary distribution of particles given by intratracheal instillation or by aerosol inhalation // Environ. Res. 1976. Vol. 11. P. 13–33.
- Bochvar I.A., Pashkova T.A. Rekomendacii po opredeleniju aktivnosti plutonija-239 v probah organov i tkanej jeksperimental'nyh zhivotnyh s pomoshh'ju avtomaticheskogo zhidkostnogo schetchika Del'ta-300, IBF MZ SSSR, inv. № R-362, M. 1984, 5 s.
- Sanders C.L. Inhalation toxicology of $^{238}\text{PuO}_2$ and $^{239}\text{PuO}_2$ in sirian golden hanster // Radiat. Res. 1977. Vol. 70. P. 333–344.

DOI 10.12737/25044

Н.В. Сгибнева, В.П. Федоров, О.П. Гундарова, Н.В. Маслов
ПЛАСТИЧНОСТЬ НЕЙРОНОВ СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ В УСЛОВИЯХ
ПОВЫШЕННОГО РАДИАЦИОННОГО ФОНА

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж. E-mail: sas36@mail.ru, fedor.vp@mail.ru

Сгибнева Н.В. – к.б.н., ассистент кафедры нормальной анатомии человека ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Маслов Н.В. к.м.н. – ассистент кафедры нормальной анатомии человека ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Гундарова О.П. – ассистент кафедры нормальной анатомии человека ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Федоров В.П. – д.м.н., профессор

Реферат

Цель: Проследить изменения структурно-функциональной организации нейронов сенсомоторной коры крыс на протяжении 18 мес пострадиационного периода после внешнего общего однократного облучения в дозе 0,5 Гр.

Материал и методы: Белых беспородных крыс-самцов 120 особей (210 ± 10 г, в возрасте 4 мес к началу эксперимента) подвергали облучению γ -квантами ^{60}Co однократно в дозе 0,5 Гр, мощность дозы 0,5 Гр/ч. Фрагменты мозга (поле FPa сенсомоторной коры) забирали через 100 мин; 5 ч; 1, 3, 7 и 14 сут; 1, 6, 12 и 18 мес после облучения. После стандартной гистологической обработки подсчитывали количество различных типов нейронов и нервно-клеточный индекс. Измеряли площадь сечения цитоплазмы, ядра и ядрышка, а также ядерно-цитоплазматический и ядрышко-ядерный индексы. Определяли содержание нуклеиновых кислот в нейронах (РНК в цитоплазме и ядрышках, ДНК в ядрах).

Результаты: К окончанию наблюдения количество нормохромных нейронов уменьшается за счет увеличения количества гипер- и гипохромных нервных клеток, а также их деструктивных форм. У животных, подвергшихся облучению, нервно-клеточный индекс не имеет значимых различий с показателями индекса животных с ложным облучением. На протяжении сроков наблюдения выявлены волнообразные изменения размеров цитоплазмы, ядра и ядрышка нейронов, а также содержания в них нуклеиновых кислот. Изменения у облученных животных носят более полиморфный и не всегда однонаправленный с возрастными изменениями характер.

Выводы: Нейроны сенсомоторной коры полушарий большого мозга крыс отличаются определенной чувствительностью к внешнему облучению в дозе 0,5 Гр без статистически значимых органических изменений в нейронной популяции. Однако не все нейроморфологические показатели в различные сроки пострадиационного периода соответствуют возрастному контролю, что создает определенную нестабильность в структурно-функциональной организации сенсомоторной коры полушарий большого мозга и может, при сопутствующих неблагоприятных факторах, явиться материальным субстратом для развития ряда отклонений со стороны ЦНС.

Ключевые слова: нейроны, сенсомоторная кора, ионизирующее излучение, нейроморфологические эффекты

Поступила: 09.07. 2014. Принята к публикации: 29.12.2017

Введение

Несмотря на значительное количество работ по исследованию влияния ионизирующего излучения в различных дозах на структурно-функциональную организацию ЦНС [1–5], эксперименты, в которых прослеживались изменения в нейронах от облучения и на протяжении длительного периода жизни, в частности, после облучения в диапазоне малых и средних доз, достаточно редки [6, 7]. Ранее проведенные аналогичные исследования по дозам от 2 до 1000 Гр не позволяют провести сравнительную оценку полученных результатов [1–4]. Нами накоплен экспериментальный материал, где основное внимание уделено выявлению изменений в различных отделах головного мозга после облучения в дозе 0,5 Гр, не вызывающей детерминировано обусловленных последствий у экспериментальных животных. Установлено, что нервные клетки реагируют на действие радиационного фактора рядом неспецифических изменений, которые имеют нелинейный характер, не зависят от режима, дозы и мощности дозы облучения. В то же время, не все нейроморфологические показатели соответствуют возрастному контролю в различные сроки наблюдения [8, 9], что требует дальнейшего изучения. Нет пока четкого представления и о реакции различных в функциональном отношении нейронов III (малые пирамидные нейроны) и V (большие пирамидные нейроны) слоев сенсомоторной коры [7].

Хорошо известно, что по степени радиочувствительности нервная ткань является устойчивой к радиационному воздействию, но в то же время, имеются достоверные данные о высокой реактивности нейронов при радиационном воздействии, проявляющейся их морфологической, биохимической и функциональной перестройкой, которая способствует поддержа-

нию гомеостаза нейронов и сопровождается увеличением количества сателлитной нейроглии, повышением синтеза белка, РНК, изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и т.д. [6–10].

Цель представленной работы – исследование динамики изменений нейронов сенсомоторной коры полушарий большого мозга крыс на протяжении 18 мес пострадиационного периода после внешнего общего однократного воздействия γ -излучения в дозе 0,5 Гр. Сравнение реакции нейронов на ионизирующее излучение в функционально различных слоях (III – слой малых пирамидных нейронов и V – слой больших пирамидных нейронов) сенсомоторной коры, возможно, будет полезно для оценки наблюдаемых у ликвидаторов радиационных аварий нарушений психоневрологического статуса и профессионального долголетия [7, 8].

Материал и методы

Эксперимент спланирован и проведен в ГНИИИ Военной медицины МО РФ. Исследование выполнено на 120 половозрелых беспородных крысах-самцах, в возрасте 4 мес к началу эксперимента, массой 210 ± 10 г. Животные подвергались облучению γ -квантами ^{60}Co с энергией 1,25 МэВ на установке «Хизатрон» однократно в дозе 0,5 Гр, при мощности дозы 0,5 Гр/ч. Дозиметрический контроль равномерности облучения осуществлялся клиническим дозиметром 27012, наперстковая ионизация камера которого располагалась в центре поля облучения. Неравномерность дозового поля составляла $\pm 15\%$. Контролем служили животные с ложным облучением, изученные в те же сроки, что и экспериментальные.

Для исследования взяты пирамидные нейроны III и V слоев сенсомоторной зоны коры (поле FPa) полушарий большого мозга. Материал забирали через

100 мин; 5 ч; 1, 3, 7, 14 сут; 1, 6, 12 и 18 мес пострадиационного периода. Протокол эксперимента в разделах выбора, содержания животных и выведения их из опыта был составлен в соответствии с принципами биоэтики и правилами лабораторной практики (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06. 2003.) [11]. При заборе фрагментов мозга использовали цитоархитектонические карты [12], а также описанный нами ориентир на лизэнцефальном мозге крыс [13].

Так как мозг крысы не имеет борозд и извилин, то для определения зоны исследования (поле Fpa) следует ориентироваться на топографию восходящей ветви средней мозговой артерии (*a. meningea media*), которая расположена на границе между лобной и теменной долями [13]. Впереди от артерии, на 5 мм вниз от продольной щели большого мозга, расположено искомое поле исследования (Fpa), поле позади артерии – PAs.

Фиксацию фрагментов мозга проводили в 10 %-ом нейтральном формалине, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере (рН = 7,2) и в смеси Карнуа. Объекты заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 6 мкм. Обзорные препараты окрашивали гематоксилином-эозином, структурно-функциональную организацию нейронов изучали на препаратах, окрашенных по Нисслю, а нуклеиновые кислоты (ДНК в ядрах, РНК в цитоплазме и ядрышках нейронов) изучали на препаратах, окрашенных Азуром А по методу S.K. Shea (1970), с соответствующим контролем РНК-и ДНКазой [14]. На срезах подсчитывали количество нейронов с различными типовыми формами морфологической изменчивости [15].

Для определения выраженности процесса гибели нейронов вычисляли нервно-клеточный индекс (НКИ), т.е. соотношение функционирующих и погибших нейронов [16]. Морфометрию нервных клеток (площадь сечения цитоплазмы, ядра, ядрышка), а также содержание в них нуклеиновых кислот проводили по остаточной плотности конечного продукта гистохимической реакции в виде значений яркости, при помощи компьютерного комплекса анализаторов изображений с использованием программы Image J 36 b Wayne Rosband (National Institutes of Health, USA). Анализу подлежали те нейроны, срез которых прошел через их ядро и ядрышко. Вычисляли ядерно-цитоплазматический и ядрышко-ядерные индексы (ЯЦ индекс, ЯЯ индекс). Количество нейронов у одного животного ($n = 6$), необходимое для обработки нейроморфологических показателей, составило от 250 до 500.

В итоге все рассматриваемые параметры имеют статистические распределения, близкие к нормальным, в том числе было показано, что средние арифметическое, геометрическое и гармоническое значения незначительно отличаются друг от друга, а также от моды и медианы; минимальные и максимальные значения примерно равноудалены от среднего значения и стандартизированные коэффициенты асимметрии и эксцесса по абсолютной величине меньше 2. Исходя из этого, считаем, что при незначительном коэффициенте вариации показателей и малом различии среднего и медианы, в данном случае, возможно использование параметрических методов обработки

результатов (критерий t Стьюдента с 95 % достоверностью). Описательную статистику осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.1.

Результаты и обсуждение

Соотношение различных типов нейронов (нормо-, гипо- и гиперхромных, пикноморфных и клеточных теней) у контрольных и облученных животных изменяется на всем протяжении жизни и, в целом, отражает их различное функциональное состояние (покой, возбуждение, торможение, гибель) [7, 15, 17]. Динамика соотношений различных типов нейронов III и V слоев сенсомоторной коры контрольных и облученных животных представлены на рис. 1, 2.

На диаграммах видно, что в III слое коры (малые пирамидные нейроны) количество нормохромных (состояние покоя) нервных клеток через 100 мин после облучения составляет $52,8 \pm 0,9$ % от всей нейронной популяции, что достоверно меньше ($p < 0,05$), чем у животных с ложным облучением ($62,2 \pm 4,0$ %). Снижаясь в последующие сроки наблюдения, доля нормохромных нейронов составляет через 3 сут – $35,4 \pm 2,0$ %, а через 30 сут – $44,5 \pm 1,7$ % от всей нейронной популяции ($p < 0,05$). Через 6 мес наблюдения доля нормохромных нейронов у облученных животных соответствует таковой у животных с ложным облучением, а к концу наблюдения (12 и 18 мес) снижается ($p < 0,05$) за счет увеличения количества гиперхромных нервных клеток со сниженной функциональной активностью ($p < 0,05$). Количество гипохромных нейронов с повышенной функциональной активностью во все сроки пострадиационного периода практически соответствует таковому у животных с ложным облучением.

Как у животных с ложным облучением, так и у облученных животных, на протяжении всех сроков наблюдения увеличивается количество нейронов с деструктивными изменениями (пикноморфные нейроны, клеточные тени). Однако через 12 и 18 мес наблюдения у облученных животных количество нейронов с деструктивными изменениями превышает этот показатель у животных с ложным облучением ($p < 0,05$). При этом деструктивные нейроны рассеяны среди других нейронов и не образуют очагов органической патологии.

В V слое коры (большие пирамидные нейроны) соотношение различных типов нейронов как у облученных животных, так и животных с ложным облучением, отличается меньшей динамикой изменений по сравнению с нейронами III слоя (рис. 2). Через 100 мин после облучения количество нормохромных нейронов превышает таковое у контрольных животных ($p < 0,05$) за счет уменьшения количества гипохромных нейронов с повышенной функциональной активностью. В последующие сроки наблюдения (5 ч, 1 и 3 сут) в контрольной и экспериментальной группах показатели не имеют различий. Через 14 сут количество нормохромных нейронов у облученных животных становится меньше чем в контроле ($p < 0,05$), а через 30 сут наблюдения показатели вновь не имеют различий. Через 6 и 12 мес после начала эксперимента количество нормохромных

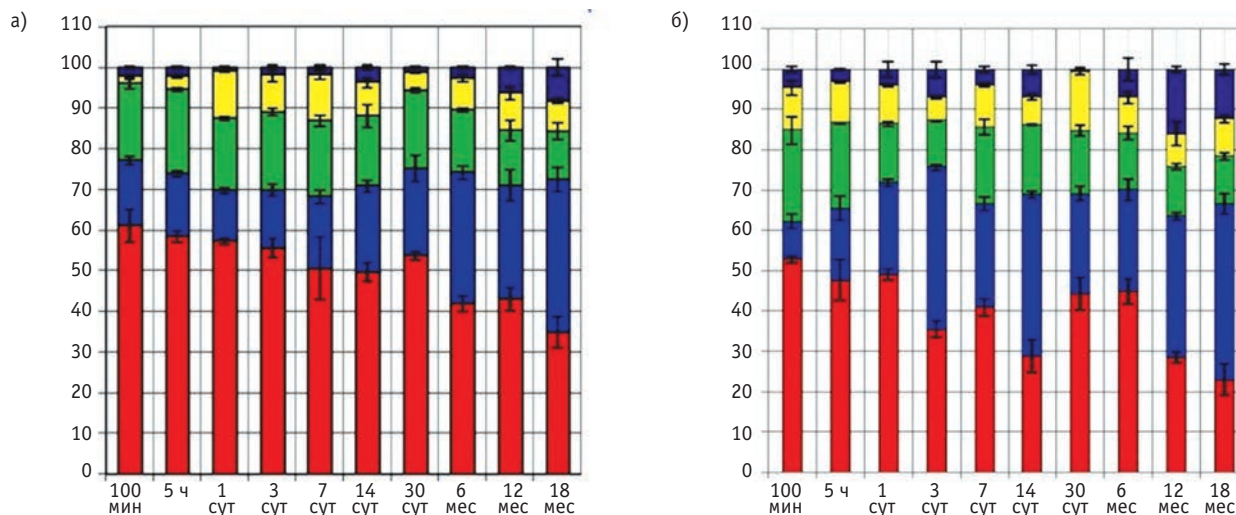


Рис. 1. Соотношение различных типов нейронов III слоя сенсомоторной коры крыс ($M \pm m$) в процентах от общего количества нейронов на единице площади: а) ложное облучение ($n = 6$); б) однократное облучение в дозе 0,5 Гр, мощность дозы 0,5 Гр/ч ($n = 6$). Столбики на гистограмме (снизу вверх) ■ – нормохромные нейроны, ■ – гиперхромные, ■ – гипохромные, ■ – клеточные тени; ■ – пикноморфные нейроны. По оси абсцисс – время после облучения, по оси ординат – вклад различных типов нейронов в общий пул (%)

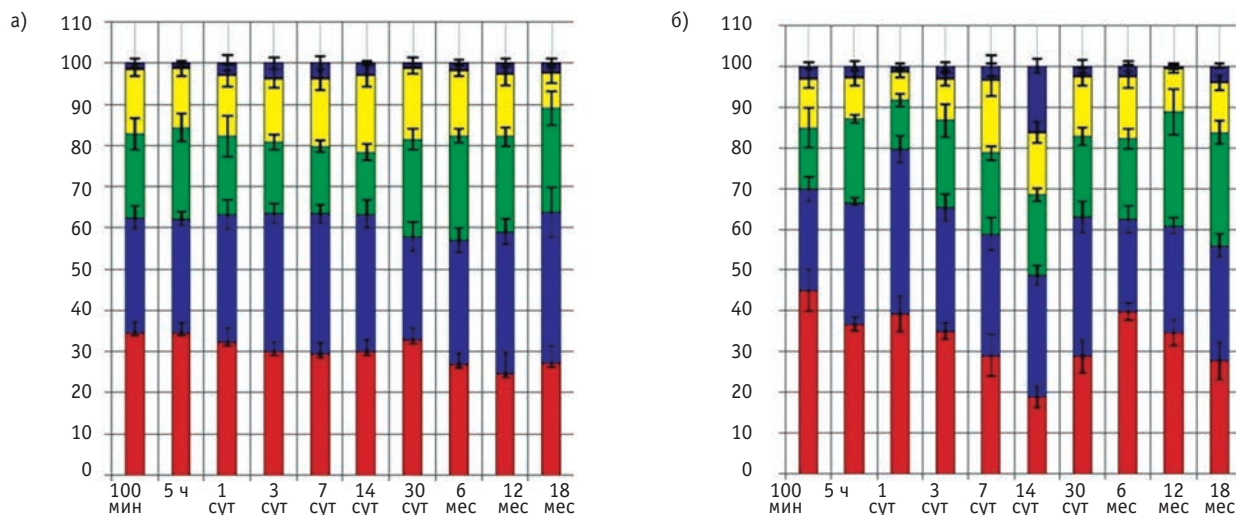


Рис. 2. Соотношение различных типов нейронов V слоя сенсомоторной коры крыс ($M \pm m$) в процентах от общего количества нейронов на единице площади: а) ложное облучение ($n = 6$), б) однократное облучение в дозе 0,5 Гр, мощность дозы 0,5 Гр/ч ($n = 6$). Столбики на гистограмме (снизу вверх) ■ – нормохромные нейроны, ■ – гиперхромные, ■ – гипохромные, ■ – клеточные тени; ■ – пикноморфные нейроны. По оси абсцисс – время после облучения, по оси ординат – вклад различных типов нейронов в общий пул (%)

нейронов у облученных животных превышает показатели у животных с ложным облучением ($p < 0,05$), а через 18 мес показатели в обеих группах не имеют различий. Следует отметить, что норма, гипо- и гиперхромные нейроны являются морфологическим эквивалентом биологической нормы нейронов, который отражает их различное функциональное состояние (покой, увеличение или снижение активности) [15, 18].

Количество нервных клеток с деструктивными изменениями (пикноморфные нейроны и клеточные тени) у облученных животных увеличивается через 14 сут после облучения и статистически значимо превышает таковое у животных с ложным облучением ($p < 0,05$). В последующие сроки наблюдения количество нейронов с деструктивными изменениями в V слое сенсомоторной коры контрольной и облученной групп не имеет значимых различий показателей (рис. 2).

Таким образом, изменения соотношения различных типов нейронов после облучения происходят в пределах функциональной нормы, а увеличение количества деструктивных нейронов не приводит к значимому снижению количества нервных клеток. Кроме того, деструктивные нейроны встречаются изолированно, а не группами, т.е. не обнаруживается формирование очагов с органической патологией.

Это подтверждено и при вычислении нервно-клеточного индекса (НКИ), который служит объективным подтверждением процесса гибели нейронов [16]. У животных контрольной группы значения НКИ в течение жизни снижаются, что свидетельствует о гибели части нейронов, связанных с запланированным уровнем апоптоза для данного возрастного периода, погрешностями в методиках, обнаруживаемыми клеточными фрагментами в поле зрения, которые трудно

дифференцировать от остатков погибших нейронов, а также с рядом непредсказуемых факторов [6–8]. Так, через 100 мин после начала эксперимента НКИ животных с ложным облучением составляет $9,0 \pm 1,6$, а в конце наблюдения – $4,8 \pm 2,4$. У облученных животных НКИ до 3 сут наблюдения практически соответствует возрастному контролю, а в последующие сроки наблюдается его снижение по отношению к показателям животных с ложным облучением. Через 7 сут он составляет 85,1 % от контроля, через 30 сут – 32,8 %, а через 6 мес – 76,8 %. Через 12 мес НКИ облученных животных превышает возрастной контроль на 30,7 % ($p < 0,05$), что свидетельствует об утилизации части погибших нейронов и снижении их количества на площади. Через 18 мес НКИ облученных животных вновь снижается и составляет от показателя животных с ложным облучением 66,3 % ($p < 0,05$).

Таким образом, у облученных животных наблюдается более выраженная гибель нейронов в сенсомоторной коре по сравнению с возрастным контролем, однако это не приводит к статистически значимому снижению количества нейронов на единице площади этой коры. Аналогичные данные получены и при исследовании нейронов теменной коры [9], коры мозжечка [8], таламуса и неостриатума крыс после облучения в дозах от 0,1 до 1 Гр [7].

Площадь сечения цитоплазмы нейронов V слоя сенсомоторной коры после облучения снижается и через 5 ч составляет 77,2 % от контроля ($p < 0,05$), а через 3 сут – 52,1 % ($p < 0,05$). В последующие сроки наблюдения площадь цитоплазмы нейронов увеличивается и через 30 сут составляет 148,0 % от контроля ($p < 0,05$), и до конца срока наблюдения показатель превышает таковой у животных с ложным облучением (рис. 3).

Содержание цитоплазматической РНК в нейронах V слоя коры сразу после облучения снижается на 20,3 % по отношению к контролю, через 5 ч на 40,7 %, через сутки показатель соответствует контролю, а через 3 сут вновь снижается и составляет от уровня контроля 65,4 % ($p < 0,05$). В последующие сроки наблюдения содержание цитоплазматической РНК



Рис. 3. Динамика показателей площади цитоплазмы и содержания в ней РНК нейронов V слоя сенсомоторной коры облученных животных. По оси абсцисс – сроки пострадиационного периода, по оси ординат – показатели в процентах к возрастному контролю, * – показатели, статистически значимо отличающиеся от контроля ($p < 0,05$)

увеличивается и через 14 сут после облучения превышает контроль на 40,6 % ($p < 0,05$), а через 12 мес снижается и составляет по отношению к контролю 72,4 % ($p < 0,05$). Через 18 мес содержание цитоплазматической РНК нейронов сенсомоторной коры облученных животных соответствует показателям у животных с ложным облучением (рис. 3).

Согласно данным, представленным на рис. 4, площадь сечения ядер нейронов сразу после облучения снижается по отношению к контролю на 19 % ($p < 0,05$), но в последующие сроки наблюдения (5 ч и 1 сут) статистически значимо превышает данный показатель животных с ложным облучением. В последующие сроки наблюдения площадь ядер значимо уменьшается и составляет через 3 сут 70,2 % от уровня контроля ($p < 0,05$). После 14 сут наблюдения площадь ядер нейронов увеличивается и через 30 сут соответствует контролю, а через 6, 12 и 18 мес статистически значимо превышает его (рис. 4).

Содержание ядерной ДНК в нейронах облученных животных до 3 сут после облучения статистически значимо снижается по сравнению с таковыми показателями животных с ложным облучением. Через 7 сут содержание ядерной ДНК в нейронах сравниваемых групп не имеет различий, а через 14 сут показатель облученных животных превышает контроль на 43,8 % ($p < 0,05$). Через 6 мес наблюдения содержание ДНК в ядрах нейронов значимо снижается и через 12 и 18 мес составляет от уровня контроля 71,5 и 74,3 % соответственно (рис. 4).

Площадь ядрышек нейронов до 12 мес наблюдения претерпевает существенные изменения. Так, через 5 ч после облучения показатель значимо увеличивается и составляет по отношению к контролю 220,0 % (рис. 5). В последующие сроки наблюдения площадь ядрышек снижается и через 14 сут составляет от показателя у животных с ложным облучением 35,4 % ($p < 0,05$). Через 30 сут показатель составляет от уровня контроля 75,4 %, а через 6 мес – уже 179,0 % ($p < 0,05$). Через 12 мес размеры ядрышек нейронов сравниваемых групп животных не имеют различий, но через 18 мес

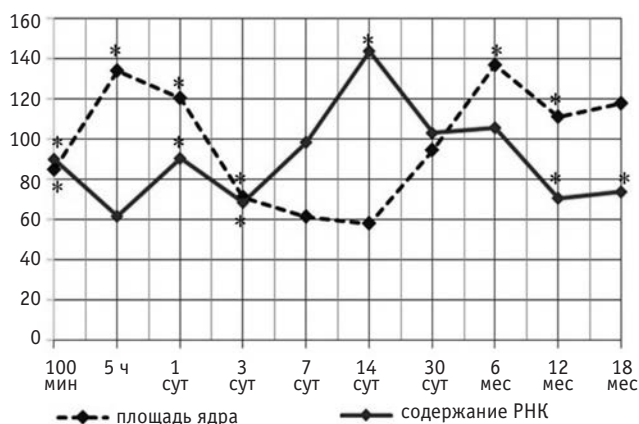


Рис. 4. Динамика показателей площади ядер и содержания в них ДНК нейронов V слоя сенсомоторной коры облученных животных. По оси абсцисс – сроки пострадиационного периода, по оси ординат – показатели в процентах к возрастному контролю, * – показатели, статистически значимо отличающиеся от контроля ($p < 0,05$)

размер ядрышек облученных животных превышает показатели контрольных животных на 22,9 % ($p < 0,05$).

Содержание РНК в ядрышках нейронов в первые 7 сут после облучения ниже, чем у животных с ложным облучением (рис. 5). Через 14 сут содержание РНК в ядрышках увеличивается и составляет по отношению к контролю 150,2 % ($p < 0,05$). Через 6 мес наблюдения показатель содержания РНК в ядрышках превышает контроль, а в последующие сроки снижается и составляет от уровня контроля 69,7 и 74,5 % соответственно (рис. 5). Обратная динамика изменений площади ядрышка и содержания в нем РНК свидетельствует, видимо, о резистентности функциональной активности ядрышка и содержания в нем РНК к изучаемому фактору [7].

Волнообразные изменения размеров основных структур нейронов (цитоплазмы, ядра, ядрышка) и содержания в них нуклеиновых кислот с одной стороны свидетельствуют о функциональном напряжении нейронов после облучения, а с другой стороны – о нестабильности их структурно-функциональной организации после воздействия ионизирующего излучения [19]. Можно предполагать, что при увеличении дозы облучения или наслоении других неблагоприятных факторов, изменения в нейронах будут только нарастать.

Одним из показателей стабильности нервных клеток является соотношение их основных структур (цитоплазмы, ядра, ядрышка), критерием которого являются ядерно-цитоплазматический (ЯЦ) и ядрышко-ядерный (ЯЯ) индексы [7]. Сразу после радиационного воздействия ЯЦ индекс нейронов сенсомоторной коры соответствует контролю, через 5 ч он статистически значимо превышает контрольные значения на 95,2 % ($p < 0,05$), а через 3 сут показатель вновь соответствует контролю (рис. 6). Во все последующие сроки наблюдения показатель ЯЦ индекса нейронов облученных животных статистически значимо был ниже чем у животных с ложным облучением ($p < 0,05$).

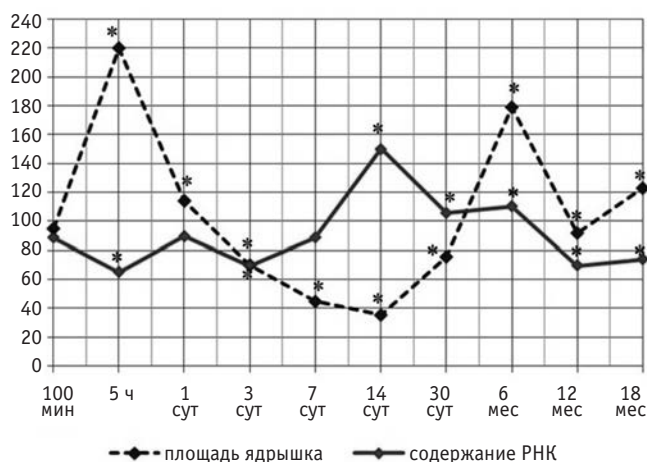


Рис. 5. Динамика показателей площади ядрышек и содержания в них РНК нейронов V слоя сенсомоторной коры облученных животных. По оси абсцисс – сроки пострадиационного периода, по оси ординат – показатели в процентах к возрастному контролю, * – показатели, статистически значимо отличающиеся от контроля ($p < 0,05$)

ЯЯ индекс нейронов через 5 ч после облучения превышает соответствующие показатели животных с ложным облучением на 25 % ($p < 0,05$), а в последующие сроки претерпевает фазные изменения. Через 3 сут показатели ЯЯ индекса экспериментальной и контрольной групп не имеют различий, через 7, 14 и 30 сут показатель у облученных животных становится ниже показателей контроля, составляя от него 50,2; 72,7 и 76,9 % соответственно. Через 6 мес ЯЯ индекс облученных животных превышает этот показатель у животных с ложным облучением на 33,3 % ($p < 0,05$). Через 12 мес наблюдения ЯЯ индекс снижается по отношению к контролю на 25,3 % ($p < 0,05$), а к окончанию эксперимента (18 мес после облучения) ЯЯ индекс в сравниваемых группах не имеют различий (рис. 6).

Таким образом, в пострадиационном периоде наблюдаются волнообразные изменения морфометрических показателей основных структур нейронов (цитоплазмы, ядра, ядрышка) и содержания в них нуклеиновых кислот. При этом отмечается бóльшая выраженность изменений показателей облученных животных по сравнению с возрастными изменениями животных с ложным облучением. В результате, ряд нейроморфологических показателей в различные сроки наблюдения у контрольных и экспериментальных животных не соответствуют друг другу, а порой их изменения разнонаправлены.

Характер морфологических изменений, возникающих в головном мозге, показывает, что ионизирующее излучение в дозе 0,5 Гр приводит в некоторых случаях к разнонаправленным эффектам, снижая одни показатели и повышая другие. Это свидетельствует о существовании определенного риска возникновения нарушений функционирования нервной системы на фоне других неблагоприятных эффектов.

Заключение

Проведенные нами ранее исследования животных, подвергнутых ложному облучению на протяже-

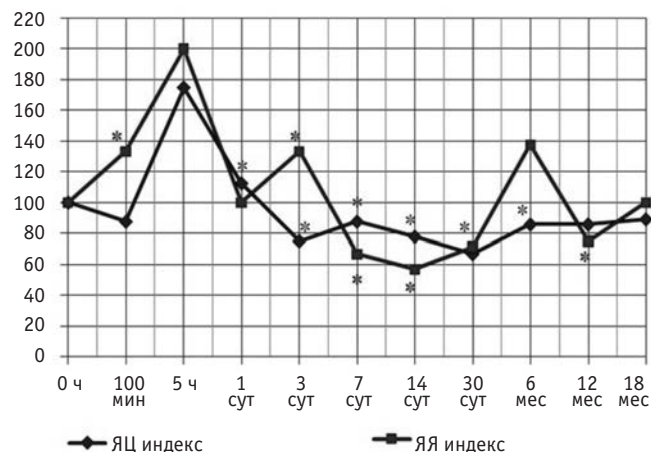


Рис. 6. Динамика показателей ЯЦ и ЯЯ индексов нейронов V слоя сенсомоторной коры облученных животных. По оси абсцисс – сроки пострадиационного периода; по оси ординат – показатели индекса в процентах к возрастному контролю, * – показатели, статистически значимо отличающиеся от контроля ($p < 0,05$)

нии различных периодов жизни, показали, что возрастная перестройка нейронов сенсомоторной коры полушарий большого мозга заключается в изменении соотношения в основном нейронов нормо- гипо- и гиперхромного типов, изменении размеров нейронов, их цитоплазмы, ядра и ядрышка, в увеличении количества деструктивно измененных нервных клеток и снижении количества нейронов на единицу площади, а также в изменении содержания нуклеиновых кислот в основных структурах нейронов [6, 7]. Значимые структурно-функциональные изменения нейронов на различных возрастных этапах постнатального онтогенеза необходимо учитывать при оценке радиационно-индуцированных эффектов в головном мозге и сопоставлять результаты исследования экспериментальных и контрольных животных по равнозначным временным параметрам.

Внешнее общее облучение крыс в дозе 0,5 Гр вызывает в сенсомоторной коре более выраженные, чем в возрастном контроле, изменения соотношений различных типов нейронов (нормо-, гипо- и гиперхромные), происходящие, как правило, в пределах функциональной нормы. В ряде случаев изменения нейронов по гипо- и гиперхромному типам были более значительны, занимая пограничное состояние между состоянием, которое не является нормой, но еще и не приобретает вид истинной патологии. Нейроны в таком состоянии сохраняют целостность ядра, ядрышка и цитоплазмы, а возникшие изменения являются обратимыми, и при определенных условиях на их основе могут формироваться деструктивные или компенсаторно-приспособительные изменения. Наряду с этим отмечается увеличение количества деструктивных нервных клеток, расположенных изолированно и не образующих патологических скоплений.

В пострadiационном периоде наблюдаются фазные изменения размеров цитоплазмы, ядра и ядрышка нейронов, а также содержание в них нуклеиновых кислот (РНК в цитоплазме и ядрышках, ДНК в ядрах). Изменения у облученных животных носят более полиморфный и не всегда однонаправленный с возрастным контролем характер. Вследствие этого, ряд нейроморфологических показателей в отдельные сроки пострadiационного периода не соответствует таковым у животных возрастного контроля. Наряду с изменениями соотношений основных структур нейронов у облученных животных все вышеперечисленное, хотя и не вызывает выраженной органической патологии, создает определенную нестабильность в структурно-функциональной организации нейронов сенсомоторной коры, что, по мнению авторов работы [20], в дальнейшем может явиться материальным субстратом для развития определенных функциональных отклонений со стороны ЦНС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипов В.В., Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., Федоров В.П. Действие факторов космического полета на центральную нервную систему: структурно-функциональные аспекты радиомодифицирующего влияния // Проблемы космической биологии. 1989. Т. 66. – Л.: Наука. 328 с.
2. Григорьев Ю.Г. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. – М.: Энергоатомиздат. 1986. 195 с.
3. Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационное поражение головного мозга. – М.: Энергоатомиздат. 1991. 240 с.
4. Федоров В.П. Динамика патоморфологических изменений в головном мозге крыс в зависимости от дозы облучения // Радиобиология. 1990. Т. 30. № 3. С. 378–384.
5. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Саурина О.С. Радиационные морфофункциональные эффекты мозга. – Воронеж: Научная книга. 2010. 287 с.
6. Сгибнева Н.В., Федоров В.П. Морфофункциональное состояние сенсомоторной коры после малых радиационных воздействий. – Воронеж: Научная книга. 2013. 252 с.
7. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. Под ред. А.С. Штемберга. – Воронеж: Научная книга. 2015. 536 с.
8. Гундарова О.П., Федоров В.П., Афанасьев Р.В. Оценка психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий. – Воронеж: Научная книга. 2012. 232 с.
9. Маслов Н.В., Федоров В.П., Афанасьев Р.В. Морфофункциональное состояние теменной коры при действии малых доз ионизирующего излучения. – Воронеж: Научная книга, 2012. 228 с.
10. Болтенков Е.М., Федоров В.П. Головной мозг человека как объект развитой биологической теории // Новости клинической цитологии России. 1992. Т. 2. № 2. С. 74–79.
11. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, 1985. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://window.edu.ru/resource/442/42442/files/gl14.pdf>; Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. Об утверждении правил лабораторной практики. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc5026.html>
12. Чиженкова Р.А. Структурно-функциональная организация сенсомоторной коры. – М.: Наука. 1986. 240 с.
13. Федоров В.П., Сгибнева Н.В., Маслов Н.В. Цитоархитектоника и анатомические ориентиры лиссенцефального мозга // Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии. Матер. всерос. конф. – Москва. 2010. С. 501–503.
14. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистология. Пер. с англ. – М.: Мир, 1969. 512 с.
15. Федоров В.П., Петров А.В., Степанян Н.А. Экологическая нейроморфология. Классификация типовых форм морфологической изменчивости ЦНС при действии антропогенных факторов // Журнал теор. и практ. медицины. 2003. Т. 1. № 1. С. 62–66.
16. Шефер В.Ф. Нервно-клеточный индекс // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1980. 78. № 4. С. 48–50.
17. Федоров В.П., Гундарова О.П., Сгибнева Н.В., Маслов Н.В. Радиационно-индуцированные и возрастные изменения нейронов мозжечка // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 4. С. 12–18.
18. Манина А.А. Ультроструктурные изменения и репаративные процессы в ЦНС при различных воздействиях. – Л.: Медицина. 1971. 187 с.
19. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. – Л.: Медицина, 1965. 323 с.
20. Федоренко Б.С. Морфологические и цитогенетические нарушения у крыс, находящихся в условиях повышенного радиационного фона на протяжении длительного времени // Авиакосм. и экол. медицина. 2002. Т. 36. № 1. С. 21–22.

DOI 10.12737/25044

The Neuronal Plasticity of Sensorimotor Cortex in the Conditions of Increased Background Radiation

N.V. Sgibneva, V.P. Fyodorov, O.P. Gundarova, N.V. Maslov

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia. E-mail: sas36@mail.ru, fedor.vp@mail.ru

Sgibneva N.V. – PhD in Biological Sciences, assistant Department of normal human anatomy N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;
Maslov N.V. – PhD in Medical Sciences, assistant Department of normal human anatomy N. N. Burdenko Voronezh State Medical University;
Gundarova O.P. – assistant of the Department of normal human anatomy N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;
Fedorov V.P. – MD, Professor

Abstract

Purpose: Observe the changes in the structural and functional organization of the sensorimotor cortex neurons throughout the post-radiation period.

Material and methods: White male rats (120 animals) were irradiated on the "Hizatron" γ -rays ^{60}Co single dose of 0.5 Gy with a dose rate of 0.5 Gy/h. Material taken away by 100 min; 5 hr; 1, 3, 7 and 14 days, 1, 6, 12 and 18 months after irradiation. Counted the number of neurons with different tinctorial properties, was calculated the nerve cell index, morphometric characteristics of nerve cells and content of nucleic acids. The obtained data were statistically processed, followed by mathematical modeling.

Results: By the end of the post-radiation period the number of normochromic neurons decreased due to increasing the number of hyper- and hypochromic cells, as well as their destructive forms. In animals as the control and exposed groups values nerve-cell index decrease with age. In control and exposed groups of rats values nerve-cell index decrease with age. The dynamics of the cytoplasm shows a negative correlation with an index of the contents of cytoplasmic RNA. By the end of the experiment the content of RNA in the cytoplasm of neurons corresponded to the age control. Profile index of nuclear DNA in all periods of post-radiation is negatively correlated with cross-sectional area of the nuclei. The amplitude of fluctuations in the size of nucleoli of neurons was significantly greater than the corresponding figure in the cytoplasm and nuclei. In the period from 6 to 18 months post-radiation period RNA content in the nucleolus had a positive correlation with the index size.

Immediately after the exposure indicator nucleocytoplasmic index exceeded the reference values, subsequently decreased, and by the end of post-radiation period – almost matched up to it. Nucleolus-nuclear index immediately after irradiation not changed, in subsequent periods had a phase-change, but at 18 months matched to age-control.

Conclusion: Research has shown that neuromorphological effects were nonlinear stochastic nature, and exposure to these parameters had no significant effect on neurons. However, some indicators are not always consistent with the age-control, which could affect their functional activity.

Key words: neurons, sensorimotor cortex, ionizing radiation, neuromorphological effects

REFERENCES

- Antipov V.V., Davydov B.I., Ushakov I.B., Fedorov V.P. Dejstvie faktorov kosmicheskogo poleta na central'nyu nervnyu sistemu: strukturno-funkcional'nye aspekty radiomodificiruyushchego vliyaniya // Problemy kosmicheskoy biologii. 1989. T. 66. – L.: Nauka. 328 s.
- Grigor'ev YU.G. Somaticheskie ehffekty hronicheskogo gamma-oblucheniya. – M.: EHnergoatomizdat. 1986. 195 s.
- Davydov B.I., Ushakov I.B., Fedorov V.P. Radiacionnoe porazhenie golovnogo mozga. – M.: Energoatomizdat. 1991. 240 s.
- Fedorov V.P. Dinamika patomorfologicheskikh izmenenij v golovnom mozge krysa v zavisimosti ot dozy oblucheniya // Radiobiologiya. 1990. T. 30. № 3. S. 378–384.
- Ushakov I.B., Fedorov V.P., Saurina O.S. Radiacionnye morfofunkcional'nye ehffekty mozga. – Voronezh: Nauchnaya kniga. 2010. 287 s.
- Sgibneva N.V., Fedorov V.P. Morfofunkcional'noe sostoyanie sensorimotornoj kory posle malyh radiacionnyh vozdeystvij. – Voronezh: Nauchnaya kniga. 2013. 252 s.
- Ushakov I.B., Fedorov V.P. Malye radiacionnye vozdeystviya i mozg. Pod red. A.S. Shtemberga. – Voronezh: Nauchnaya kniga. 2015. 536 s.
- Gundarova O.P., Fedorov V.P., Afanas'ev R.V. Ocenka psihonevrologicheskogo statusa likvidatorov radiacionnyh avarij. – Voronezh: Nauchnaya kniga. 2012. 232 s.
- Maslov N.V., Fedorov V.P., Afanas'ev R.V. Morfofunkcional'noe sostoyanie temnoj kory pri dejstvii malyh doz ioniziruyushchego izlucheniya. – Voronezh: Nauchnaya kniga, 2012. 228 s.
- Boltenkov E.M., Fedorov V.P. Golovnoj mozg cheloveka kak ob'ekt razvitoj biologicheskoy teorii // Novosti klinicheskoy citologii Rossii. 1992. T. 2. № 2. S. 74–79.
- Mezhdunarodnye rekomendacii po provedeniyu mediko-biologicheskikh issledovanij s ispol'zovaniem zhivotnyh, 1985. [EHlektronnyj resurs] Rezhim dostupa: <http://window.edu.ru/resource/442/42442/files/gl14.pdf>; Prikaz MZ RF № 267 ot 19.06.2003. Ob utverzhdenii pravil laboratornoj praktiki. [EHlektronnyj resurs] Rezhim dostupa: <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc5026.html>
- CHizhenkova R.A. Strukturno-funkcional'naya organizaciya sensorimotornoj kory. – M.: Nauka. 1986. 240 s.
- Fedorov V.P., Sgibneva N.V., Maslov N.V. Citoarhitektonika i anatomicheskie orientiry lissencefal'nogo mozga // Sovremennye napravleniya issledovanij funkcional'noj mezhpolutsharnoj asimmetrii. Mater. vseros. konf. – Moskva. 2010. S. 501–503.
- Lilli R. Patogistologicheskaya tekhnika i prakticheskaya gistologiya. Per. s angl. – M.: Mir, 1969. 512 s.
- Fedorov V.P., Petrov A.V., Stepanyan N.A. EHkologicheskaya nejromorfologiya. Klassifikaciya tipovyh form morfologicheskoy izmenchivosti CNS pri dejstvii antropogennyh faktorov // ZHurnal teor. i prakt. mediciny. 2003. T. 1. № 1. S. 62–66.
- Shefer V.F. Nervno-kletchnyj indeks // Arhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii. 1980. 78. № 4. S. 48–50.
- Fedorov V.P., Gundarova O.P., Sgibneva N.V., Maslov N.V. Radiacionno-inducirovannye i vozrastnye izmeneniya nejronov mozzhechka // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2015. T. 60. № 4. S. 12–18.
- Manina A.A. Ul'trastrukturnye izmeneniya i reparativnye processy v CNS pri razlichnyh vozdeystviyah. – L.: Medicina. 1971. 187 s.
- ZHobotinskij YU.M. Normal'naya i patologicheskaya morfologiya nejrona. – L.: Medicina, 1965. 323 s.
- Fedorenko B.S. Morfologicheskije i citogeneticheskie narusheniya u krysa, nahodyashchih'sya v usloviyah povyshennogo radiacionnogo fona na protyazhenii dlitel'nogo vremeni // Aviakosm. i ehkol. medicina. 2002. T. 36. № 1. S. 21–22.

М.Э. Сокольников, В.В. Востротин, А.В. Ефимов, Е.К. Василенко, С.А. Романов
**ПОЖИЗНЕННЫЙ РИСК СМЕРТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО
ПРИ ИНГАЛЯЦИИ ПЛУТОНИЯ-239**

Южно-Уральский институт биофизики, Челябинская область, Озерск. E-mail: sokolnikov@subi.ru

М.Э. Сокольников – зав. лаб., д.м.н.; В.В. Востротин – зав. лаб., к.б.н.; А.В. Ефимов – и.о. зав.отделом радиационной безопасности и дозиметрии; Е.К. Василенко – начальник Южно-Уральского регионального медико-дозиметрического центра; С.А. Романов – директор Южно-Уральского института биофизики, к.б.н.

Реферат

Цель: Оценка надежности норм радиационной безопасности при ингаляционном поступлении плутония-239.

Материал и методы: На основании данных, полученных при оценке канцерогенного риска в когорте работников ПО «Маяк», с использованием статистических данных о смертности в России от всех причин и от рака легкого проведен расчет показателя пожизненного избыточного риска.

Результаты: Действующие в настоящее время нормы радиационной безопасности устанавливают предел годового поступления соединений плутония-239 класса М на уровне 1300 Бк в год. Пределы годового поступления рассчитываются таким образом, что величина ожидаемой эффективной дозы, накапливаемой за 50 лет после поступления, должна составлять 20 мЗв. Вместе с тем, нормы радиационной безопасности ограничивают величину пожизненного избыточного риска смерти от злокачественных новообразований на уровне 0,05 (для персонала группы А), или годовое приращение данной величины на уровне 0,001. Эквивалентная доза альфа-облучения легких плутонием-239 при ингаляционном поступлении низкотранспортабельных соединений нуклида на уровне ППП в течение 50 лет составляет (при расчете доз с использованием модели ДОЗЫ-2008) 7 Зв. Учитывая динамику накопления дозы альфа-облучения легкого при таком сценарии поступления низкотранспортабельных соединений нуклида, были рассчитаны показатели избыточного относительного риска, пожизненного избыточного риска и его годового инкремента. При этом, показатель пожизненного избыточного риска смерти от рака легкого, накопленного за 50 лет облучения, составляет 0,08, т.е. заведомо превышает ограничение, предусматриваемое нормами радиационной безопасности. Показатель годового инкремента пожизненного избыточного риска превышает установленный нормами радиационной безопасности предел 0,001 в возрасте 45 лет и старше. Данные результаты свидетельствуют о недостаточной степени защиты персонала, работающего с низкотранспортабельными соединениями плутония-239, ограничениями поступления нуклида в нынешней редакции норм радиационной безопасности. По-видимому, это связано с тем, что вклад легкого в ущерб, наносимый действием ионизирующей радиации организму, усредняется для лиц всех возрастов, в то время как с плутонием работают лица трудоспособного возраста, для которых вклад легкого в ущерб примерно в два раза выше.

Ключевые слова: радиационная безопасность, пожизненный риск, ингаляционное поступление, плутоний-239

Поступила: 26.09.2014. Принята к публикации: 29.12.2016

Введение

В действующих нормах радиационной безопасности [1] указывается, что в условиях нормальной эксплуатации источников ионизирующего излучения пределы доз облучения в течение года устанавливаются исходя из значения индивидуального пожизненного избыточного риска, равного для персонала $1,0 \times 10^{-3}$ в год, что составляет 5×10^{-2} за 50 лет профессиональной карьеры. Это означает, что все остальные нормируемые величины, включая основной предел дозы (20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет), а также пределы годового поступления нуклидов являются производными от принятого значения максимально допустимого пожизненного избыточного риска.

Пожизненный избыточный риск, обусловленный действием ионизирующей радиации, является, таким образом, единственным (в соответствии с НРБ) критерием обоснованности этих норм. Если при радиационном воздействии в пределах, установленных для нормируемых величин, показатель пожизненного избыточного риска окажется превышенным, это означает неадекватность установленного дозового предела. В частности, если при ингаляционном поступлении ^{239}Pu в организм на уровне предела годового поступления (ППП), пожизненный избыточный будет риск превышать значение 5×10^{-2} за 50 лет или $1,0 \times 10^{-3}$ за год, то требуемый НРБ уровень радиационной защиты персонала не будет обеспечен.

Научной основой современных норм радиационной безопасности являются результаты, полученные при эпидемиологическом исследовании когорты лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии [2–4]. Именно полученные в данных исследованиях оценки

риска Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) использовала при разработке рекомендаций [5, 6], на которых основаны действующие в России Нормы Радиационной Безопасности [1].

Однако необходимо отметить, что использованные МКРЗ коэффициенты радиогенного риска получены для однократного радиационного воздействия внешнего излучения, при котором происходит практически равномерное облучение всего тела. При ингаляционном поступлении ^{239}Pu действию альфа-излучения подвергаются в первую очередь органы основного депонирования нуклида: легкие, печень и скелет. При этом даже однократное поступление ^{239}Pu приводит к тому, что действие излучателя начинается с момента поступления и далее продолжается на протяжении всей оставшейся жизни индивида. Ранее в работе [7] был проведен анализ смертности от рака легкого в когорте работников ПО «Маяк» и установлен характер зависимости смертности от поглощенной дозы внешнего гамма-излучения и альфа-излучения инкорпорированного плутония, а также от возраста, пола и курения табака для этой когорты.

В представляемой работе на основании результатов, полученных в [7], проведен анализ показателей пожизненного избыточного риска при различных сценариях ингаляционного поступления соединений ^{239}Pu с различной транспортабельностью.

Материал и методы

Для оценки пожизненного избыточного риска использовали показатель ELR (Excess Lifetime Risk, пожизненный избыточный риск), поскольку именно этот показатель был использован в нормах радиационной

безопасности [1]. Данный показатель, в соответствии с [8], определяется уравнением:

$$ELR_c(e, D) = \int_e^{\infty} \mu_c(a|e, D)S(a|e, D)da - \int_e^{\infty} \mu_c(a)S(a|e)da \quad (1)$$

где $\mu_c(a)$ – показатель смертности от причины c в возрасте a ; $\mu_c(a|e, D)$ – показатель смертности от причины c в возрасте a при накоплении к возрасту e дозы облучения D ; $S(a|e, D)$ – вероятность дожития до возраста a при накоплении к возрасту e дозы D , $S(a|e)$ – условная вероятность дожития до возраста a при условии дожития до возраста e и отсутствия облучения. Для определения значений функции $S(a|e)$ мы использовали данные таблицы продолжительности жизни населения России в 1990 г. [9], доступные в Интернете по состоянию на 18 ноября 2011 года по адресу www.mortality.org или www.humanmortality.de.

В качестве значений функции $\mu_c(a)$ были использованы повозрастные показатели смертности от рака легкого в России в 1990 г. [10].

Для описания смертности от рака легкого использовали модель, полученную в [7] при анализе данных когорты персонала ПО «Маяк». Эта модель описывает показатели смертности от рака легкого в зависимости от дозы радиационного воздействия, возраста, пола, курения и представляет собой модель избыточного относительного риска. В общем виде данная модель записывается в виде:

$$\mu(a, D_\alpha, D_\gamma, s, \eta) = \mu_0(a, s, \eta) \times (1 + ERR(a, D_\alpha, D_\gamma, s)) \quad (2)$$

где:

μ – смертность от рака легкого, случаев на 100000 человеко-лет наблюдения;

μ_0 – фоновая (обусловленная нерадиационными факторами) смертность от рака легкого;

ERR – избыточный относительный риск; a – возраст, лет, D_α, D_γ – дозы альфа- и гамма-излучения соответственно, s – пол, η – дискретная переменная, указывающая, являлся ли человек курильщиком когда-либо в жизни (да, нет, неизвестно).

С учетом полученных в работе [7] параметров (табл. 1), зависимость $ERR(a, D_\alpha, D_\gamma, s)$ для мужчин записывается в виде:

$$ERR(a, D_\alpha, D_\gamma, s) = 7,4 \times D_\alpha \times e^{-3,1 \times \ln(\frac{a}{60})} + 0,13 \times D_\gamma \quad (1)$$

где:

7,4 – коэффициент ERR на единицу дозы альфа-излучения ^{239}Pu ;

D_α – накопленная доза α -излучения ^{239}Pu , Гр;

–3,1 – коэффициент уменьшения риска с возрастом;

a – достигнутый возраст, лет;

0,13 – коэффициент ERR на единицу дозы внешнего γ -излучения;

D_γ – накопленная доза внешнего γ -излучения ^{239}Pu , Гр.

Поскольку расчеты проведены только для мужчин, коэффициент s принимали равным нулю.

При расчете избыточного относительного риска учитывали минимальный лаг-период, равный 5 годам. Это означает, что при начале облучения легкого плутонием в 20 лет, увеличение риска, связанное с дозой, накопленной в возрасте 20 лет, наступает не ранее, чем через 5 лет (в возрасте 25 лет) и так далее, для всех

возрастов. Использование лаг-периода обусловлено тем, что для развития опухоли необходимо некоторое (неизвестное) время, при этом доза, полученная непосредственно в год смерти (или за 1–5 лет до неё) уже не вносит вклада в увеличение риска. Использование пятилетнего лаг-периода позволяет исключить (с некоторой долей неопределенности) то минимальное время, когда увеличение дозы, в соответствии с современными представлениями о патогенезе злокачественных новообразований, уже не может вносить вклада в увеличение радиогенного риска и тем самым позволяет избежать занижения риска. Приведенное значение лаг-периода соответствовало использованному в [7].

Для оценки пожизненного избыточного риска при ингаляционном поступлении соединений плутония особую важность имеет динамика накопления дозы альфа-излучения в легком. В зависимости от типа соединения (высоко- или низкотранспортабельные соединения), кратности поступления (однократное или хроническое) характер накопления дозы радиационного воздействия может существенно изменяться. Для целей данной работы мы принимали за высокотранспортабельные соединения те, которые относятся в НРБ-99/2000 к классу П, а за низкотранспортабельные – относящиеся к классу М. Дозы, обусловленные ингаляционным поступлением ^{239}Pu , были оценены по модели «Дозы-2008» [11] для:

- 1) однократного ингаляционного поступления плутония на уровне ППП, указанного в [1] и составляющего для низкотранспортабельных соединений плутония 1300 Бк в год, а для высокотранспортабельных – 78 Бк в год;
- 2) хроническое, в течение 50 лет профессиональной карьеры, ингаляционное поступление плутония на уровне ППП.

Для всех сценариев расчеты проведены для возраста работника 20 лет на момент начала поступления ^{239}Pu .

Результаты

Динамика накопления дозы альфа-излучения плутония в легком при однократном и хроническом поступлении плутония с различной транспортабельностью на уровне ППП за 50 лет после начала поступления представлена на рис. 1 и в табл. 2. При поступлении высокотранспортабельных соединений ^{239}Pu к 50-му году облучения в легком формируются дозы, составляющие от $2,2 \times 10^{-3}$ (однократное поступление) до $6,3 \times 10^{-2}$ Зв (хроническое поступление). Поскольку низкотранспортабельные соединения плутония выводятся из легких гораздо медленнее, в легком накапливаются гораздо более высокие дозы альфа-излучения плутония, составляющие от $6,9 \times 10^{-2}$ до 7 Зв (табл. 2).

Зная динамику накопления дозы альфа-излучения ^{239}Pu в легком за каждый год работы в контакте с соединениями этого нуклида и зависимость показателя риска от дозы и достигнутого возраста, мы определили показатель избыточного относительного риска за каждый год воздействия альфа-излучения. При этом, так как в данной работе мы рассматриваем только риск, связанный с действием альфа-излучения инкорпори-

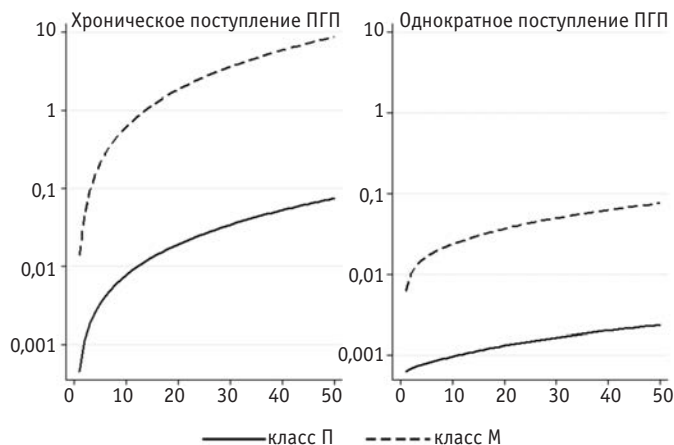


Рис. 1. Динамика накопления дозы альфа-излучения ²³⁹Pu в легком за 50 лет с момента начала ингаляционного поступления нуклида при хроническом и однократном поступлении высоко- (класс II) и низкотранспортабельных (класс М) соединений на уровне ПГП. По оси абсцисс – время после начала поступления, годы. По оси ординат – эквивалентная доза альфа-излучения в легком, Зв

рованного ²³⁹Pu, мы приняли уровень действия внешнего гамма-излучения за нулевой. Для каждого из типов соединений и сценариев поступления плутония величина ERR указывает, на сколько процентов увеличивается показатель смертности от рака легкого лиц соответствующего возраста, по сравнению с «фоновым». Зная повозрастные показатели смертности, количество лиц, доживших до соответствующего возраста S(a|e) и показатель избыточного относительного риска, для каждого из сценариев облучения было вычислено число смертей от рака легкого в гипотетической популя-

Таблица 2

Эквивалентная доза облучения легкого (Зв) и пожизненный избыточный риск к возрасту 70 лет при однократном и хроническом поступлении соединений ²³⁹Pu на уровне ПГП и возрасте начала контакта 20 лет

Сценарий облучения	Высокотранспортабельные соединения (класс II)	Низкотранспортабельные соединения (класс М)
Эквивалентная доза облучения легкого, Зв		
Однократное поступление на уровне ПГП	2,2×10 ⁻³	6,9×10 ⁻²
Хроническое поступление на уровне ПГП	6,3×10 ⁻²	7,1×10 ⁰
Пожизненный избыточный риск		
Однократное поступление на уровне ПГП	3,6×10 ⁻⁵	1,1×10 ⁻³
Хроническое поступление на уровне ПГП	0,8×10 ⁻³	84×10 ⁻³

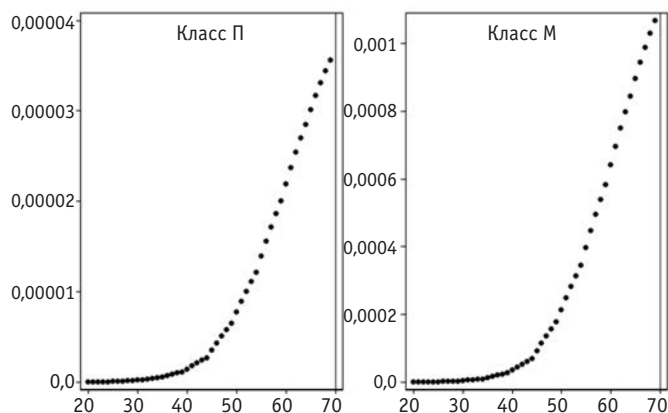


Рис. 2. Пожизненный избыточный риск рака легкого при однократном поступлении в возрасте 20 лет высоко- (класс II) и низкотранспортабельных (класс М) соединений плутония на уровне ПГП. По оси абсцисс – возраст, годы, по оси ординат – накопленный от момента начала облучения пожизненный избыточный риск. Вертикальная черта обозначает возраст 70 лет

Таблица 1

Параметры модели (уравнение 2), использованные для расчета показателей смертности от рака легкого в зависимости от дозы альфа-излучения и возраста

Параметр	Значение	95 % ДИ
ERR/Gy для альфа-излучения ²³⁹ Pu в возрасте 60 лет	7,4	5,0, 11
Изменение ERR/Gy с возрастом, e ^x	-3,1	-(5,4, 0,8)
ERR/Gy для внешнего гамма-излучения	0,13	(-0,04, 0,38)

ции таблицы продолжительности жизни, а также вероятность смерти от рака легкого при том или ином сценарии облучения. Разница между «фоновой» вероятностью смерти от рака легкого (т.е. при отсутствии радиационного воздействия) и вероятностью смерти от рака легкого при том или ином сценарии облучения представляет собой искомый показатель пожизненно-го радиационно-индуцированного избыточного риска. Превышение этим показателем величины 0,001 (0,1 %) в год или величины 0,05 (5 %) к 50-ти годам после начала воздействия плутония будет свидетельствовать о превышении разрешенного нормами радиационной безопасности предела пожизненного риска.

Зависимость показателей избыточного пожизненного риска от возраста при соответствующей накопленной дозе представлена на рис. 2 и рис. 3 для соединений класса II и М соответственно. Для высокотранспортабельных соединений при поступлении на уровне ПГП показатель пожизненного избыточного риска, сформированного за год или накопленного за 50 лет после начала поступления, не превышает

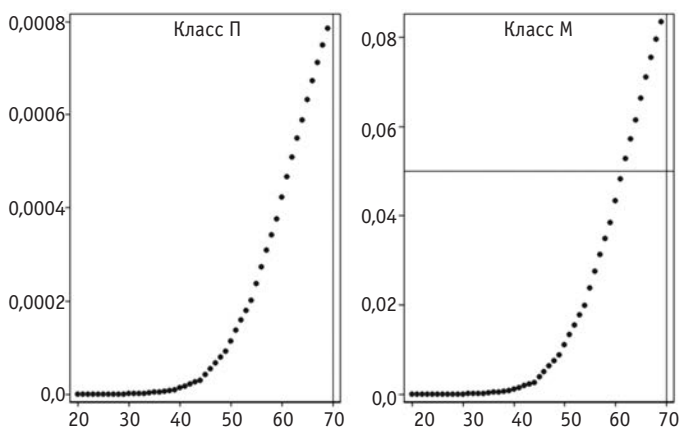


Рис. 3. Пожизненный избыточный риск рака легкого при хроническом поступлении, начиная с возраста 20 лет, высоко- (класс II) и низкотранспортабельных (класс М) соединений плутония на уровне ПГП. По оси абсцисс – возраст, годы. По оси ординат – пожизненный избыточный риск. Вертикальная черта обозначает возраст 70 лет, горизонтальная черта – уровень приемлемого риска в 0,05

в любой период после начала радиационного воздействия (рис. 2, табл. 2).

ПГП плутония-239 в виде низкотранспортабельных соединений (оксид плутония) составляет 1300 Бк в год. При таком поступлении плутония в течение 50 лет доза облучения легкого составит 7,1 Зв (табл. 2). Пожизненный избыточный риск при поступлении на уровне ПГП в течение всей профессиональной карьеры (50 лет) составит 0,084 – только за счет увеличения смертности от рака легкого, без учета возможного вклада со стороны других органов – что в 1,7 раз превышает регламентированный НРБ предел (табл. 2). Следует отметить, что значение пожизненного избыточного риска (0,05) при таком сценарии облучения превышает в возрасте 62 лет (рис. 3). Кроме того, показатель пожизненного избыточного риска в год при таком сценарии поступления превышает установленную НРБ величину 0,001, начиная с 26-го года после начала облучения плутонием, т.е. с возраста 45 лет.

Обсуждение

Результаты оценки показателей пожизненного избыточного риска свидетельствуют о том, что существующие нормы радиационной безопасности не обеспечивают адекватной защиты персонала, работающего с плутонием, по крайней мере, при его поступлении в виде низкотранспортабельных соединений. Действительно, при ингаляционном поступлении плутония в данной химической форме на уровне ПГП, пожизненный избыточный риск смерти от рака легкого превышает установленные нормами радиационной безопасности значение в 1,7 раза, при этом регламентируемая величина риска за 50 лет превышена в возрасте 62 года, а величина риска в год – даже с возраста 45 лет.

Причина этого, по нашему мнению, состоит в том, что ПГП плутония в форме низкотранспортабельных соединений рассчитан исходя из того, что эффективная доза за счет радиационного воздействия от всех источников облучения тела, в соответствии с нормами радиационной безопасности, не должна превышать 20 мЗв в год. При ингаляционном поступлении низкотранспортабельных соединений плутония, которые медленно выводятся из легких, облучаются, в основном, именно легкие. При этом вклад легких в эффективную дозу рассчитывается, исходя из значения дозы альфа-излучения, поглощенной в легком, относительной биологической эффективности альфа-излучения и взвешивающего тканевого множителя, составляющего для легкого 0,12. Величины взвешивающих тканевых множителей рассчитаны на основе коэффициентов ущерба от злокачественных новообразований различных локализаций и приведены в публикации 103 МКРЗ [5]. Однако данные коэффициенты рассчитаны на основании сведений о заболеваемости/смертности от злокачественных новообразований лиц всех возрастов и лиц обоего пола. В то же время известно, что смертность и заболеваемость злокачественными новообразованиями существенно зависит от возраста. При этом рак легкого практически не встречается у лиц моложе 15 лет, а затем (в особенности после 40 лет) смертность

от рака легкого удваивается каждые 5 лет. Кроме того, у женщин рак легкого встречается в 5–10 раз реже, чем у мужчин (во всяком случае – в России, где женщины курят гораздо меньше, чем мужчины). Усреднение коэффициентов ущерба для лиц обоего пола и всех возрастов приводит к их существенному занижению по сравнению с ущербом, наносимым радиационно-индуцированной смертностью от рака легкого в группе лиц, работающих с плутонием, которая представлена в основном мужчинами. В определенной степени это отражено в публикации 103 МКРЗ [5], где коэффициенты ущерба, рассчитанные для лиц трудоспособного возраста (20–70 лет), в 2 раза превышают коэффициенты для лиц всех возрастов.

Исходя из изложенного, для обеспечения надежной защиты персонала, работающего с плутонием, можно предложить несколько путей. Во-первых, поскольку система радиационной защиты и нормирования радиационного воздействия в настоящее время основана на применении величины эффективной дозы, при организации радиационной защиты персонала возможно применение наборов взвешивающих тканевых множителей, рассчитанных отдельно для лиц трудоспособного возраста каждого пола. При таком подходе вклад легких в величину эффективной дозы увеличится, а величина ПГП должна быть соответственно уменьшена. Это позволит остаться в рамках существующей системы радиационной защиты и корректно учитывать радиационное воздействие при ингаляционном поступлении плутония. Во-вторых, поскольку группа лиц, работающих с плутонием, по сравнению с численностью лиц, подвергающихся профессиональному радиационному воздействию, относительно невелика, возможно введение специального регламента нормирования радиационного воздействия для данной группы лиц. При таком подходе потребуются разработка соответствующего регламента.

Выводы

1. При ингаляционном поступлении низкотранспортабельных соединений плутония-239 на уровне предела годового поступления радионуклида, установленного действующими нормами радиационной безопасности, требования НРБ о непревышении уровня пожизненного избыточного риска в 0,05 за 50 лет и 0,001 в год не могут быть выполнены.

2. Показатель суммарного пожизненного риска оказывается превышенным в возрасте 62 года, а показатель пожизненного риска в год – в возрасте 45 лет.

3. Применение к лицам, относящимся к категории «персонал», взвешивающих тканевых коэффициентов, усредненных для лиц всех возрастов и обоих полов, существенно занижает оценку ущерба от рака легкого у лиц трудоспособного возраста.

4. В своем нынешнем виде действующие нормы радиационной безопасности не позволяют обеспечить радиационную защиту персонала, работающего в условиях возможного ингаляционного поступления плутония.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09 – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 100 с.
2. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part I. Cancer: 1950–1990. 1996 // Radiat. Res. 2012. Vol. 178. № 2. P. 61–87.
3. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. 2003 // Radiat. Res. 2012. Vol. 178. № 2. P. 146–172.
4. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998 // Radiat. Res. 2007. Vol. 168. № 1. P. 1–64.
5. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103 // Ann. ICRP. 2007. Vol. 37. № 2–4. P. 1–332.
6. ICRP 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 60 // Ann. ICRP. 1991. Vol. 21. № 1–3.
7. Gilbert E.S., Sokolnikov M.E., Preston D.L. et al. Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort // Radiat. Res. 2013. Vol. 179. № 3. P. 332–342.
8. Thomas D., Darby S., Fagnani F. et al. Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: principles and methods // Health Phys. 1992. Vol. 63. № 3. P. 259–272.
9. Human Mortality Database. University of California, Berkley (USA), Max Plank Institute for Demographic Research (Germany). www.mortality.org, www.humanmortality.de
10. Школьников В.М., Милле Ф., Эртриш В., Валлен Ж. Современные тенденции смертности по причинам смерти в России: 1965–1994. На русс. и франц. Приложение на 2 диске-тах. – Paris. INED. 1996. 140 с.
11. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine // Health Phys. 2013. Vol. 104. № 4. P. 366–378.

Lifetime Risk of Lung Cancer Death for Inhalation ²³⁹Pu

M.E. Sokolnikov, V.V. Vostrotin, A.V. Ephimov, E.K. Vasilenko, S.A. Romanov

Southern Ural Biophysics Institute. Chelyabinsk region, Ozersk, Russia. E-mail: sokolnikov@subi.su

M.E. Sokolnikov – Head of Lab., MD; V.V. Vostrotin – Head of Lab., PhD in Biological Sciences; A.V. Ephimov – Acting head of the division of radiation safety and dosimetry; E.K. Vasilenko – Chief, Southern Urals regional medical-dosimetry center; S.A. Romanov – Director, Southern Ural Biophysics Institute, PhD in Biological Sciences

Abstract

Aim of the study: Assessment of reliability of radiation safety standards after inhalation intake of Pu-239.

Material and methods: Using results of epidemiological study of lung cancer mortality in Mayak workers cohort and statistical data on all causes and lung cancer mortality in Russia the excess lifetime risk of lung cancer death was calculated.

Results: Current radiation safety standards restrict annual intake of Pu-239 class “S” at 1300 Bq/year level. The annual limit of intake is calculated in a way that the level of committed effective dose in 50 years after intake should not exceed 20 mSv. At the same time radiation safety standards restrict the level of the excess lifetime risk of cancer death at the level of 0.05 (for category A personnel) and/or annual increment of excess lifetime risk at the level 0.001. The equivalent dose of alpha-particles to the lung after 50 years of inhalation intake of Pu class “S” when calculated according to DOSE-2008 model will be 7 Sv. Given the pattern of dose accumulation over time after this scenario of Pu class “S” inhalation intake we calculated excess relative risk of lung cancer death, lifetime excess risk of lung cancer death and annual increment of excess lifetime risk. In 50 years of exposure to inhalation intake of Pu-239 class “S” the excess lifetime risk of lung cancer death will be 0.08, i.e. will exceed the 0.05 limit provided in radiation safety standards. The annual increment of the lifetime risk will exceed limit of 0.001, provided by the radiation safety standards, at age 45 and older.

These results demonstrate that the protection of personnel working with Pu-239 class “S” is insufficient in current radiation safety standards. One of the potential reasons is that lung contribution to total detriment for organism provided by ionizing radiation is averaged for all ages whereas for people of working age who contact to Pu at work this detriment doubles.

Key words: radiation safety standards, lifetime risk, inhalation intake, Plutonium-239

REFERENCES

1. Normy radiacionnoj bezopasnosti (NRB-99/2009): Sanitarnye pravila i normativy SanPiN 2.6.1.2523-09 – M.: Federal’nyj centr gigiyeny i jepidemiologii Rospotrebnadzora. 2009. 100 s.
2. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part I. Cancer: 1950–1990. 1996 // Radiat. Res. 2012. Vol. 178. № 2. P. 61–87.
3. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. 2003 // Radiat. Res. 2012. Vol. 178. № 2. P. 146–172.
4. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998 // Radiat. Res. 2007. Vol. 168. № 1. P. 1–64.
5. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103 // Ann. ICRP. 2007. Vol. 37. № 2–4. P. 1–332.
6. ICRP 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 60 // Ann. ICRP. 1991. Vol. 21. № 1–3.
7. Gilbert E.S., Sokolnikov M.E., Preston D.L. et al. Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort // Radiat. Res. 2013. Vol. 179. № 3. P. 332–342.
8. Thomas D., Darby S., Fagnani F. et al. Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: principles and methods // Health Phys. 1992. Vol. 63. № 3. P. 259–272.
9. Human Mortality Database. University of California, Berkley (USA), Max Plank Institute for Demographic Research (Germany). www.mortality.org, www.humanmortality.de
10. Shkol’nikov V.M., Mille F., Jertrish V., Vallen Zh. Sovremennyye tendencii smertnosti po prichinam smerti v Rossii: 1965–1994. Na rus. i franc. jazykah. Prilozhenie na dvuh disketah. – Paris, INED. 1996. 140 s.
11. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine // Health Phys. 2013. Vol. 104. № 4. P. 366–378.

В.К. Иванов, С.Ю. Чекин, М.А. Максютков, В.В. Кашеев, С.В. Карпенко, К.А. Туманов, А.М. Корело, Е.В. Кочергина, О.К. Власов, Н.В. Щукина, С.С. Ловачев

РАДИАЦИОННЫЙ РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГИПЕРТЕНЗИЯМИ СРЕДИ РОССИЙСКИХ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск. E-mail: nrer@obninsk.com

В.К. Иванов – председатель Российской научной комиссии по радиологической защите (РНКРЗ), член НКДАР ООН, зам. директора по науч. работе МРНЦ, чл.-корр. РАН, профессор, д.т.н.; С.Ю. Чекин – зав. лаб., член РНКРЗ; М.А. Максютков – зав. лаб., к.т.н., член РНКРЗ; В.В. Кашеев – зав. лаб., к.б.н.; С.В. Карпенко – инженер; К.А. Туманов – зав. лаб., к.б.н.; А.М. Корело – с.н.с.; Е.В. Кочергина – зав. лаб., к.м.н.; О.К. Власов – зав. лаб., д.т.н.; Н.В. Щукина – с.н.с.; С.С. Ловачев – м.н.с.

Реферат

Цель: Определение группы радиационного риска (ГРР) по заболеваемости гипертензиями среди российских участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов).

Материал и методы: Объектом исследования является когорта российских ликвидаторов с известными индивидуальными дозами внешнего гамма-облучения всего тела. Определение ГРР по заболеваемости гипертензиями основано на оценке избыточного относительного радиационного риска (ERR) и относительного радиационного риска (RR) в наблюдавшейся когорте ликвидаторов численностью 106 тыс., имеющую среднюю накопленную дозу внешнего гамма-облучения всего тела 0,11 Гр и максимальные индивидуальные дозы около 1 Гр.

Результаты: С 1986 по 2012 г. в когорте было диагностировано 57112 случаев заболеваний гипертензиями, в основном – эссенциальной (первичной) гипертензией (39,2 %) и гипертензивной болезнью сердца (53,8 %). Для ликвидаторов, въехавших в чернобыльскую зону восстановительных работ в течение первого года после аварии (до 26.04.1987 г.), наблюдался статистически значимый ($p < 0,001$) избыточный относительный риск заболеваемости гипертензиями: $ERR/Гр = 0,26$ при 95 % ДИ (0,12; 0,41), $p < 0,001$. Для остальных ликвидаторов не выявлено значимой связи между дозой облучения и уровнем заболеваемости гипертензиями. При непараметрических оценках относительного риска (RR) в дозовых группах, относительно контрольной группы с дозами $< 0,05$ Гр, статистически значимый радиационный риск наблюдался лишь в дозовой группе свыше 0,25 Гр: $RR = 1,07$ при 95 % ДИ (1,02; 1,12), $p = 0,023$. ГРР по заболеваемости гипертензиями составила 4 % от численности исследованной когорты ликвидаторов: 4515 человек с накопленными дозами 0,25 Гр и более, прибывшие в чернобыльскую зону в течение первого года после аварии. В ГРР было диагностировано 2597 случаев заболеваний гипертензиями; статистически значимая ($p = 0,023$) оценка RR равна 1,07 при 95 % доверительном интервале (1,02; 1,12), а средняя накопленная доза – 0,297 Гр. За период наблюдения с 1986 г. по 2012 г. 6,5 % случаев заболеваний гипертензиями (170 случаев) в ГРР можно отнести к радиационно-обусловленным. Численность ГРР на начало 2013 г. составляла 2919 человек, 1909 из которых уже имели диагнозы гипертензий (125 – радиационно-обусловленных). С 2013 г. пожизненно в ГРР ожидается от 43 до 66 случаев заболеваний гипертензиями, которые можно отнести к радиационно-обусловленным.

Выводы: Так как гипертензия является фактором риска для многих болезней системы кровообращения, адресная профилактика и лечение гипертензий в ГРР в первые годы после радиационных аварий могла бы уменьшить радиационно-обусловленные потери лет здоровой жизни участников ликвидации таких аварий.

Ключевые слова: радиационный риск, группа радиационного риска, гипертензии, ликвидаторы, чернобыльская авария, избыточный относительный риск (ERR), относительный риск (RR), дозы облучения

Поступила: 18.11.2016. Принята к публикации: 29.12.2016

Введение

Действие ионизирующей радиации на здоровье человека при дозах облучения менее 1 Гр проявляется, в основном, в виде долговременных стохастических эффектов, таких как увеличение частоты злокачественных новообразований (ЗНО). Для стохастических радиационных эффектов в настоящее время общепринята линейная беспороговая зависимость «доза–эффект» [1].

Механизмы возникновения радиационно-индуцированных ЗНО хорошо изучены, так как традиционно являлись основным предметом изучения радиобиологии. На эпидемиологическом уровне оценки коэффициентов радиационных рисков ЗНО были в основном получены к 1990 г. на когорте лиц, переживших атомные бомбардировки городов Хиросимы и Нагасаки в Японии (когорта Life Span Study, LSS) [2]. Эти оценки до сих пор используются для обоснования современной системы радиологической защиты [1]. Когорта LSS наблюдалась с 1950 г. и продолжает наблюдаться в настоящее время, т.е. уже 65 лет.

Анализ данных смертности по когорте LSS также показал статистическую значимость ассоциации между дозой ионизирующей радиации и некоторыми не-раковыми заболеваниями для уровней доз, меньших, чем порог различных детерминированных эффектов

(< 1 Гр) [3]. При этом некоторые из этих заболеваний были неопластическими, т.е. могли рассматриваться как беспороговые стохастические эффекты, значимые избыточные риски наблюдались для смертности от инсульта, заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, которые по природе не являются неопластическими.

В России пожизненный учёт изменений состояния здоровья лиц, подвергшихся радиационному воздействию, с целью оказания им адресной медицинской помощи, обеспечивает Национальный радиационно-эпидемиологический регистр (НРЭР). Предшественник НРЭР, Всесоюзный распределённый регистр, был создан по решению Правительства СССР в 1986 г. В настоящее время НРЭР функционирует во исполнение Федерального закона от 30 декабря 2012 г. № 329-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части обеспечения учёта изменений состояния здоровья отдельных категорий граждан, подвергшихся радиационному воздействию», в целях «использования результатов обязательного специального медицинского наблюдения (диспансеризации) за состоянием здоровья зарегистрированных в нём граждан для оказания им адресной медицинской помощи, а также прогнозирования медицинских радиологических последствий, в том числе отдалённых последствий».

Оказание адресной медицинской помощи лицам, подвергшимся радиационному воздействию, предполагает осуществление мер по профилактике и лечению радиационно-зависимых заболеваний, прежде всего, для групп лиц с наибольшими возможными радиационными рисками. Такие группы радиационного риска (ГРР) выделяются на основе статистических оценок коэффициентов радиационных рисков по данным радиационно-эпидемиологических наблюдений и выработанных критериев отнесения лиц к ГРР.

Изменения в системе кровообращения человека при действии ионизирующего излучения в диапазоне доз до 1 Гр наименее изучены, и механизмы действия радиации остаются гипотетическими. Перенос статистических оценок радиационных рисков болезней системы кровообращения с японской когорты LSS на другие когорты и популяции, фактически, ничем не обоснован. Поэтому формирование ГРР по нераковым заболеваниям для российских облучённых когорт должно проводиться на основе анализа российских радиационно-эпидемиологических данных.

На учёте в НРЭР состоит более 800 тыс. облучённых граждан РФ. Из всех зарегистрированных в НРЭР лиц наибольшими дозами внешнего гамма-облучения всего тела характеризуется когорта российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторов), со средней дозой 0,11 Гр и максимальными дозами около 1 Гр. При этом только 1 % ликвидаторов имеет дозы более 0,3 Гр.

Основной целью исследования является определение ГРР по заболеваемости гипертониями российских ликвидаторов.

Материал и методы

Источником данных для исследуемой ретроспективной когорты ликвидаторов являлась база данных федерального уровня НРЭР. Определение ГРР основано на оценке избыточного относительного радиационного риска (ERR) и относительного радиационного риска (RR) заболеваемости гипертониями в ретроспективной когорте российских ликвидаторов. Данные наблюдений в ретроспективной когорте анализировали за период 1986–2012 гг. Для оценки ERR и RR использовали регрессионные модели радиационного риска для когортных наблюдений с проверкой нулевой гипотезы (отсутствие радиационного риска) по тесту

отношения правдоподобий Breslow [4]. ГРР определялась как выделенная группа (подкогорта) ликвидаторов, для которой радиационный риск заболеваемости гипертониями наблюдался в данном исследовании на статистически значимом уровне.

В ретроспективную когорту были включены ликвидаторы мужского пола в возрасте 18–75 лет на начало периода работ в зоне аварии, въехавшие в зону аварии с 26.04.1986 по 31.12.1990 г., с официально зарегистрированными индивидуальными дозами внешнего гамма-облучения всего тела, накопленными за весь период работ ликвидатора. Ликвидаторы женского пола не исследовались из-за их малочисленности (1,8 тыс. человек из когорты 134,3 тыс. человек с известными дозами). Диагнозам болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, соответствуют кодировки Международной статистической классификации болезней (МКБ-10 [5]) внутри трёхзначных рубрик I10–I15. В дальнейшем эта группа заболеваний для краткости будет называться гипертониями. Ликвидаторы, имевшие до даты въезда в зону аварии какие-либо диагнозы из класса болезней системы кровообращения (IX класс, или рубрики I00–I99, согласно МКБ-10), не включались в когорту (в силу определения понятия «когорта»). Кроме того, из исследования были исключены ликвидаторы, имевшие за период исследования диагнозы ЗНО.

Основным исходом при оценке радиационных рисков в данном когортном исследовании являлся первый случай выявления у ликвидатора заболевания гипертонией. Дата соответствующего диагноза учитывалась с точностью до года. Продолжительность периода наблюдения (время под риском) для каждого ликвидатора определялась от даты его въезда в зону аварии до минимальной из следующих дат: даты первого диагноза гипертонии (какого-либо диагноза из рубрик I10–I15), даты выхода из-под наблюдения по причине смерти, по иным причинам или даты окончания наблюдения когорты в данном исследовании (31.12.2012).

Оценка радиационных рисков заболеваемости гипертониями проводилась в подгруппах (подкогортах) ликвидаторов, отличающихся средними накопленными и среднесуточными дозами облучения. Подкогорты выделялись по периодам начала работ в зоне чернобыльской аварии: с 26.04.1986 по 25.04.1987 г.

Таблица 1

Основные характеристики исследованных когорт ликвидаторов

Даты начала работ	Численность когорты, чел.	Средний возраст на дату въезда в зону аварии, лет	Средняя накопленная доза, Гр	Среднесуточная доза, Гр/сут
Когорта А 26.04.1986 – 25.04.1987 г.	53704	32,9	0,161	0,0076
Когорта Б 26.04.1987 – 31.01.1988 г.	31035	34	0,081	0,0047
Когорта В 01.02.1988 – 31.12.1990 г.	21375	34,7	0,035	0,0026
Полная когорта 26.04.1986 – 31.12.1990 г.	106114	33,6	0,112	0,0058

(Когорта А), с 26.04.1987 г. по 31.01.1988 г. (Когорта Б), с 01.02.1988 г. по 31.12.1990 г. (Когорта В), а также по продолжительности работ (Т) ликвидаторов в зоне аварии: $T < 6$ нед, $6 \text{ нед} \leq T < 12$ нед, $T \geq 12$ нед.

Общая численность когорты составила 106114 человек (мужчин), со средним возрастом на дату въезда в зону аварии 33,6 года, средней продолжительностью работ (Т) в зоне аварии 11,7 нед и средней накопленной за время работ дозой 0,112 Гр. Суммарное время под риском (PY) в когорте превышало 2,2 млн человеко-лет. Основные характеристики подкогорт по периодам въезда в зону аварии приведены в табл. 1.

Для анализа результатов исследования применялся специализированный пакет статистических программ Epicure [6] компании Hirosoft International Corporation, США. Данный пакет программ является стандартным средством обработки радиационно-эпидемиологических данных, с помощью которого, в частности, анализировались данные по японской когорте LSS [2, 3]. Такие исходные количественные данные, как доза облучения, возраст ликвидатора, время под риском, а также рассчитываемые показатели смертности и радиационные риски, были представлены в формате действительных чисел. Остальные переменные рассматривались как категориальные.

Индивидуальные данные о ликвидаторах группировали в таблицу путём разбиения на 26 страт по календарному году (с 1986 по 2012 г.), на 15 страт по достигнутому возрасту (нижние границы страт: 18; 20; 25; 30; 35; 40; 45; 50; 55; 60; 65; 70; 75; 80; 85 лет), на 15 страт по регионам проживания ликвидаторов (региональные центры НРЭР: Северный; Северо-Западный; Центральный; Волго-Вятский; Центрально-Чернозёмный; Поволжский; Северо-Кавказский; Уральский; Западно-Сибирский; Восточно-Сибирский; Дальневосточный; Брянский областной; Калужский областной; Орловский областной; Тульский областной) – всего 5850 страт по календарному году, возрасту и региону, а также – на 16 дозовых страт (нижние границы страт: 0,0001; 0,005; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,07; 0,09; 0,100; 0,110; 0,125; 0,150; 0,175; 0,200; 0,225; 0,250 Гр). При определении страт по возрасту и дозе здесь и далее верхняя граница каждой страты соответствует нижней границе следующей по возрастанию страты, не включая её; последняя страта содержит все значения, равные или больше её нижней границы. Таким образом, таблица для анализа содержала $5850 \times 16 = 93600$ ячеек.

Для наблюдаемого показателя годовой заболеваемости λ_i в i -ой ячейке сгруппированного набора данных использовалась модель избыточного относительного риска (Excess Relative Risk, ERR) следующего вида:

$$\lambda_i(c, r, a, d_i) = \lambda_0(c, r, a) \times [1 + \beta \times d_i], \quad (1)$$

где $\lambda_0(c, r, a)$ – оцениваемый показатель фоновой (в отсутствии облучения) заболеваемости, зависящий от категориальных переменных: календарного года c , ре-

гиона проживания ликвидатора r , страты по достигнутому возрасту a – всего 5850 фоновых показателей (различающихся по календарному году, возрасту и региону); β – оцениваемый параметр избыточного относительного риска на единицу дозы 1 Гр, ERR/Гр; d_i – среднее значение (по i -ой ячейке, $i = 1 - 93600$) индивидуальных, накопленных ликвидаторами за время работ, доз облучения.

Логарифмическая функция правдоподобия для этой модели имела следующий вид [4]:

$$l(\lambda_0, \beta) = \sum_{i=1}^N (m_i \cdot \ln(\lambda_i) - \lambda_i \cdot PY_i), \quad (2)$$

где $N = 93600$ – число ячеек в таблице для сгруппированных данных; m_i – число случаев заболеваний в i -ой ячейке; PY_i – суммарное время под риском заболеть гипертензией в i -ой ячейке, в человеко-годах, остальные обозначения соответствуют обозначениям в формуле (1).

Оценки показателей фоновой смертности $\lambda_0(c, r, a)$ в стратах, параметра β , доверительные границы этих оценок и статистическая значимость модели с избыточным относительным риском $\beta \neq 0$ были получены методом максимального правдоподобия [4].

Проводились также непараметрические оценки относительного радиационного риска (Relative Risk, RR) по дозовым группам. В качестве контрольной мало облучённой группы использовались ликвидаторы с дозой внешнего облучения менее 0,05 Гр. В этом случае модель относительного риска имела следующий вид:

$$\lambda_i(c, r, a, \mu_n) = \lambda_0(c, r, a) \cdot \exp(\mu_n \cdot D_n), \quad (3)$$

где $\lambda_0(c, r, a)$ – оцениваемый показатель заболеваемости для контрольной дозовой группы 0–0,05 Гр ($n = 0$), зависящий от календарного года c , региона проживания r , страты по достигнутому возрасту a – всего 5850 показателей; D_n – категориальная переменная, соответствующая n -ой дозовой группе, $n = 0-5$; $RR_n = \exp(\mu_n \cdot D_n)$ – относительный риск для n -ой дозовой группы: $n = 1$ для дозовой группы 0,05–0,10 Гр, $n = 2$ для дозовой группы 0,10–0,15 Гр, $n = 3$ для дозовой группы 0,15–0,20 Гр, $n = 4$ для дозовой группы 0,20–0,25 Гр, $n = 5$ для дозовой группы 0,25 Гр и более; μ_n – оцениваемый параметр логарифмического относительного риска для дозовой группы n , $n = 1-4$; для контрольной дозовой группы $n = 0$, $\mu_n = 0$ и $RR_0 = 1$ – по определению.

Логарифмическая функция правдоподобия аналогична (2) [4]:

$$l(\lambda_0, \mu_n) = \sum_{i=1}^K (m_i \cdot \ln(\lambda_i) - \lambda_i \cdot PY_i), \quad (4)$$

где $K = 5850 \times 6 = 35100$ – число ячеек таблицы для сгруппированных данных; m_i – число случаев заболеваний в i -ой ячейке; PY_i – суммарное время под риском заболеть гипертензией в i -ой ячейке, в человеко-годах, остальные обозначения соответствуют обозначениям в формуле (3).

Оценки показателей фоновой заболеваемости $\lambda_0(c, r, a)$ в стратах, оценки относительных рисков RR в

дозовых группах и вычисление доверительных интервалов были получены также методом максимального правдоподобия [4].

Результаты и обсуждение

С 1986 по 2012 гг. в исследуемой когорте российских ликвидаторов было диагностировано 57112 случаев заболеваний гипертензиями (рубрики I10–I15 МКБ-10 [5]), из которых 39,2 % – эссенциальная (первичная) гипертензия (рубрика I10 МКБ-10 [5]) и 53,8 % – гипертензивная болезнь сердца (рубрика I11 МКБ-10 [5]).

Анализ радиационных рисков был выполнен в трёх подкогортах ликвидаторов, отличающихся средними накопленными и среднесуточными дозами облучения.

Для ликвидаторов, принимавших участие в работах после 26.04.1987 г. (Когорта Б и Когорта В), не выявлено значимой связи между дозой облучения и уровнем заболеваемости гипертензиями. Напротив, для ликвидаторов первого года въезда в зону аварии (Когорта А) наблюдался статистически значимый ($p < 0,001$) избыточный относительный риск заболеваемости гипертензиями: $ERR/Gr = 0,26$ при 95 % ДИ (0,12; 0,41). Результаты оценки ERR в трёх подкогортах ликвидаторов приведены в табл. 2.

Таблица 2

Избыточный относительный радиационный риск (ERR) заболеваемости гипертензиями для российских ликвидаторов

Даты начала работ	Число случаев заболеваний	ERR/Gr (95 % ДИ)	p
Когорта А 26.04.1986 – 25.04.1987 г.	29695	0,26 (0,12; 0,41)	< 0,001
Когорта Б 26.04.1987 – 31.01.1988 г.	16850	0,19 (-0,12; 0,54)	0,24
Когорта В 1.02.1988 – 31.12.1990 г.	10567	0,26 (-0,2; 0,77)	0,28

При объединении трёх подкогорт в одну полную когорту оценка радиационного риска оказывается сильно смещённой в большую сторону от всех оценок по подкогортам: $ERR/Gr = 1,05$ при 95 % ДИ (0,92; 1,18), что свидетельствует о неадекватности такого объединения с точки зрения моделирования риска. Оценка риска в целом по полной когорте далее не обсуждается.

Непараметрическая оценка относительного радиационного риска (RR) по модели (3) проводилась только для тех ликвидаторов, для которых по линейной модели (1) выявлена статистически значимая оценка ERR , т.е. для ликвидаторов Когорты А. Результаты оценки приведены в табл. 3.

Линейная по дозе модель радиационного риска (1) для Когорты А с параметром избыточного относительного риска $ERR/Gr = 0,26$ (табл. 2, первая строка) представлена на рис. 1. Там же представлены результаты оценки RR в дозовых группах по модели (3). Для сравнения с результатами оценки модели (1), значения RR

Таблица 3

Относительный радиационный риск (RR) заболеваемости гипертензиями для российских ликвидаторов с датами начала работ в чернобыльской зоне 26.04.1986 – 25.04.1987 г. (Когорта А)

Дозовая группа, Gr	Число членов когорты	Число случаев заболеваний	RR по модели (3) (95 % ДИ)	p
0–0,05	7142	4026	1,00 (1,00; 1,00)	0,19
0,05–0,1	6194	3325	0,97 (0,92; 1,01)	0,26
0,1–0,15	7156	3976	1,00 (0,96; 1,05)	> 0,5
0,15–0,2	11079	6082	0,99 (0,95; 1,04)	> 0,5
0,2–0,25	17618	9689	1,03 (0,99; 1,07)	0,25
0,25 +	4515	2597	1,07 (1,02; 1,12)	0,023

приведены в точках, представляющих средние значения доз в дозовых интервалах, использованных в модели (3): 0,0198, 0,0766, 0,1187, 0,1767, 0,2199 и 0,2975 Gr.

С учётом доверительных интервалов оценок линейная модель радиационного риска (1) и непараметрические оценки радиационного риска (3) хорошо согласуются, однако при оценке риска в дозовых группах статистически значимое ($p = 0,023$) превышение радиационного риска заболеваемости гипертензиями для ликвидаторов первого года въезда в зону аварии (Когорта А) наблюдается лишь в дозовой группе свыше 0,25 Gr.

Среднее значение оценки RR для доз свыше 0,25 Gr составило 1,07, поэтому среднюю долю радиационно-обусловленных случаев заболеваний гипертензией среди ликвидаторов, входящих в ГРП, можно оценить как $(RR - 1)/RR = 0,0646$ или около 6,5 %.

В когорте российских ликвидаторов статистически значимый рост с дозой ионизирующего облучения заболеваемости первичной гипертензией был впервые обнаружен за период наблюдения 1986–1998 гг. Избыточный относительный риск в пересчёте на 1 Gr (ERR/Gr) равнялся 0,52 [7]. В этом же исследовании был обнаружен статистически значимый радиацион-

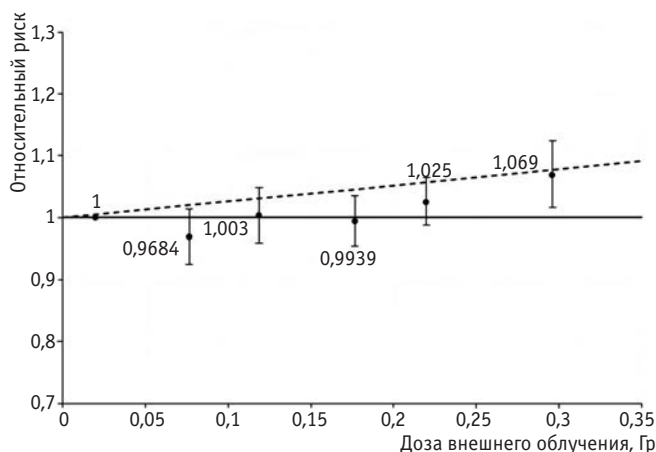


Рис. 1. Относительный риск (RR и 95 % ДИ) по модели (3) (точки и вертикальные отрезки) и линейная модель избыточного относительного риска (1) с параметром $ERR/Gr = 0,26$ (сплошная линия) для смертности от гипертонической болезни ликвидаторов первого года въезда в зону аварии («Когорта А»); пунктирная линия соответствует значению $RR = 1$

ный риск заболеваемости цереброваскулярными болезнями (ЦВЗ), $ERR/Гр = 1,17$. За период наблюдений с 1986 по 2000 гг. радиационные риски заболеваемости первичной гипертензией и ЦВЗ снизились до значений $ERR/Гр = 0,36$ и $ERR/Гр = 0,45$ соответственно [8]. Радиационный риск заболеваемости ЦВЗ при дальнейшем продлении периода наблюдения, с 1986 по 2012 г., оставался неизменным на уровне $ERR/Гр = 0,45$ [9].

В настоящем исследовании, которое также охватило период 1986–2012 гг., для заболеваемости гипертензиями получены средние оценки $ERR/Гр$ от 0,19 до 0,26 (табл. 2), что подтверждает наметившуюся ранее для заболеваемости гипертензиями тенденцию к уменьшению удельного показателя радиационного риска $ERR/Гр$ с увеличением времени после чернобыльской аварии.

Следует отметить, что по данным исследований [8] и [9] для заболеваемости ЦВЗ зависимость «доза–эффект» наблюдалась на статистически значимом уровне только при дозах облучения свыше 0,15 Гр. Как можно видеть из рис. 1, та же особенность наблюдается и для заболеваемости гипертензиями среди ликвидаторов, с ещё более высоким порогом обнаружимости радиационного риска – на уровне 0,25 Гр и выше. Пороговая реакция на дозу облучения характерна для так называемых «тканевых реакций» организма на воздействие ионизирующей радиации [1].

Выводы

1. К ГРП по заболеваемости гипертензиями следует отнести ликвидаторов с накопленными дозами 0,25 Гр и более, прибывших в чернобыльскую зону в течение первого года после аварии. Общая численность ГРП составила 4515 человек, т.е. 4 % от численности исследованной когорты. За период наблюдения с 1986 по 2012 г. 170 случаев (6,5 %) в ГРП можно отнести к радиационно-обусловленным.

2. Численность ГРП на начало 2013 г. составляла 2919 человек, 1909 из которых уже имели заболевания гипертензиями, причём 125 случаев заболеваний можно отнести к радиационно-обусловленным. С 2013 г. пожизненно в ГРП ожидается от 43 до 66 случаев заболеваний гипертензиями, которые можно отнести к радиационно-обусловленным. Минимальная оценка здесь получена, если принять долю заболеваний гипертензией постоянной, а максимальная – при условии, что пожизненно у всех ликвидаторов будет диагностирована гипертензия.

3. В когорте из 106114 российских ликвидаторов с 1986 по 2012 г. только 170 случаев заболеваний гипертензиями можно отнести к радиационно-обусловленным, а с 2013 г. пожизненно в этой когорте ожидается ещё от 43 до 66 радиационно-обусловленных случаев заболеваний гипертензиями.

4. Так как гипертензия является фактором риска для многих болезней системы кровообращения, а доля смертности по причине этих болезней в общей структуре смертности российских мужчин составляет около 50 % [10], адресная профилактика и лечение гипертензий в ГРП в первые годы после радиационных аварий могла бы уменьшить радиационно-обусловленные потери лет здоровой жизни участников ликвидации таких аварий.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00826).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // Annals of the ICRP. 2007. Vol. 37. № 2–4. 2007. 332 pp.
2. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part I. Cancer: 1950–1990 // Radiat. Res. 1996. Vol. 146. P. 1–27.
3. Shimizu Y., Pierce D.A., Preston D.L., Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part II. Noncancer mortality: 1950–1990 // Radiat. Res. 1999. Vol. 152. № 4. P. 374–389.
4. Breslow N., Day N. Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. Scientific Publication 82. – Lyon: IARC. 1987. 406 pp.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 1). – Женева: ВОЗ. 1995. 698 с.
6. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. Epicure User's guide. – Sietle, USA: Hirosoft Internat. Corp. 1993. 330 pp.
7. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu. et al. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators // Health Phys. 2000. Vol. 78. P. 495–501.
8. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu. et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers // Health Phys. 2006. Vol. 90. № 3. P. 199–207.
9. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksioutov M.A. et al. Radiation-epidemiological study of cerebrovascular diseases in the cohort of Russian recovery operation workers of the Chernobyl accident // Health Phys. 2016. Vol. 111. № 2. P. 192–197.
10. Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России 2015 г. [Электронный ресурс]. [Офис. сайт]. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm (дата обращения 1.03.2016).

Radiation Risk of Incidence of Hypertensia among Russian Recovery Operation Workers of the Chernobyl Accident

**V.K. Ivanov, S.Yu. Chekin, M.A. Maksioutov, V.V. Kashcheev, S.V. Karpenko, K.A. Tumanov, A.M. Korelo,
E.V. Kochergina, O.K. Vlasov, N.V. Shchukina, S.S. Lovachev**

A. Tsyb Medical Radiology Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: nrer@obninsk.com

V.K. Ivanov – Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection (RSCRP), UNSCEAR member, Deputy Director, Corresponding member of RAS, Prof., D.Sc., Tech.; S. Yu. Chekin – Head of Lab., RSCRP member; M.A. Maksioutov – Head of Lab., C. Sc., Tech.; V.V. Kashcheev – Head of Lab., C. Sc., Biol.; S. V. Karpenko – Engineer; K. A. Tumanov – Head of Lab., C. Sc., Biol.; A.M. Korelo – Senior Researcher; E.V. Kochergina – Head of Lab., C. Sc., Med.; O.K. Vlasov – Head of Lab., D.Sc., Tech.; N.V. Shchukina – Senior Researcher; S.S. Lovachev – Research Assistant.

Abstract

Purpose: The main purpose of the research is to define the group of radiation risk (GRR) on the incidence of hypertension among Russian recovery operation workers of the Chernobyl accident (liquidators).

Material and methods: The object of research is the cohort of the Russian liquidators with the known individual doses of external gamma exposure of all body. Definition of GRR on incidence of hypertension is based on assessment of excess relative radiation risk (ERR) and relative radiation risk (RR) in the observed cohort of 106 thousand liquidators, having average accumulated dose of external gamma exposure of all body of 0.11 Gy and the maximum individual doses about 1 Gy.

Results: From 1986 to 2012 in this cohort 57112 cases of hypertension have been diagnosed, basically – essential (primary) hypertension (39.2 %) and hypertensive heart disease (53.8 %). The statistically significant ERR of incidence of hypertension was observed only for liquidators who entered the Chernobyl zone of recovery operations within the first year after the accident (before 26.04.1987): $ERR/Gy = 0.26$ with 95 % CI (0.12; 0.41), $p < 0.001$. For other liquidators no significant associations between the explosion dose and the incidence of hypertension were revealed. For nonparametric estimates of RR in dose groups (relative to the control group with doses < 0.05 Gy) the statistically significant radiation risk was observed only for the dose group over 0.25 Gy: $RR = 1.07$ at 95 % of CI (1.02; 1.12), $p = 0.023$. GRR on incidence of hypertension equal to 4 % of the number of the studied cohort of liquidators: 4515 persons with accumulated doses of 0.25 Gy and higher, arrived to the Chernobyl area within the first year after the accident. In GRR 2597 cases of diseases of hypertension were diagnosed; statistically significant ($p = 0.023$) assessment of RR is equal 1.07, with 95 % a confidential interval (1.02; 1.12) and an average dose 0.297 Gy. During observation from 1986 to 2012 6.5 % of cases of diseases of hypertension (170 cases) in GRR can be related to radiation-caused ones. GRR for the beginning of 2013 consisted of 2919 persons 1909 of whom had already had diagnoses of hypertension (125 – radiation caused). Since 2013 for lifetime in GRR from 43 to 66 cases of diseases of hypertension which can be related to radiation-caused are expected.

Conclusion: As hypertension is the risk factor for many circulatory diseases, address prevention and treatment of hypertension in GRR in the first years after radiation accidents could reduce the radiation-caused loss healthy years of participants of elimination of such accidents.

Key words: radiation risk, radiation risk group, hypertension, liquidators, Chernobyl accident, excess relative risk (ERR), relative risk (RR), radiation doses

REFERENCES

1. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // Annals of the ICRP. 2007. Vol. 37. № 2–4. 2007. 332 pp.
2. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part I. Cancer: 1950–1990 // Radiat. Res. 1996. Vol. 146. P. 1–27.
3. Shimizu Y., Pierce D.A., Preston D.L., Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part II. Noncancer mortality: 1950–1990 // Radiat. Res. 1999. Vol. 152. № 4. P. 374–389.
4. Breslow N., Day N. Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. Scientific Publication 82. – Lyon: IARC. 1987. 406 pp.
5. Mezhdunarodnaja statisticheskaja klassifikacija boleznej i problem, svjazannyh so zdorov'em, 10-j peresmotr (MKB-10). T. 1 (chast' 1). Zheneva: VOZ. 1995. 698 s.
6. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. Epicure User's guide. – Sietle, USA: Hirosoft Internat. Corp. 1993. 330 pp.
7. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu. et. al. Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators // Health Phys. 2000. Vol. 78. P. 495–501.
8. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu. et. al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers // Health Phys. 2006. Vol. 90. № 3. P. 199–207.
9. Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksioutov M.A. et. al. Radiation-epidemiological study of cerebrovascular diseases in the cohort of Russian recovery operation workers of the Chernobyl accident // Health Phys. 2016. Vol. 111. № 2. P. 192–197.
10. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Demograficheskij ezhegodnik Rossii 2015 g. [Elektronnyj resurs]. [Ofic. saj]. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm (data obrashhenija 1.03.2016).

В.В. Уйба¹, А.В. Гурьев², А.Р. Туков², А.Ю. Бушманов², М.Ю. Калинина², А.И. Антоненков²,
С.А. Афонин³, А.С. Немков⁴, Н.В. Капитонова²

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ И ОРГАНИЗАЦИЙ ГОСКОРПОРАЦИИ «РОСАТОМ»

1. ФМБА России, Москва; 2. Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
E-mail: atukov40@mail.ru; 3. Концерн «Росэнергоатом», Москва; 4. Клиническая больница №50 ФМБА России, Москва

В.В. Уйба – руководитель ФМБА России, д.м.н., профессор; А.В. Гурьев – с.н.с.; А.Р. Туков – зав. лабораторией, к.м.н.;
А.Ю. Бушманов – первый зам. ген. директора ФМБЦ, д.м.н., профессор; М.Ю. Калинина – начальник отдела соц. политики Госкорпорации
«Росатом», к.м.н.; А.И. Антоненков – инженер-исследователь; С.А. Афонин – медицинский представитель Концерна «Росэнергоатом»;
А.С. Немков – ФГУЗ Клиническая больница №50 ФМБА России; Н.В. Капитонова – с.н.с.

Реферат

Цель: Анализ заболеваемости профессиональными болезнями работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом».

Материал и методы: Исследование проведено с использованием первичной документации, содержащей информацию о профессиональных заболеваниях и условиях труда на рабочих местах. Расчет показателей осуществлялся с использованием стандартного и оригинального программно-алгоритмического обеспечения.

Результаты: За 2014 г. ведущее место среди профессиональной патологии занимают состояния, связанные с интенсивным физическим трудом и чрезмерными нагрузками на суставы. Речь идет об адгезивном капсулите плеча (26,1 %), ряде энтезопатий (13,4 %), латеральном и медиальном эпикондилите (4,2 % и 0,8 % соответственно). Патологии, связанные со снижением уровня слуха, составляют 9,2 %. Удельный вес онкологических заболеваний дыхательной системы – главных бронхов, верхней части бронхов или лёгкого, а также злокачественных новообразований неуточненной локализации – 5,9 %. В возрастной структуре профессиональной заболеваемости доминируют лица от 50 до 59 лет (36,9 %). 68,9 % работников, взятых на учёт в 2014 г., находились в возрасте старше 50 лет. Многолетняя динамика заболеваемости профессиональными болезнями за период 2010–2014 гг. показывает рост этого показателя с 1,6 случаев на 10 тыс. работающих (2010 г.) до 4,5 случаев на 10 тыс. работающих (2014 г.). Многолетняя негативная динамика (2010–2014 гг.) обусловлена, в основном, профессиональными заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани (с 0,1 до 2,57 случаев на 10 тыс. работающих), вибрационной болезнью (с 0,7 до 0,9 случаев на 10 тыс. работающих), злокачественными новообразованиями (с 0,2 до 4,2 случаев на 10 тыс. работающих).

Выводы: За период 2010–2014 гг. наблюдается повышение уровня заболеваемости, в основном за счет профессиональной патологии костно-мышечной системы и соединительной ткани, случаев вибрационной болезни и злокачественных новообразований. Наибольший показатель заболеваемости профессиональными болезнями отмечается у работников Приаргунского производственного горно-химического объединения. При анализе данных за 2014 г. наибольшее число заболеваний выявлено у лиц в возрастном диапазоне 50–59 лет.

Ключевые слова: радиационный риск, группа радиационного риска, гипертензии, ликвидаторы, чернобыльская авария, избыточный относительный риск (ERR), относительный риск (RR), дозы облучения

Поступила: 13.10.2016. Принята к публикации: 29.12.2016

Введение

В настоящее время количество работающих в неблагоприятных условиях с потенциальным риском развития профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний оценивается в 17 млн чел., что составляет 36,8 % от всего работающего населения РФ [1].

По сравнению с 2012 г. численность лиц с первичным диагнозом профессионального заболевания увеличилась на 4,4 %, составив в 2013 г. 6 993 чел., включая 1 017 женщин. Хронические заболевания были установлены у 6 944 чел., острые заболевания (отравления) у 49 чел., из которых со смертельным исходом – у 15 чел. Число лиц с двумя и более заболеваниями составило 1 098 чел. (15,7 % от общего числа заболевших), их них 156 женщин (15,3 % от общего числа гендерной группы). Самая неблагоприятная ситуация в 2013 г., связанная с числом выявленных больных, сложилась у работников обрабатывающих производств (2 031 чел.), среди занятых добычей полезных ископаемых (2 017 чел.), имеющих отношение к транспорту и связи (623 чел.). Наиболее высокий уровень заболеваемости, связанной с негативным воздействием производственных факторов, отмечался в добывающей (20,5 случаев на 10 тыс. работающих) и обрабатывающей промышленности (3,3 случая на 10 тыс. работающих) [2].

Атомная отрасль относится к числу наукоемких производств, имеющих широкие межотраслевые свя-

зи и обладающих реальным инновационным потенциалом. На сегодняшний день в её состав входят «... предприятия и организации ядерного оружейного комплекса, комплекса по обеспечению ядерной и радиационной безопасности, по обращению с радиоактивными отходами и отработанным ядерным топливом (РАО и ОЯТ), ядерного энергетического комплекса, включая генерацию тепловой и электрической энергии, ядерного топливного цикла (добыча, обогащение и конверсия урановой продукции, фабрикация топлива), организация научно-технического комплекса, обеспечивающие проведение фундаментальных, поисковых и прикладных научно-исследовательских разработок...» [3]. На 31.12.2013 г. к структуре ГК «Росатом» относятся 364 организации с общей численностью 255,3 тыс. чел., из которых руководителей 39,4 тыс. чел. (15,4 %), специалистов – 97,7 тыс. чел. (38,3 %), лиц рабочих специальностей – 118,2 тыс. чел. (46,3 %) [3].

В планах на будущее предполагается не только строительство новых и увеличение мощности действующих атомных объектов, но и «...расширения сферы использования ядерных технологий в приоритетных направлениях науки и техники, таких как телекоммуникационные технологии, энергосберегающие технологии, лазерные технологии и другие...». Для квалифицированных специалистов с 2015 по 2020 г. в отрасли ежегодно должно появляться не менее 700 рабочих мест [4].

Поскольку нарушение здоровья трудоспособного населения вполне может быть признано одной из

стратегических угроз национальной безопасности РФ, подтверждена необходимость изменения порядка формирования и ведения реестра деклараций соответствия условий труда его нормативным требованиям [5]. Ожидается, что с января 2016 г. в стране начнет действовать Федеральная государственная информационная система учета результатов проведения специальной оценки условий труда [2].

Снижение профессиональной заболеваемости является одной из задач, стоящих перед органами и учреждениями здравоохранения. Для решения этой задачи наряду с другими мероприятиями необходима четкая регистрация больных с профессиональной патологией, постоянное наблюдение за их здоровьем и его оценка. Эту задачу во многом позволяет решить регистр лиц, имеющих профессиональные заболевания.

Материал и методы

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России разработан и с 2010 г. функционирует Отраслевой регистр лиц, имеющих профессиональные заболевания (ОРПРОФИ). База данных регистра формируется информацией с копий бумажных носителей – «Извещений об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), об его уточнении или отмене» и «Актов о случае профессионального заболевания». В ходе их заполнения обращалось внимание на условия труда, отмечался факт контакта работников с вредными факторами. Для оценки состояния здоровья указывался окончательный диагноз профессиональных заболеваний; кодировка проводилась согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10).

Автоматизированное ведение ОРПРОФИ осуществлялось на базе комплекса персональных компьютеров. Математическая обработка первичных данных проводилась с использованием Microsoft Excel 2003 и оригинальных программ. Для отображения статистических материалов в форме таблиц и визуализации цифровых показателей были задействованы графические возможности программы Microsoft Office Word 2003.

Результаты и обсуждение

Всего в регистре зарегистрировано 119 диагнозов профессиональных заболеваний у 55 чел. – 52 мужчины и 3 женщины (94,5 % и 5,5 % соответственно) работников предприятий и организаций ГК «Росатом». Распределение заболеваемости профессиональными болезнями и её структура в 2014 г. по предприятиям представлены на рис. 1.

Результаты свидетельствуют о большой вариативности показателя заболеваемости профессиональными болезнями среди работников рассматриваемых предприятий. Так, на Приаргунском производственном горнохимическом объединении (ППГХО) и ЗАО «Русбурмаш» он составляет 116,1 случая на 10 тыс.

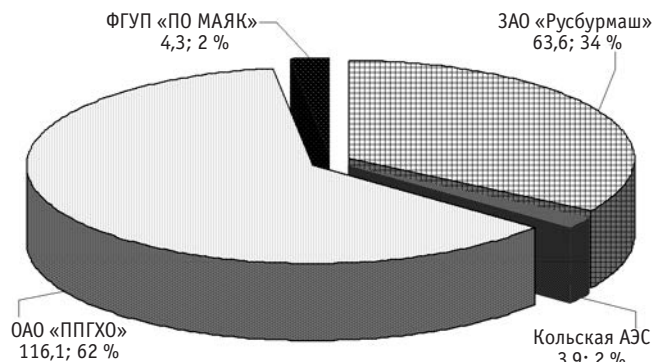


Рис. 1. Заболеваемость профессиональными болезнями по предприятиям и организациям ГК «Росатом» и её структура в 2014 г.

работавших и 63,6 случаев на 10 тыс. работающих соответственно. Это выше показателя на Кольской АЭС (3,9 случая на 10 тыс. работающих) и ПО «Маяк» (4,3 случая на 10 тыс. работающих). Заболеваемость костно-мышечной системы и соединительной ткани у работников ППГХО составила 71 случай на 10 тыс. работающих, заболеваемость вибрационной болезнью – 23,7 случая на 10 тыс. работающих. Заболеваемость ЗНО среди работников ППГХО уступает лишь ЗАО «Русбурмаш» (6,4 случая на 10 тыс. работающих и 12,7 случая на 10 тыс. работающих соответственно). Злокачественных новообразований (ЗНО) среди работников на Кольской АЭС не выявлено; в ПО «Маяк» этот показатель составил 3,4 случая на 10 тыс. работающих.

Из числа производственных объектов, входящих в структуру ГК «Росатом», ППГХО является крупнейшим уранодобывающим предприятием РФ, на рудниках которого используется горно-шахтный метод добычи руды. При всей интенсификации производства работа здесь не исключает использование ручных буровых установок, то есть предполагает наличие тяжелого физического труда, сопряженного с действием шума и вибрации. Кроме того, при подземном способе добычи к числу опасных факторов относится радон, будучи непосредственной причиной возникновения онкологических заболеваний, а процесс переработки урановой руды характеризуется наличием целого ряда токсических веществ – серной, фтороводородной и азотной кислот, гидроксида натрия, окислов азота и т.п. [6].

На Кольской АЭС эксплуатируется 4 энергоблока ВВЭР-440. Незначительный уровень заболеваемости профессиональными болезнями – 3,9 случая на 10 тыс. работающих (за счет ЛОР-патологии; 2014 г.) – доказывает правомерность его признания в качестве лидера предприятий Мурманской области в сфере охраны труда [7].

Среди работников ПО «Маяк» заболевания, имеющие своей причиной контакт с источниками ионизирующих излучений, составляют 0,9 случая на 10 тыс. работающих, в то время как показатель онкологической заболеваемости в 4 раза выше (3,4 случая на 10 тыс. работающих). Можно предположить, что разница вызва-

на усиливающим эффектом совместного присутствия радиационного фактора и табакокурения [8].

Ведущее место среди профессиональной патологии занимают состояния, связанные с интенсивным физическим трудом и чрезмерными нагрузками на суставы. В структуре заболеваемости эта патология характеризуется большим удельным весом диагноза адгезивного капсулита плеча (26,1 %), ряда энтезопатий (13,4 %), латерального и медиального эпикондилита (4,2 % и 0,8 % соответственно). Патологии, связанные со снижением уровня звукового восприятия (нейросенсорная потеря слуха, кондуктивная и нейросенсорная тугоухость), составляют 9,2 %. Удельный вес ЗНО бронхов и лёгкого в структуре заболеваемости составил 5,9 % (табл. 1).

По результатам 2014 г. в структуре заболеваний профессиональными болезнями 36,9 % приходится на возрастной диапазон 50–59 лет. Минимальные значения относятся к лицам до 39 лет (5,9 %) и старше 70 лет (7,6 %). Удельный вес диагнозов профессиональных заболеваний у больных в возрасте старше 50 лет составил 68,9 % (рис. 2).

Основными факторами, обусловившими профессиональные заболевания, была вибрация – 36,8 % (локальная – 19,7 %, общая – 17,1 %), на втором месте – интенсивные физические нагрузки – 21,2 % и на третьем – работа при пониженной температуре – 15,0 %, радиационный фактор отмечен в 5,7 % заболеваний (табл. 2).

Заболеваемость профессиональными болезнями работников предприятий и организаций ГК «Росатом»

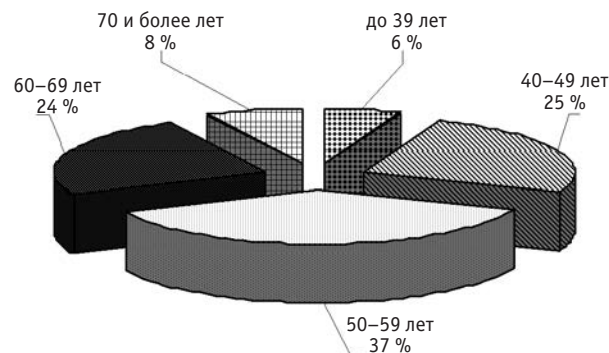


Рис. 2. Распределение диагнозов профессиональных болезней у работников предприятий и организаций ГК «Росатом» в 2014 г. по возрастным группам

в 2014 г. составила 4,5 случая на 10 тыс. работающих. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани 2,6 случая на 10 тыс. работающих, вибрационной болезнью – 0,9 случая на 10 тыс. работающих, ЗНО – 0,41 случая на 10 тыс. работающих, патологиями слухового аппарата – 0,42 случая на 10 тыс. работающих.

Динамика заболеваемости всеми профессиональными болезнями работников предприятий и организаций ГК «Росатом» за период 2010–2014 гг. представлена на рис. 3. Отмечается постоянный рост показателя с 1,6 случаев на 10 тыс. работающих (2010 г.) до 4,5 случаев на 10 тыс. работающих (2014 г.). В среднем на одного больного приходится 2,16 диагноза (2014 г.).

Неустойчивость динамики заболеваемости профессиональными болезнями органов дыхания (рис. 4)

Таблица 1

Заболеваемость работников предприятий и организаций ГК «Росатом» профессиональными болезнями в 2014 г. и её структура

Наименование диагнозов	МКБ-10	Число случаев на 10 тыс. работающих	Уд. вес, %
Адгезивный капсулит плеча	M75.0	1,17	26,1
Вибрационная болезнь	T75.2	0,87	19,3
Другие энтезопатии, не классифицированные в других рубриках	M77.8	0,60	13,4
Другой уточненный артроз	M19.8	0,38	8,4
Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя	H90.3	0,23	5,0
Смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость двусторонняя	H90.6	0,19	4,2
Латеральный эпикондилит	M77.1	0,19	4,2
ЗНО главных бронхов	C34.0	0,15	3,4
ЗНО верхней доли бронхов или легкого	C34.1	0,08	1,7
Радикулопатия	M54.1	0,08	1,7
Другие поражения плеча	M75.8	0,08	1,7
Поражение молний	T75.0	0,08	1,7
ЗНО сигмовидной кишки	C18.7	0,04	0,8
ЗНО ободочной кишки неуточненной локализации	C18.9	0,04	0,8
ЗНО бронхов или легкого неуточненной локализации	C34.9	0,04	0,8
Злокачественная меланома других и неуточненных частей лица	C43.3	0,04	0,8
ЗНО кожи волосистой части головы и шеи	C44.4	0,04	0,8
Другие уточненные полиневропатии	G62.8	0,04	0,8
Токсическая энцефалопатия	G92	0,04	0,8
Другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь	J44.8	0,04	0,8
Посттравматический артроз других суставов	M19.1	0,04	0,8
Медиальный эпикондилит	M77.0	0,04	0,8
Неуточненные эффекты излучения	T66	0,04	0,8
ИТОГО		4,5	100,0

Таблица 2

Структура вредных факторов производства у больных профессиональными заболеваниями работников предприятий и организаций ГК «Росатом» (2014 г.)

Код фактора	Наименование фактора	Число факторов	Уд. вес, %
4.1	Интенсивные физические нагрузки	41	21,2
3.4.1.	Локальная вибрация	38	19,7
3.4.2.	Общая вибрация	33	17,1
3.8.	Пониженная температура воздуха	29	15,0
3.5.	Производственный шум	17	8,8
3.1.	Ионизирующие излучения. Радиоактивные вещества и другие источники ионизирующих излучений	11	5,7
3.8.1.	Общее охлаждение: при температуре воздуха в помещении ниже нормы более, чем на 8°C, либо в случае работы на открытой территории при средней температуре в зимнее время не выше -10°C	10	5,2
1.1.4.8.1.	Соединения, имеющие в составе более 20 % марганца; никель, хром, соединения фтора, бериллий, свинец и прочие, в т.ч. в сочетании с газовыми компонентами (озон, оксид азота и углерода)	5	2,6
1.1.4.2.1.	Аэрозоли с примесью кристаллического диоксида кремния (кварцит, диас, гранит, шамот, слюда-сырец, углеродная пыль, горючие кукурситные сланцы, медно-сульфидные руды и прочие)	3	1,6
1.1.4.1.	Кремния диоксид кристаллический (альфа-кварц, альфа-кristобалит, альфа-тридимит)	3	1,6
1.1.4.	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действий	2	1,0
1.1.	Химические вещества, обладающие выраженными особенностями действия на организм	1	0,5
	ИТОГО	193	100,0

проявляется колебаниями в диапазоне от 0,04 случая на 10 тыс. чел. (2014 г.) до 0,29 случая на 10 тыс. чел. (2011 г.).

Наблюдается быстрый рост заболеваемости профессиональными болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани (рис. 5).

В возрастной структуре заболеваемости профессиональными заболеваниями костно-мышечной системы основной удельный вес распределён на группы 40–49 лет – 32,4 %, 50–59 лет – 33,8 %, 60–69 лет – 26,5 %. Вибрационная болезнь в 78,3 % приходится на возрастную группу 40–59 лет. 54,5 % ЗНО находятся в возрастной группе 70 и более лет (табл. 4).

Многолетней динамике заболеваемости вибрационной болезнью присущ разнонаправленный характер; судя по крайним точкам графика (данные за 2010 г. и 2014 г.), её показатель (в среднем) составляет 0,8 случая на 10 тыс. работающих. Снизившись до 0,2 случая на 10 тыс. работающих в 2011 г., заболеваемость увеличилась до 0,9 случаев на 10 тыс. работающих в 2014 г. Изменения динамики заболеваемости слухового анализатора незначительны; ее величина варьирует в пределах 0,3–0,4 случаев на 10 тыс. работающих (рис. 6).

За отдельные годы (2010, 2013, 2014) наблюдается едва ли не двукратное превышение показателя заболеваемости вибрационной болезнью по сравнению со случаями патологии внутреннего уха. При этом локальная и общая вибрация отмечены в 19,7 % и 17,1 %

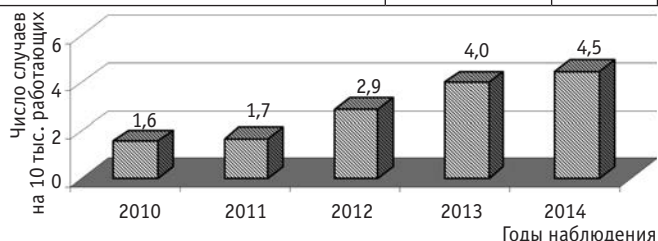


Рис. 3. Динамика заболеваемости профессиональными болезнями работников предприятий и организаций ГК «Росатом» 2010–2014 гг.

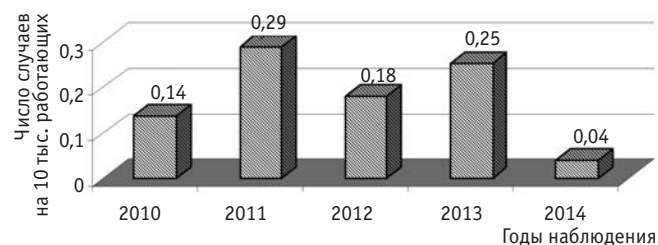


Рис. 4. Динамика заболеваемости профессиональными болезнями органов дыхания работников предприятий и организаций ГК «Росатом» 2010–2014 гг.

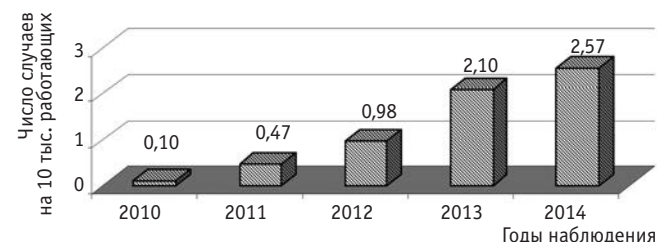


Рис. 5. Динамика заболеваемости профессиональными болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани работников предприятий и организаций ГК «Росатом» 2010–2014 гг.

Таблица 3

Распределение отдельных нозологий у работников предприятий и организаций ГК «Росатом» по возрастным группам (2014 г.)

Нозологии	Возраст					ИТОГО
	до 39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70 и более лет	
Заболевания костно-мышечной системы	5 (7,4 %)	22 (32,4 %)	23 (33,8 %)	18 (26,5 %)	–	68 (100 %)
Вибрационная болезнь	2 (8,7 %)	8 (34,8 %)	10 (43,5 %)	3 (13 %)	–	23 (100 %)
Заболевания внутреннего уха	–	–	6 (54,5 %)	3 (27,3 %)	2 (18,2 %)	11 (100 %)
Онкологические заболевания	–	–	2 (18,2 %)	3 (27,3 %)	6 (54,5 %)	11 (100 %)

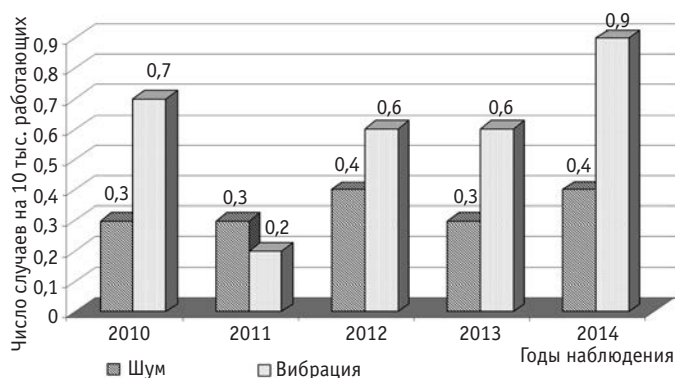


Рис. 6. Динамика заболеваемости вибрационной болезнью и случаев дисфункции внутреннего уха у работников предприятий и организаций ГК «Росатом» 2010–2014 гг.

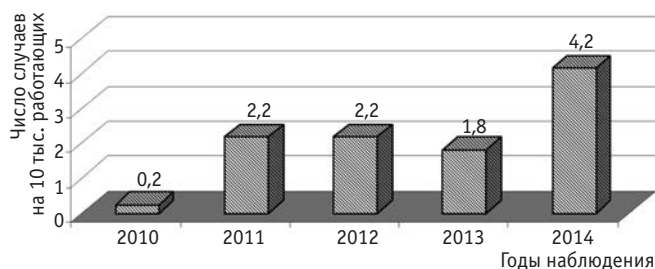


Рис. 7. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями работников предприятий и организаций ГК «Росатом» 2010–2014 гг.

соответственно, шумовой фактор – в 8,8 % диагнозов (табл. 3).

Динамика заболеваемости ЗНО имеет тенденцию к повышению. С 2010 по 2014 г. наблюдается увеличение показателя с 0,2 случаев на 100 тыс. работающих (2010 г.) до 4,2 случаев на 100 тыс. работающих (2014 г.) (рис. 7).

Установлено, что злокачественная меланома в структуре заболеваемости составляет 0,8 %; случаев ЗНО щитовидной железы зарегистрировано не было (2014 г.) (табл.1).

По результатам анализа данных Национального дозового регистра (NDR) Канады, среди работающих на объектах атомной промышленности отмечалось повышение уровня заболеваемости ЗНО за счет случаев рака щитовидной железы и меланомы. Однако достоверная связь последних с радиационным фактором авторами не установлена [9].

Заключение

Результаты исследования, проведенного с использованием информационной базы ОРПРОФИ, показали:

– рост уровня заболеваемости профессиональными болезнями работников предприятий и организаций ГК «Росатом» с 1,6 случаев на 10 тыс. работающих (2010 г.) до 4,5 случаев на 10 тыс. работающих (2014 г.).

– в структуре заболеваемости профессиональными болезнями у работников предприятий и организаций ГК «Росатом» примерно половина случаев приходится на болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (57,1 %); 19,3 % составляют работники, страдающие вибрационной болезнью; дисфункция внутреннего уха и ЗНО составили по 9,2 % соответственно.

– наибольший показатель заболеваемости профессиональными болезнями отмечается у работников Приаргунского производственного горно-химического объединения – 116,1 на 10 тыс. работающих, что в 1,8 раз больше аналогичного показателя для работников ЗАО «Русбурмаш», в 27 раз – для работников ПО «Маяк» и в 29,8 раз – для работников Кольской АЭС.

– среди заболевших профессиональными болезнями, в основном, лица мужского пола (94,5 %). В 2014 г. в возрастной структуре заболеваний наибольшее число патологий, связанных с негативным влиянием производственных факторов, составили работники в возрастном диапазоне 50–59 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2010 году. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Под ред. А.И. Верещагина. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2011.110 с.
2. О реализации государственной политики в области условий и охраны труда в Российской Федерации в 2013 г. Мин. труда и соц. защиты РФ. www.rosmintrud.ru/docs/.../15/doklad_TEKSTOVAYA_CHASTY.doc.
3. Годовой отчет Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» за 2013 г. (утв. наблюдательным советом Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» 26.06.2014 г.) // http://www.rosatom.ru/resources/37117a004494c2369041b0e920d36ab1/rosatom_anrep_2013.pdf.
4. Государственная программа РФ «Развитие атомного энергопромышленного комплекса» (утв. Постановлением Правительства РФ от 2.06.2014 г. № 506-12) // <http://government.ru/docs/12959/>.
5. Федеральный закон Российской Федерации № 426-ФЗ от 28 декабря 2013 г. «О специальной оценке условий труда» // <http://www.rg.ru/2013/12/30/ocenka-dok.html>.
6. Сайт Приаргунского производственного горно-химического объединения (ПАО «ППГХО») // <http://www.priargunsky.armz.ru/>.
7. Сайт «Росэнергоатом. Электроэнергетический дивизион Росатома» // <http://www.kolanpp.rosenergoatom.ru/about/press-center/news/3c8b4c80482dfbd49134dd94f9d71864>.
8. Murata M., Miyake T., Inoue Y. et al. Life-style and other characteristics of radiation workers at nuclear facilities in Japan: base-line data of a questionnaire survey // J. Epidemiol. 2002. Vol. 12. № 4. P. 310–319.
9. Zielinski J.M., Shilnikova N.S., Krewski D. Canadian National Dose Registry of radiation workers: overview of research from 1951 through 2007 // Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 2008. Vol. 21. № 4. P. 269–275.

Occupational Incidence of Employees of Enterprises State Corporation «Rosatom»

**V.V.Uiba¹, A.V. Gurev², A.R. Tukov², A.Yu. Bushmanov², M.Yu. Kalinina²,
A.I. Antonenkov², S.A. Afonin³, A.S. Nemkov⁴, N.V. Kapitonova²**

1. FMBA of Russia, Moscow, Russia; 2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: atukov40@mail.ru;
3. Concern «Rosenergoatom», Moscow, Russia; 4. Clinical hospital №50 FMBA of Russia, Moscow, Russia

V.V. Uiba – Head of Federal Medical Biological Agency of Russia, MD, Prof.; A.V. Gurev – senior researcher; A.R. Tukov – head of Lab, PhD in Medical Sciences; A.Yu. Bushmanov – First Deputy General Director, MD, Prof.; M.Yu. Kalinina - Head of the Department of social services policy of State Corporation “Rosatom”; PhD. med. Sciences; A.I. Antonenkov – research engineer; S.A. Afonin – medical representative of Concern «Rosenergoatom»; A.S. Nemkov – Federal State Healthcare Institution Clinical hospital №50 FMBA of Russia; N.V. Kapitonova – senior Researcher

Abstract

Purpose: To analyze the incidence of occupational diseases of employees of factories and organizations in State Corporation «Rosatom».

Material and methods: The study was conducted with the use of primary documents, containing information about the diseases and working conditions in the workplace. The calculation of this indicator is based on the standard and original software.

Results: In 2014 leading position among professional pathologies adhesive capsulitis of the shoulder (26.1 %), a number enthesopathies (13.4 %), lateral and medial epicondylitis (4.2 % and 0.8 % respectively) occupy. Pathologies associated with decrease in hearing (9.2 %). Cancers of the respiratory system, as well as malignant neoplasms unspecified localization (5.9 %). In the structure of occupational diseases employees from 50 to 59 years (36.9 %) is dominated; the lowest level of occupational diseases in the group under 39 years (5.9 %). 68.9 % of employees, registered in 2014, were over the age of 50. For the 2010–2014 long-term dynamics of occupational diseases shows its growth from 1.6 cases per 10,000 employees (2010) to 4.5 cases per 10,000 employees (2014). The negative long-term dynamics (2010–2014) observed for occupational diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (from 0.1 to 2.57 cases per 10,000 employees), vibration disease (from 0.7 to 0.9 cases per 10,000 employees), malignant neoplasms (from 0.2 to 4.2 cases per 100,000 employees).

Conclusion: During 2010–2014 there was an increase of the incidence, mainly due to professional pathology of the musculoskeletal system and connective tissue, cases of vibration disease and malignant neoplasms. The highest morbidity rate of professional diseases was observed in workers of Priargunsky Industrial Mining and Chemical Union. Analysis of the data showed that the greatest number of diseases was revealed at persons in the age range 50–59 years old.

Key words: occupational diseases, industry register, risk factors, the structure of occupational diseases

REFERENCES

1. O sostojanii professional'noj zaboлеваemosti v Rossijskoj Federacii v 2010 godu. Informacionnyj sbornik statisticheskikh i analiticheskikh materialov / Pod red. A.I. Vereshhagina. – M.: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora, 2011, 110 s.
2. O realizacii gosudarstvennoj politiki v oblasti uslovij i ohrany truda v Rossijskoj Federacii v 2013 godu. Min. truda i soc. zashhity RF/ www.rosmintrud.ru/docs/.../15/doklad_TEKSTOVAYA_CHASTY.doc.
3. Godovoj otchet Gosudarstvennoj korporacii po atomnoj jenerгии «Rosatom» za 2013 g. (utv. nabljudatel'nyj sovetom Gosudarstvennoj korporacii po atomnoj jenerгии «Rosatom» 26.06.2014 g.) // http://www.rosatom.ru/resources/37117a004494c2369041b0e920d36ab1/rosatom_anrep_2013.pdf.
4. Gosudarstvennaja programma RF «Razvitie atomnogo jenerGOPromyshlennogo kompleksa» (utv. Postanovleniem Pravitel'stva RF ot 2.06.2014 g. № 506-12) // <http://government.ru/docs/12959/>
5. Federal'nyj zakon Rossijskoj Federacii № 426-FZ ot 28 dekabrja 2013 g. «O special'noj ocenke uslovij truda» // <http://www.rg.ru/2013/12/30/ocenka-dok.html>.
6. Sajt Priargunskogo proizvodstvennogo gorno-himicheskogo ob#edinenija (PAO «PPGHO») // <http://www.priargunsky.armz.ru/>.
7. Sajt «Rosjenergoatom. Jelektroenergeticheskij divizion Rosatoma» // <http://www.kolanpp.rosenergoatom.ru/about/press-center/news/3c8b4c80482dfbd49134dd94f9d71864>.
8. Murata M., Miyake T., Inoue Y. et al. Life-style and other characteristics of radiation workers at nuclear facilities in Japan: base-line data of a questionnaire survey // J. Epidemiol. 2002. Vol. 12. № 4. P. 310–319.
9. Zielinski J.M., Shilnikova N.S., Krewski D. Canadian National Dose Registry of radiation workers: overview of research from 1951 through 2007 // Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 2008. Vol. 21. № 4. P. 269–275.

М.И. Волкова, М.М. Тхакохов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, С.А. Калинин, М.В. Петерс,
О.И. Евсюкова, В.А. Романов, А.Д. Панахов, В.Б. Матвеев

БЕЗОПАСНОСТЬ СПАСИТЕЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ ПОСЛЕ НЕУДАЧИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва. E-mail: muradin86@mail.ru

М.М. Тхакохов – аспирант; М.И. Волкова – вед.н.с., д.м.н., член Рабочей группы по написанию клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов; В.А. Черняев – к.м.н., с.н.с.; К.М. Фигурин – профессор, вед.н.с., д.м.н., член Европейской ассоциации урологов; С.А. Калинин – к.м.н.; М.В. Петерс – к.м.н.; О.И. Евсюкова – аспирант; В.А. Романов – к.м.н., с.н.с.; А.Д. Панахов – к.м.н., с.н.с.; В.Б. Матвеев – член-корр. РАН, профессор, д.м.н., зав. урологическим отд., Член Рабочей группы по написанию клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов.

Реферат

Цель: Доказать безопасность спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Материал и методы: В исследование отобраны ретроспективные данные 130 больных мышечно-инвазивным переходо-клеточным раком мочевого пузыря. В основную группу вошло 66 пациентов, подвергнутых спасительной цистэктомии после лучевой терапии, в группу сравнения – 64 больных, которым была выполнена радикальная цистэктомия без предшествующего лечения. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу, категории cN ($p > 0,05$ для всех). В основной группе чаще диагностировались опухоли, выходящие за пределы стенки мочевого пузыря, гидронефроз; во время спасительных операций реже выполнялась тазовая лимфодиссекция ($p = 0,03$) и производилось ортотопическое замещение мочевого пузыря ($p = 0,027$).

Результаты: Медиана продолжительности операции спасительной цистэктомии составила 310 мин, что значимо не отличалось от 300 мин в группе контроля ($p = 0,711$). Медиана объема кровопотери у больных, оперированных после облучения, оказалась достоверно меньше, чем у пациентов, которым цистэктомия выполнялась без предшествующего лучевого лечения (1329 и 1802 мл соответственно, $p = 0,118$). Частота интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий составила 10,6 %, что не отличалось от 7,8 % в группе контроля ($p = 0,300$). Единственным видом осложнений цистэктомии после лучевой терапии являлось трудно-контролируемое кровотечение в шести (9,1 %) случаях. Частота послеоперационных осложнений составила 42,7 % в основной и 42,2 % – контрольной группах ($p = 0,530$). Периоперационная летальность составила 6,1 %. Операционное время, кровопотеря, частота, структура и степень тяжести осложнений в основной и контрольной группах значимо не отличались ($p > 0,05$ для всех).

Выводы: Спасительная цистэктомия показана больным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с неполным эффектом, рецидивом или непереносимой токсичностью органосохраняющего лечения, включающего лучевую терапию. Десмопластические реакции облученных тканей обуславливают техническую сложность данного вмешательства и ухудшают условия для репарации. Наиболее распространенным интраоперационным осложнением спасительной цистэктомии является кровотечение, в структуре послеоперационных осложнений доминируют инфекции, кишечная непроходимость и осложнения со стороны мочевых анастомозов. Накопление хирургического опыта делает частоту и степень тяжести осложнений спасительной и радикальной цистэктомии сопоставимой, нивелируя повышение операционного риска у ранее облученных пациентов.

Ключевые слова: мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак, спасительная цистэктомия, лучевая терапия, осложнения

Поступила: 13.12. 2016. Принята к публикации: 28.12.2016

Введение

Показаниями к спасительной цистэктомии являются неполный эффект, местный рецидив или непереносимые мочевые нежелательные явления у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, подвергнутых попытке органосохраняющего лечения, основанного на дистанционной лучевой терапии. По мнению многих авторов, постлучевые изменения тканей в зоне хирургического вмешательства обуславливают высокую частоту осложнений спасительной цистэктомии, в том числе, – фатальных. В связи с этим целесообразность выполнения подобных операций нередко оспаривается [2, 6, 10]. Основной целью нашего исследования являлся поиск доказательств безопасности спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря путем сравнительного анализа собственных результатов спасительных цистэктомий после лучевой терапии и радикальных цистэктомий, выполненных без предшествующего лечения.

Материал и методы

В исследование ретроспективно отобраны данные 130 больных переходо-клеточным раком мочевого пузыря, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина с 1981 г. по 2016 г. В основную группу вошло 66 пациентов, подвергнутых спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения. В группу сравнения

включены 64 больных, которым была выполнена радикальная цистэктомия без предшествующего лечения.

Медиана возраста 66 больных основной группы составила $59 \pm 12,1$ (18–73) лет; 25 (37,9 %) пациентов были в возрасте 60 лет и старше. Соотношение мужчин и женщин – 12:1. Все 66 больных основной группы ранее получали органосохраняющее лечение по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (трехмодальная терапия, включавшая резекцию мочевого пузыря и химиолучевую терапию, – 17 (25,8 %), резекция мочевого пузыря с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) – 36 (54,5 %), химиолучевая терапия – 5 (7,6 %) и ДЛТ в монорежиме – 8 (12,1 %)). Резекция мочевого пузыря выполнялась трансуретральным доступом в 25 (37,9 %), открытым доступом – в 28 (42,4 %) случаях; химиотерапия проводилась в 22 (33,3 %) наблюдениях (основанная на цисплатине – 14 (21,2 %)); медиана суммарной очаговой дозы (СОД) ДЛТ равнялась 55 (20–70) Гр.

Клиническими показаниями к спасительной цистэктомии служили: неполный эффект органосохраняющего лечения (26 (39,4 %)), рецидив рака мочевого пузыря (31 (47,0 %)), непереносимая поздняя токсичность органосохраняющего лечения, включавшая гематурию и формирование микроцистиса (9 (13,6 %)). Клетки опухоли в мочевом пузыре обнаружены у 61 (92,4 %), выход опухоли за пределы стенки мочевого пузыря – у 29 (43,9 %), увеличенные тазовые лимфоузлы – у 6 (9,1 %), мелкие метастазы в легких – у 1 (1,5 %)

больного с профузной гематурией. В 48 (72,8 %) из 66 случаев выявлен уретерогидронефроз, 16 (24,2 %) больным до спасительной цистэктомии наложены нефростомы.

Всем 66 (100,0 %) больным основной группы выполнена спасительная цистэктомия. Объем операции включал удаление мочевого пузыря с урахусом, паравезикальной клетчаткой, простатой и семенными пузырьками у мужчин или маткой с придатками и передней стенкой влагалища с уретрой у женщин. В 42 (63,6 %) случаях произведена тазовая лимфодиссекция. С целью отведения мочи выполнялись: операция Бриккера (42 (63,6 %)), операция Штудера (7 (10,6 %)), операция Майнц–Пауч II (2 (3,0 %)), формирование резервуара из изолированного сегмента слепой кишки (1 (1,5 %)) и уретерокутанеостомия (14 (21,2 %)).

В контрольную группу вошли 64 пациента с верифицированным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря cT_{2-4a}N_{0/+}M₀. Медиана возраста – 58±9,7 (33–72) лет. Соотношение мужчин и женщин – 7:1. Выход опухоли за пределы стенки мочевого пузыря выявлен у 20 (31,3 %), увеличенные тазовые лимфоузлы (cN+) – у 6 (9,4 %) пациентов. В 19 (29,7 %) наблюдениях имел место уретерогидронефроз, послуживший причиной для чрескожной пункционной нефростомии в 5 (7,8 %) случаях.

Всем больным контрольной группы выполнена радикальная цистэктомия, подразумевавшая тазовую лимфодиссекцию и моноблочное удаление мочевого пузыря, паравезикальной клетчатки, простаты, а также семенных пузырьков у мужчин или матки с придатками и передней стенки влагалища с уретрой у женщин. Для пластического замещения мочевого пузыря применялись операция Бриккера (48 (75,0 %)) и операция Штудера (16 (25,0 %)).

Основная и контрольная группы пациентов были сопоставимы по возрасту ($p = 0,564$), полу ($p = 0,261$), категории cN (0,866). В основной группе на момент операции чаще диагностировались опухоли, выходящие за пределы стенки мочевого пузыря ($p = 0,010$), гидронефроз ($p < 0,0001$) и показания к нефростомии ($p = 0,005$). В основной группе достоверно реже выполнялась тазовая лимфодиссекция ($p = 0,03$) и производилось ортотопическое замещение мочевого пузыря ($p = 0,027$).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока статистических программ SPSS 16.0 for Windows.

Результаты

Медиана длительности спасительной цистэктомии составила 310 (190–420) мин, что значимо не отличалось от 300 (180–400) мин в группе контроля ($p = 0,711$). Медиана объема кровопотери у больных, оперированных после облучения, оказалась достоверно меньше, чем у пациентов, которым цистэктомия выполнялась без предшествующего лучевого лечения (1329,4 (300–2500) и 1801,6 (200–3100) мл соответственно, $p = 0,118$). Однако это не транслировалось в

снижение частоты интраоперационных гемотрансфузий (7,6 % и 9,3 % соответственно, $p = 0,290$).

Частота интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий составила 10,6 %, что не отличалось от 7,8 % в группе контроля ($p = 0,300$). Единственным видом осложнений цистэктомии после лучевой терапии являлось трудно-контролируемое кровотечение, которое было успешно остановлено путем прошивания в 6 (9,1 %) случаях. Несмотря на попытки хирургической остановки кровотечения из расширенных вен таза, гемотрансфузию и коррекцию гемодинамики, один больной с исходным уровнем гемоглобина 5,1 г/л и низким соматическим статусом, обусловленным рецидивирующим кровотечением из мочевого пузыря, умер на операционном столе от геморагического шока.

Отмечена прямая корреляция частоты интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий с отсутствием лимфодиссекции ($r = 0,298$; $p = 0,015$) и отведением мочи в илеоконduit по Бриккеру ($r = 0,298$; $p = 0,015$).

В анализ частоты и структуры послеоперационных осложнений не включен умерший на столе пациент. Частота послеоперационных осложнений составила 42,7 % (28/65) в основной и 42,2 % (27/64) – контрольной группах ($p = 0,530$). Осложнения 1–2 степени тяжести в основной группе были зарегистрированы у 27,3 % (18/28), 3–5 степени тяжести – у 15,4 % (10/28) больных, что статистически не отличалось от 31,2 % (20/64) и 11,0 % (7/64) в группе контроля соответственно ($p > 0,05$).

Отмечена корреляция частоты осложнений после спасительной цистэктомии с предшествующей трансвезикальной резекцией мочевого пузыря ($r = -0,270$; $p = 0,031$), СОД ДЛТ ($r = 0,347$; $p = 0,006$), отсутствием лимфодиссекции ($r = -0,258$; $p = 0,039$) и отдельной пересадкой мочеточников ($r = -0,425$; $p = 0,001$). Признаков, взаимосвязанных с развитием тяжелых (3–5 степени тяжести) осложнений спасительной цистэктомии, в корреляционном анализе не выявлено.

Хирургические осложнения зарегистрированы у 15 (22,8 %) облученных больных. Повторные операции или эндоскопические манипуляции потребовались 6 (9,3 %) пациентам основной группы. Наиболее распространенным нежелательным явлением была кишечная непроходимость (6 (9,3 %)), разрешившаяся после проведения терапии, направленной на стимуляцию кишечника, у 5 (7,6 %) больных и потребовавшая релапаротомии, разделения спаек и декомпрессии кишечника с помощью назоинтестинального зонда в 1 (1,5 %) наблюдении. У 3 (4,6 %) больных развилось нагноение послеоперационной раны. В 2 (3,1 %) случаях зарегистрирована стриктура, в 1 (1,5 %) – несостоятельность уретероилеоанастомоза. Обоим пациентам со стриктурой мочевого анастомоза выполнена чрескожная пункционная нефростомия, дилатация анастомоза с последующей установкой JJ-стентов, что позволило восстановить адекватный пассаж мочи. Больному с несостоятельностью анастомоза выполнена повторная операция – иссечение анастомоза, неуретероилеоанастомоз. У 1 (1,5 %) больного развился некроз коло-

стомы, флегмона передней брюшной стенки, по поводу чего была произведена экстренная операция – релапаротомия, вскрытие флегмоны передней брюшной стенки, резекция ободочной кишки, трансверзостомия. Несмотря на проведение интенсивной терапии, больной умер от полиорганной недостаточности как исхода тяжелого сепсиса. В 1 (1,5 %) случае развилась эвентрация, послужившая показанием к экстренной операции – ушиванию передней брюшной стенки. У 1 (1,5 %) пациента зарегистрирована длительная лимфоррея, купированная самостоятельно через 3 недели.

Нехирургические осложнения диагностированы после 13 (19,9 %) из 65 спасительных цистэктомий. Наиболее распространенным из них являлся необструктивный пиелонефрит (6 (9,3 %)). У 3 (4,6 %) пациентов зарегистрировано обострение язвенной болезни желудка. У 1 (1,5 %) больного развилась послеоперационная пневмония, у 1 (1,5 %) – илеофemorальный тромбоз, у 1 (1,5 %) – нарушения сердечного ритма, у 1 (1,5 %) – сепсис, по поводу которого проводилась комплексная интенсивная терапия, без эффекта.

В послеоперационном периоде в основной группе умерло 3 (4,6 %) пациента ($p = 0,063$). Причиной летальных исходов являлись полиорганная недостаточность у 2 (3,1 %) и сепсис – у 1 (1,5 %) больного. Отмечена корреляция частоты смертей из-за осложнений спасительной цистэктомии с СОД предшествовавшей ДЛТ ($r = 0,255$; $p = 0,044$) и отсутствием лимфодиссекции ($r = -0,336$; $p = 0,006$).

Частота, структура и степень тяжести послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах значимо не отличались ($p > 0,05$ для всех) (табл. 1).

Дискуссия

Спасительная цистэктомия – операция отчаяния, чаще всего выполняемая при местном рецидиве мышечно-инвазивных уротелиальных опухолей (47,0 %) или персистирующем переходо-клеточном раке мочевого пузыря после попытки органосохраняющего лечения, включавшего облучение (39,4 %); намного

реже данное вмешательство производится больным с полным клиническим эффектом и непереносимой поздней токсичностью лучевой терапии (13,6 %), такой как постоянная гематурия и микроцистис. Спасительная цистэктомия – многоэтапная, технически сложная операция, включающая удаление мочевого пузыря с паравезикальной клетчаткой, простатой и семенными пузырьками у мужчин или маткой, придатками, передней стенкой влагалища и уретрой у женщин, а также последующую деривацию мочи, как правило, – в резервуар, сформированный из кишечного сегмента. Необходимость выполнения тазовой лимфодиссекции после лучевой терапии оспаривается, большей частью, из-за технической сложности ее выполнения. Десмопластическая реакция тканей, подвергнутых лучевому воздействию, приводит к выраженному склерозу и вызывает существенные трудности на резекционном этапе. Постлучевые изменения сосудов микроциркуляторного русла обуславливают нарушения заживления раневой поверхности, а также ухудшают условия для регенерации тканей, использованных для формирования межкишечных и мочеточниково-кишечных анастомозов. Кроме того, склероз паравезикальной клетчатки и нижних третей мочеточников приводят к нарушению оттока мочи, хронической мочевиной инфекции и ухудшению почечной функции еще до операции. Предшествующая химиотерапия снижает резервы костного мозга у кандидатов для спасительной цистэктомии. Все вышеперечисленное обуславливает высокий риск периоперационных осложнений, о чем свидетельствует мнение большинства хирургов, располагающих опытом подобных операций [2, 6, 8, 10]. Тем не менее, накопление хирургического опыта позволяет добиться приемлемых непосредственных результатов спасительной цистэктомии, сравнимых с радикальной цистэктомией.

В нашей серии наблюдений медиана операционного времени у больных, подвергнутых спасительной цистэктомии, составила 310 мин, медиана кровопотери – 1329,4 мл, частота гемотрансфузий – 7,6 %. Эти

Таблица 1

Операционные осложнения в основной и контрольной группах

Осложнение	Спасительная цистэктомия (n = 65) *		Радикальная цистэктомия (n = 64)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Всего	28	42,7	27	42,2	0,530
Хирургические	15	22,8	12	18,7	0,325
Некроз колостомы	1	1,5	—	—	—
Кровотечение	0	0,0	2	3,1	0,245
Эвентрация	1	1,5	1	1,6	0,176
Стеноз мочеточникового анастомоза	2	3,1	0	0,0	0,283
Несостоятельность мочеточникового анастомоза	1	1,5	0	0,0	0,138
Спаечная кишечная непроходимость	1	1,5	5	7,8	0,080
Динамическая кишечная непроходимость	5	7,6	3	4,7	0,372
Длительная лимфоррея	1	1,5	0	0,0	0,385
Нагноение раны	3	4,6	1	1,6	0,568
Нехирургические	13	19,9	15	23,5	0,125
Илеофemorальный тромбоз	1	1,5	0	0,0	0,387
Нарушения сердечного ритма	1	1,5	0	0,0	0,364
Пиелонефрит	6	9,3	12	18,8	0,070
Пневмония	1	1,5	3	4,7	0,111
Острая язва желудка	3	4,6	0	0,0	0,124
Сепсис	1	1,5	0	0,0	0,314
Экстренная операция	6	9,3	6	9,4	0,162
Смерть	3	4,6	0	0,0	0,063

Примечание: * – из анализа исключен один пациент в силу обстоятельств

показатели не отличались от результатов радикальных цистэктомий в группе контроля. Сходные данные были получены хирургами Massachusetts General Hospital: медиана длительности 91 спасительной цистэктомии составила 420 минут, медиана кровопотери – 1250 мл [8]. Так же, как и мы, Ahlering T. (1992) не выявил существенных различий операционного времени, объема кровопотери и частоты гемотрансфузий между большими, подвергнутыми цистэктомии с и без предшествующей лучевой терапии [1]

В ранних сериях наблюдений регистрировались непременно высокие показатели частоты нежелательных явлений (до 66 %) и летальности (до 33 %), ассоциированных с хирургическим лечением после неудачи лучевой терапии [2, 6, 10]. Тем не менее, в дальнейшем частота осложнений снизилась, приближаясь к результатам цистэктомий у необлученных пациентов [1, 4]. Мы зарегистрировали интраоперационные осложнения у 10,6 % наших больных. Единственным видом осложнений цистэктомии после лучевой терапии являлось трудно-контролируемое кровотечение. Надо отметить, что выполнение лимфодиссекции, позволяющей визуализировать подвздошные сосуды и их ветви, коррелировало с меньшей частотой осложнений во время операции. Существенных различий частоты интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий по сравнению с группой контроля в нашей серии не выявлено, что свидетельствует об адекватности применяемой нами хирургической техники, адаптированной к постлучевым изменениям тканей таза.

По нашим данным, частота послеоперационных осложнений спасительной цистэктомии сопоставима с данным показателем после радикальных операций у необлученных пациентов (42,7 % и 42,2 % соответственно, $p > 0,05$). Наши результаты укладываются в диапазон колебаний частоты осложнений спасительных цистэктомий, опубликованной другими авторами (28–77 %) [1–10, 12]. В нашем исследовании частота тяжелых (3–5 степени) осложнений не различалась между группами ранее облученных больных и пациентов, не получавших лечения до операции (15,4 % и 11,0 % соответственно, $p > 0,05$). Это также перекликается с литературными данными, согласно которым тяжелые осложнения регистрируются после 13–32 % спасительных цистэктомий [1–10, 12]. Послеоперационная летальность в нашей серии достигла 4,6 %, что сопоставимо с 2,2–8,1 % в публикациях других авторов [1–10, 12].

Мы отметили корреляцию частоты осложнений после спасительной цистэктомии с предшествующей трансвезикальной резекцией мочевого пузыря, СОД ДЛТ, отсутствием лимфодиссекции и раздельной пересадкой мочеточников. Возможными объяснениями отмеченных взаимосвязей могут служить следующие предположения. Предшествующие открытые операции на мочевом пузыре и высокие дозы облучения вызывают склероз паравезикальной клетчатки, что затрудняет выделение мочевого пузыря и повышает травматичность вмешательства. Отсутствие лимфодиссекции не дает четко визуализировать подвздошные сосуды и их ветви, повышая риск их травматизации. Раздельная пересадка мочеточников в условиях

постлучевых изменений приводящего сегмента кишки может увеличить риск осложнений со стороны мочевых анастомозов. В наиболее крупной из опубликованных серии наблюдений Eisenberg M. (2010) факторами риска осложненного течения послеоперационного периода являлись возраст старше 65 лет и высокий операционный риск по шкале ASA [7]. Существенные различия прогностических факторов в нашем исследовании и работе Eisenberg M. (2010), скорее всего, объясняются разницей характеристик пациентов, вошедших в эти серии наблюдений.

В структуре осложнений, выполненных нами спасительных цистэктомий доминировали инфекция (16,9 %) (преимущественно – мочевого (9,3 %) и раневая (4,6 %)), гастроинтестинальные нежелательные явления (15,2 %) (в большинстве случаев представленные динамической кишечной непроходимостью (7,6 %)) и осложнения со стороны мочевых анастомозов (4,6 %). Сходную структуру осложнений приводит Eswara J. (2012), чаще всего регистрировавший гастроинтестинальные (43 %), гематологические (17 %), мочевые (11 %), кардиоваскулярные (8 %) и легочные (7 %) нежелательные явления после 91 спасительной цистэктомии. Наиболее распространенными тяжелыми осложнениями в серии наблюдений автора являлись нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (6 %), мочевых органов (5 %) и легких (2 %) [8]. В 3 крупных исследованиях, включивших 179 больных, в качестве основных тяжелых осложнений спасительной цистэктомии упомянуты раневые осложнения (инфекция – 14 %, расхождение краев раны – 8 %), дефекты уретероилеоанастомозов (6 %) и тромбоэмболия легочной артерии (3 %) [4, 11, 13]. Тяжелые осложнения спасительных цистэктомий в нашей серии наблюдений чаще всего включали инфекцию (6,2 %) и осложнения со стороны мочевых анастомозов (4,6 %). Сходная структура осложнений спасительных цистэктомий, приведенная в публикациях разных авторов, свидетельствует о необходимости раннего начала тщательно продуманной терапии, направленной на предотвращение или скорейшую ликвидацию развития перечисленных нежелательных явлений.

Заключение

Спасительная цистэктомия показана больным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с неполным эффектом, рецидивом или непереносимой токсичностью органосохраняющего лечения, включающего лучевую терапию. Десмопластические реакции облученных тканей обуславливают техническую сложность данного вмешательства и ухудшают условия для репарации. Наиболее распространенным интраоперационным осложнением спасительной цистэктомии является кровотечение, в структуре послеоперационных осложнений доминируют инфекции, кишечная непроходимость и осложнения со стороны мочевых анастомозов. Накопление хирургического опыта делает частоту и степень тяжести осложнений спасительной и радикальной цистэктомии сопоставимой, нивелируя повышение операционного риска у ранее облученных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ahlering T.E., Lieskovsky G., Skinner D.G. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic adenocarcinoma // *J. Urol.* 1992. Vol. 147. № 3. Pt. 2. P. 900–902.
- Blandy J.P., England H.R., Evans S.J. et al. T3 Bladder Cancer – The Case for Salvage Cystectomy // *Brit. J. Urol.* 1980. Vol. 52. P. 506–512.
- Bochner B.H., Figueroa A.J., Skinner E.C. et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure // *J. Urol.* 1998. Vol. 160. № 1. P. 29–33.
- Crawford E.D., Skinner D.G. Salvage cystectomy after irradiation failure // *J. Urol.* 1980. Vol. 123. № 1. P. 32–34.
- Gschwend J.E., May F., Paiss T. High-dose pelvic irradiation followed by ileal neobladder urinary diversion: complications and long-term results // *Br. J. Urol.* 1996. Vol. 77. Issue 5. P. 680–683.
- Edsmyr R., Moberger G., Wadstrom L. Carcinoma of the bladder: cystectomy after supervoltage therapy // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1971. Vol. 5. P. 215–221.
- Manuel S., S. et al. Early Complications of Cystectomy After High Dose Pelvic Radiation // *J. Urol.* 2010. Vol. 184. Issue 6. P. 2264–2269.
- Eswara J.R., Efstathiou J.A., Heney N.M. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer // *J. Urol.* 2012. Vol. 187. № 2. P. 463–468.
- Nieuwenhuijzen J., Horenblas S., Meinhardt W. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer // *Br. J. U. Int.* 2004. Vol. 94. Issue 6. P. 793–797.
- Lund F. Cystectomy Following Full Course Irradiation // *Bladder Tumors and other Topics // Urological Oncol.*, 1980 Vol. 1. P. 287–289. (Ettore Majorana International Science).
- Smith J.A. and Whitmore W.F. Regional lymph node metastases from bladder cancer // *J. Urol.* 1981. Vol. 126. P. 591–593.
- Srikishen N., Abreu A., Aghazadeh M. Robotic salvage cystectomy is safe: multi-institutional perioperative outcomes // *AUA. 2015 / Abstract: PD31–04.*
- Swanson D.A., von Eschenbach A.C., Bracken R. et al. Salvage cystectomy for bladder carcinoma // *Cancer.* 1981. Vol. 47. № 1. P. 2275–227.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2017. Vol. 62. № 1

Radiation Epidemiology

DOI 10.12737/25057

Safety of Salvage Cystectomy after the Failure of Organ Preserving Treatment in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer

M.I. Volkova, M.M. Tkhakokhov, V.A. Cherniaev, K.M. Figurin, S.A. Kalinin, M.V. Peters, O.I. Evsukova, V.A. Romanov, A.D. Panakhov, V.B. Matveev

«N.N. Blokhin RCRC» Russian Ministry of Health, Moscow City

M.M. Tkhakokhov – graduate student; M.I. Volkova – leading researcher, MD, member of the Working Group for writing clinical guidelines of the European Association of Urology; V.A. Cherniaev – PhD, Senior Researcher; K.M. Figurin – Professor MD, leading researcher, member of the European Association of Urology; S.A. Kalinin – PhD, Associate Professor; M.V. Peters – PhD; O.I. Evsukova – graduate student; V.A. Romanov – PhD, Senior Researcher, member of the European Association of Urology; A.D. Panakhov – PhD, Senior Researcher; V.B. Matveev – Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Head of the Urology Department, member of the Working Group for writing clinical guidelines of the European Association of Urology

Abstract

Purpose: To prove the safety of the salvage cystectomy after organ preserving treatment in patients with muscle invasive bladder cancer.

Material and methods: In the research retrospective data of 130 patients with muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder were selected. In the main group 66 patients undergoing of the salvage cystectomy after radiotherapy were included, in the control group – 64 patients who underwent of radical cystectomy without prior treatment. The main and control groups were matched by age, gender, category with cN ($p > 0.05$ for all). In the main group tumors which were beyond the bladder wall, hydronephrosis were more frequently diagnosed; during the salvage operations pelvic lymph node dissection rarely performed ($p = 0.03$) and orthotopic bladder substitution was made ($p = 0.027$).

Results: The median of duration of the salvage cystectomy was 310 min, which was not significantly different from 300 minutes in the control group ($p = 0.711$). The median of amount of bleeding of the patients undergoing surgery after irradiation, was not significantly lower than that the patients who had cystectomy which performed without prior radiation therapy (1329 and 1802 ml respectively, $p = 0.118$). The frequency of intraoperative complications of saving cystectomy was 10.6 %, which did not differ from 7.8 % in the control group ($p = 0.300$). Only one kind of complication of cystectomy after radiation therapy was difficult to control the bleeding in 6 cases (9.1 %). The frequency of postoperative complications – 42.7 % in the main and control group 42.2 % ($p = 0.530$). The perioperative mortality was equal to 6.1 %. The operating time, blood loss, frequency, structure and severity of complications did not differ significantly in the main and control groups ($p > 0.05$ for all).

Conclusion: The salvage cystectomy is indicated to a sick muscle-invasive bladder cancer with an incomplete effect, relapse or intolerable toxicity, organ-preserving treatment, including radiation therapy. Desmoplastic reactions of the irradiated tissue cause the technical complexity of the interference and worsen the conditions for reparation. The most common intraoperative complication of salvage cystectomy is bleeding, in the structure of postoperative complications infections, intestinal obstruction and complications of the urinary anastomoses dominate. The accumulation of surgical experience make the frequency and severity complications of the salvage radical cystectomy comparable, offsetting an increase of operational risk in previously irradiated patients.

Key words: bladder, muscle invasive cancer, salvage cystectomy, radiotherapy, complications

REFERENCES

- Ahlering T.E., Lieskovsky G., Skinner D.G. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic adenocarcinoma // *J. Urol.* 1992. Vol. 147. № 3. Pt. 2. P. 900–902.
- Blandy J.P., England H.R., Evans S.J. et al. T3 Bladder Cancer – The Case for Salvage Cystectomy // *Brit. J. Urol.* 1980. Vol. 52. P. 506–512.
- Bochner B.H., Figueroa A.J., Skinner E.C. et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure // *J. Urol.* 1998. Vol. 160. № 1. P. 29–33.
- Crawford E.D., Skinner D.G. Salvage cystectomy after irradiation failure // *J. Urol.* 1980. Vol. 123. № 1. P. 32–34.
- Gschwend J.E., May F., Paiss T. High-dose pelvic irradiation followed by ileal neobladder urinary diversion: complications and long-term results // *Br. J. Urol.* 1996. Vol. 77. Issue 5. P. 680–683.
- Edsmyr R., Moberger G., Wadstrom L. Carcinoma of the bladder: cystectomy after supervoltage therapy // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1971. Vol. 5. P. 215–221.
- Manuel S., S. et al. Early Complications of Cystectomy After High Dose Pelvic Radiation // *J. Urol.* 2010. Vol. 184. Issue 6. P. 2264–2269.
- Eswara J.R., Efstathiou J.A., Heney N.M. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer // *J. Urol.* 2012. Vol. 187. № 2. P. 463–468.
- Nieuwenhuijzen J., Horenblas S., Meinhardt W. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer // *Br. J. U. Int.* 2004. Vol. 94. Issue 6. P. 793–797.
- Lund F. Cystectomy Following Full Course Irradiation // *Bladder Tumors and other Topics // Urological Oncol.*, 1980 Vol. 1. P. 287–289. (Ettore Majorana International Science).
- Smith J.A. and Whitmore W.F. Regional lymph node metastases from bladder cancer // *J. Urol.* 1981. Vol. 126. P. 591–593.
- Srikishen N., Abreu A., Aghazadeh M. Robotic salvage cystectomy is safe: multi-institutional perioperative outcomes // *AUA. 2015 / Abstract: PD31–04.*
- Swanson D.A., von Eschenbach A.C., Bracken R. et al. Salvage cystectomy for bladder carcinoma // *Cancer.* 1981. Vol. 47. № 1. P. 2275–227.

Ю.В. Лысак¹, М.О. Гончаров², Б.Я. Наркевич^{2,3}, С.В. Ширяев²**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МОНТЕ-КАРЛО ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ**

1. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва; 2. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва; 3. Институт медицинской физики и инженерии, Москва. E-mail: narvik@yandex.ru

Ю.В. Лысак – аспирант МИФИ; М.О. Гончаров – врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики РОНЦ им. Н.Н.Блохина; Б.Я. Наркевич – вед.н.с. лаборатории радиоизотопной диагностики РОНЦ им. Н.Н.Блохина, д.т.н., профессор; С.В. Ширяев – зав. лабораторией радиоизотопной диагностики РОНЦ им. Н.Н.Блохина, д.м.н., профессор

Реферат

Цель: Разработка и клиническая апробация методики дозиметрического планирования радионуклидной терапии на основе Монте-Карло-моделирования процесса переноса излучения.

Материал и методы: Предложена методика определения в абсолютных единицах активности радиофармпрепарата, накопленного в опухолевом очаге. Методика основана на сцинтиграфии шприца с содержащейся в нем диагностической активностью радиофармпрепарата, двухпроекционной сцинтиграфии пациента после инъекции этого радиофармпрепарата и определении накопления радиофармпрепарата при введении рассчитанной методом Монте-Карло поправки на поглощение и рассеяние излучения в теле пациента и в коллиматоре гамма-камеры. Была использована программа MCNP Монте-Карло-моделирования. Методика была апробирована при исследовании с инъекцией 30 МБк ¹²³I-MIBG ребенку с нейробластомой.

Результаты: Уровень накопления радиофармпрепарата в опухоли надпочечника составил 0,78 МБк, т.е. 2,6 % от введенной активности. Это соответствует литературным данным (в среднем около 2,4 %) для сцинтиграфических исследований детей с нейробластомами. При использовании известной методики расчета по аналитической формуле без введения поправки на поглощение и рассеяние излучения был получен результат 1,02 МБк, т.е. завышение составило 31 %.

Выводы: Введение рассчитанной методом Монте-Карло поправки на поглощение и рассеяние излучения при проведении сцинтиграфии пациента позволяет повысить точность дозиметрического планирования радионуклидной терапии.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, дозиметрическое планирование, опухолевые очаги, накопление радиофармпрепарата, определение активности, метод Монте-Карло

Поступила: 13.10.2016. Принята к публикации: 29.12.2016

Введение

Потребность в оценке ожидаемого терапевтического эффекта контроля над опухолью при дозиметрическом планировании радионуклидной терапии (РНТ) диктует необходимость повышения точности определения поглощенных доз в опухолевых очагах. Однако применение в РНТ источников внутреннего облучения в виде терапевтических радиофармпрепаратов (РФП) накладывает особый отпечаток на методики осуществления дозиметрического контроля поглощенных доз. Кроме того, значительная вариабельность показателей накопления РФП в патологических очагах и в нормальных тканях организма пациента, связанная с индивидуальными особенностями кинетики и динамики РФП, является неоспоримым доказательством необходимости проведения как индивидуального дозиметрического планирования процедуры РНТ, так и контроля очаговых доз после проведения курса РНТ. Обе эти задачи требуют обязательного определения абсолютной величины накопленной активности РФП в патологических очагах [1, 2].

Хотя влияние на биологические эффекты в тканях оказывает множество факторов, к которым, в частности, относится мощность поглощенной дозы, отсутствие гомогенности накопления РФП в тканях, наличие предшествующего химиотерапевтического и лучевого лечения и т.д., остается очевидной необходимостью достижения достаточной точности каждого шага при оценке накопленной активности РФП с последующим расчетом поглощенной дозы. В отличие от лучевой терапии закрытыми источниками излучения, вследствие значительной вариабельности биокинетических механизмов накопления, распределения и выведения РФП из организма, определение значения поглощенной дозы в области интереса по порядку величины при РНТ является достаточно хорошим ре-

зультатом, а оценка с погрешностью до десятков процентов – максимально достижимым результатом на современном этапе развития РНТ [3].

Величина поглощенной дозы в области интереса напрямую зависит от значения активности РФП, накопленного в очаге. Выбор методики ее измерения зависит от различных обстоятельств, однако получение планарных изображений патологического участка с опухолевым очагом при помощи гамма-камеры на протяжении длительного времени и до настоящего момента является наиболее удобным и простым методом количественной оценки активности РФП, накопленной в зоне интереса в организме больного в различные моменты времени. Относительная простота процедуры измерений, приемлемая стоимость и сравнительно небольшие временные затраты на проведение исследования обеспечили гамма-камере репутацию «рабочей лошади» для процедуры дозиметрического планирования в отделениях радионуклидной терапии.

Необходимо отметить, что для достижения требуемого уровня точности оценки активности по полученным сцинтиграфическим изображениям должен быть принят во внимание целый ряд факторов. В частности, необходимо внесение поправки на поглощение и рассеяние излучения в теле пациента и элементах системы гамма-камеры, на зависимость функции отклика детектора от расстояния до патологического очага, а также на эффект прохождения фотонов через стенки септы коллиматора [4].

Точность оконтуривания области интереса зависит от пространственного разрешения планарных изображений, которое, в свою очередь, зависит от характеристик сцинтиллятора и конфигурации коллиматора гамма-камеры. Параметры конструкции коллиматора также играют важную роль в определении геометрической чувствительности системы. Наиболее часто в

клинической практике используются плоскопараллельные коллиматоры, обеспечивающие наименьшее геометрическое искажение получаемой информации по сравнению с другими типами коллиматоров (конвергентными, дивергентными и пинхольными) и демонстрирующие относительную независимость чувствительности системы получения изображения от расстояния источник – коллиматор. Благодаря этому определение калибровочного фактора становится достаточно простой процедурой для выбранной конфигурации коллиматора.

Однако при измерении накопленной активности РФП в теле пациента нельзя оставлять без внимания процессы поглощения и рассеяния излучения на пути источник – коллиматор, поэтому значение калибровочного фактора (обозначим его через K) становится индивидуальной для каждого пациента величиной, а внесение указанной поправки – строго необходимым.

Наиболее широко используемым методом *in vivo* оценки измеряемой величины активности в зоне интереса, а также коррекции поглощения излучения в теле пациента в планарной сцинтиграфии стало получение двух сопряженных взаимно противоположных снимков тела пациента [3]. Подобная методика обеспечивает достаточную точность оценки измерений для геометрически хорошо разделенных источников активности при незначительном уровне накопления РФП в окружающих тканях. Основным преимуществом данного метода является отсутствие необходимости получения информации о глубине залегания области интереса в организме пациента, что значительно облегчает процедуру получения искомым данных.

Данная методика предполагает получение двух противоположащих, обычно передне-заднего и задне-переднего, планарных изображений всего тела пациента или выбранной области интереса. Для точечного источника, расположенного на глубине d в среде с коэффициентом поглощения излучения μ скорость счета импульсов гамма-камеры, полученных на переднем C_A и заднем C_P изображениях, соответственно описываются формулами:

$$C_A = C_0 e^{-\mu d} \quad (1)$$

и

$$C_P = C_0 e^{-\mu(L-d)}, \quad (2)$$

где L – значение передне-заднего размера пациента в области интереса, C_0 – скорость счета импульсов детектора в отсутствии поглощения излучения в тканях организма больного при расположении головки детектора непосредственно над телом пациента и при ее повороте на 180° . Рассчитанное следующим образом геометрическое среднее

$$\sqrt{C_A \cdot C_P} = \sqrt{C_0^2 \cdot e^{-\mu L}} \quad (3)$$

оказывается независимым от глубины залегания области интереса. Таким образом, величина накопленной активности в абсолютных единицах с учетом чувствительности системы, измеренной в воздухе, равна:

$$A = \frac{C_0}{K} = \frac{\sqrt{C_A \cdot C_P}}{K \cdot e^{-\mu \frac{L}{2}}}, \quad (4)$$

где K – калибровочный фактор.

Используемый в данной методике коэффициент поглощения μ является взвешенной суммой коэффициентов поглощения всех тканей организма вдоль направления проекции изображения. Измерение этой величины предполагает использование отдельного источника внешнего излучения, расположенного по противоположную сторону от тела пациента, и гамма-камеры, с помощью которой формируются планарные изображения с наличием пациента между источником излучения и камерой и без него.

Здесь необходимо отметить, что оценка величины накопленной активности A в очаге на основании выражения (4) применима только для случаев, когда область накопления РФП может быть аппроксимирована точечным источником излучения, в противном же случае для протяженного источника должна применяться следующая формула, в которой принята во внимание толщина патологического очага [5]:

$$A = \frac{C_0}{K} = \frac{\sqrt{C_A \cdot C_P}}{K \cdot e^{-\mu \frac{l}{2}} \cdot \frac{\sinh(\mu \cdot l/2)}{\mu \cdot l/2}}, \quad (5)$$

где l – толщина тканей очага в теле пациента.

Дальнейшее уточнение расчетов накопленной в области интереса активности РФП при помощи данного метода требуют внесения поправок на рассеяние излучения на пути источник – детектор, что предполагает проведение дополнительных измерений и вычислений.

Однако применение данной методики в клинической практике приводит к возникновению погрешностей в определении величины накопленной активности, связанных с некоторыми факторами:

- значительному упрощению математического описания процесса переноса излучения на пути источник – детектор, которое может привести к недооценке или завышению факторов поглощения и рассеяния излучения;
- использование данной методики ограничено случаями расположенных друг от друга на значительном геометрическом расстоянии очагов накопления РФП, что в клинической практике является скорее исключением, чем правилом;
- отсутствие оценки вклада от прохождения фотонов через стенки септы коллиматора в пределах выбранного энергетического окна.

Кроме того, применение данной методики предполагает проведение дополнительных дозиметрических измерений, требуемых для корректной оценки факторов поглощения и рассеяния, а также обуславливает дополнительное облучение пациента внешним источником излучения для оценки эффективного показателя ослабления в области интереса.

Наличие перечисленных факторов, усложняющих процедуру точной оценки величины накопленной активности РФП в патологическом очаге, дает основание для поиска альтернативной методики контроля очаговых доз в радионуклидной терапии. Заслуженно набирающая популярность методика моделирования переноса излучения методом Монте-Карло в РНТ позволяет говорить о возможности существенного повышения точности оценки активности в теле пациента [6].

Одним из универсальных программных кодов для решения подобных задач является MCNP-4C2, который позволяет производить расчет методом Монте-Карло переноса излучения широкого спектра энергий для различного вида геометрий облучения и взаимодействующих частиц (нейтроны, фотоны и электроны). В программе MCNP содержится обширная библиотека сечений взаимодействия всех указанных излучений с веществом.

Пользователи этого программного обеспечения подготавливают так называемый «входной файл» (input file), содержащий всю необходимую информацию для осуществления расчетов. Файл включает в себя:

- описание источника – тип ионизирующего излучения, энергетический спектр, геометрию источника и т.д.;
- описание мишени – материальный состав, геометрию, расположение относительно источника излучения и т.д.;
- характеристику поглощающих и рассеивающих свойств среды, находящейся между источником и мишенью;
- тип получаемой в ходе расчета оценки (например, ток частиц через выбранную поверхность, флюенс частиц, переданная энергия и др.);
- методы уменьшения погрешностей оценки и увеличения эффективности расчета.

Расчет дозы в органе предполагает наличие во входном файле программы точного описания геометрии расположения органа и информации о химическом составе тканей организма. Подобный набор данных представляет собой цифровой фантом тела человека – математическое описание тела человека, содержащее всю необходимую информацию о нем. Антропоморфные модели тела человека применяются для расчета доз внутреннего облучения в течение последних 30 лет, на протяжении которых описание отдельных структур организма претерпело изменения на пути к наиболее реалистичному представлению.

Современные аналитические модели тела человека были представлены в публикациях Национальной лаборатории Окриджа (ORNL, США) [6, 7], в которых описания всех органов тела человека представлены в виде аналитических уравнений для различных трехмерных геометрических тел.

ORNL-фантом состоит из трех частей: 1) туловище и руки, представленные эллиптическими цилиндрами; 2) ноги и ступни в виде двух усеченных круговых конусов; 3) голова и шея – круговой цилиндр, на котором расположен еще один эллиптический цилиндр, наполовину покрывающий расположенный в нем эллипсоид. Два эллипсоидами представлены женские молочные железы, находящиеся в непосредственном контакте с туловищем (фантом тела женщины). Кроме того, описание фантома содержит необходимую для расчета поглощенных доз информацию о химическом составе и плотностях тканей различных органов, представленную для трех типов тканей – легочной, мышечной и костной.

ORNL-фантом имеет 7 модификаций. Это фантомы: взрослого мужчины, взрослой женщины, ребенка

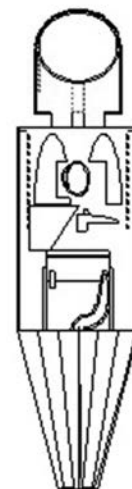


Рис. 1. ORNL-фантом новорожденного ребенка

15 лет, ребенка 10 лет, ребенка 5 лет, ребенка 1 года и новорожденного (рис.1). Все фантомы представлены гермафродитами за исключением фантомов взрослых мужчины и женщины. Фантом ребенка 15 лет имеет дополнительные частями эллипсоидов, находящихся в непосредственном контакте с туловищем и представляющих собой молочные железы [7].

Современные фантомы смоделированы на основании рекомендаций из Публикации 89 МКРЗ [8], содержащих детальную информацию о различных анатомических и физиологических характеристиках тела референсного человека в зависимости от его возраста и пола. Необходимые для дозиметрических задач числовые параметры организма человека представлены в виде таблиц, содержащих полную информацию о массах органов, их объемах, а также об изменении этих величин в процессе роста ребенка и их зависимости от пола индивида. Кроме того, необходимой информацией для расчетов дозиметрических задач методом Монте-Карло является элементный состав тканей организма, представленный в публикации комбинацией 13 элементов: Ca, C, Cl, H, I, Fe, Mg, N, O, K, Na, S и P. Основанием для формирования эталонных значений, содержащихся в публикации, стали данные об анатомических и физиологических особенностях западных европейцев и североамериканцев, как наиболее тщательно изученной группы населения.

Цель данной работы – клиническая апробация методики оценки накопленной активности РФП в области интереса на основе сцинтиграфических данных конкретного пациента и расчета переноса излучения методом Монте-Карло, а также сравнение результатов расчета с доступными литературными данными.

Материал и методы

Клинический случай: Пациентка К., 2015 г.р., возраст 3 месяца, поступила в РОНЦ им. Н.Н.Блохина в январе 2016 г. Была направлена для проведения радиоизотопного диагностического исследования в связи с подтвердившимся после УЗИ брюшной полости

наличием объемного образования в забрюшинном пространстве справа. 28 января 2016 г. ребенку было внутривенно введено 30 МБк ¹²³I-MIBG. Спустя сутки было произведено скintiграфическое исследование всего тела пациентки на ОФЭКТ/КТ-сканере Symbia T2 (Siemens) в стандартном режиме измерений.

Для оценки величины накопленной активности РФП в области определяемого опухолевого очага был проведен ряд процедур, требуемых в рамках ранее предложенной авторами методики [9]:

1. На гамма-камере было получено скintiграфическое изображение шприца с известной величиной активности РФП в нем $A_0 = 30$ МБк, содержимое которого впоследствии было введено пациентке К. Расстояние источник – коллиматор определялось конструкцией гамма-камеры и составляло 3 см. Путем оконтуривания области интереса на полученном планарном изображении была произведена оценка скорости счета импульсов детектора N_0 в выделенной зоне изображения шприца.
2. Спустя сутки после внутривенного введения в организм препарата активностью A_0 было проведено скintiграфическое исследование всего тела пациентки К., и по полученным изображениям были оценены скорость счета импульсов детектора N_{tum} в зоне расположения опухолевого очага и величина тканевого фона N_{bg} в окружающих тканях.
3. Оценивалась величина накопленной активности в патологическом очаге по следующей формуле:

$$A = A_0 \frac{N_{tum} - N_{bg}}{N_0} \cdot \frac{1}{p}, \quad (6)$$

где p – соответствующий коэффициент, рассчитанный методом Монте-Карло для данного клинического случая с учетом геометрических размеров тела пациентки и схемы получения скintiграфических изображений, идентичной условиям измерения активности в шприце и активности в организме пациентки.

Данный коэффициент включает в себя совокупность поправок на поглощение и рассеяние излучения в биологических тканях пациента, в воздушном зазоре между поверхностью тела пациента и коллиматором гамма-камеры, а также в самом коллиматоре системы с учетом прохождения фотонов с энергией 159 кэВ через стенки септы коллиматора.

Наличие информации о величине накопленной в патологическом очаге активности РФП как процента от введенной активности дает возможность при помощи программы MCNP рассчитывать имеющее клиническую ценность значение поглощенной дозы в опухолевом очаге при помощи одного из имеющихся функционалов программы, позволяющего оценивать поглощенную дозу в очаге любой формы.

Для расчета данного коэффициента в программе MCNP были сформированы:

- Цифровой фантом тела новорожденного [7], параметры которого соответствуют размерам тела пациентки К. с расположенным на глубине 5 см патологическим очагом размерами 4,8×4,6×4,6 см. Соответствие размеров фантома и тела пациентки было установлено по результатам рентгеновской КТ

всего тела. Большое значение для сокращения продолжительности расчетов имеет адекватный выбор системы координат фантома. Начало системы координат было помещено в центр нижней плоскости туловища, ось z направлена вертикально вверх, ось y – горизонтально в направлении спины фантома, ось x – горизонтально слева направо. Внешние контуры органов были представлены в виде плоскостей, сфер, цилиндров, конусов, эллипсоидов, эллиптических цилиндров, торов и комбинаций этих геометрических тел, полученных в результате применения операторов Булевой алгебры. Все уравнения и неравенства, описывающие органы и поверхности фантома, вместе с соответствующей информацией об элементном составе, объемах и массах, были помещены во входной файл программы MCNP.

- Система получения скintiграфического изображения, включающая гамма-камеру, детектор которой содержит кристалл NaI(Tl) и плоскопараллельный коллиматор, стенки отверстий гексагональной формы которого выполнены из вольфрама, а количество отверстий, их протяженность и поперечные геометрические характеристики были выбраны в соответствии с видом и энергетическим распределением излучения ¹²³I. Параметры коллиматоров гамма-камеры, использованные для моделирования задачи в программе MCNP, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Параметры коллиматора, использованного в данном исследовании

Форма отверстия	Гексагональная
Количество отверстий (×1000)	14
Длина отверстия, мм	40,64
Толщина перегородки, мм	1,14
Диаметр отверстия, мм	2,94

Для расчета поправки p , входящей в формулу (6), было сделано предположение, что как шприц, так и модель опухолевого очага в фантоме содержат одну и ту же активность A_0 . Тогда искомая величина p , включающая в себя поправки на поглощение и рассеяние излучения на всем пути источник – детектор в моделируемом эксперименте, определяется из соотношения:

$$p = \frac{N_{amp}^{MC}}{N_{tum}^{MC}}. \quad (7)$$

В данном случае N_{amp}^{MC} – скорость счета импульсов гамма-камеры при моделировании методом Монте-Карло процесса получения планарных изображений шприца с активностью A_0 ; N_{tum}^{MC} – скорость счета импульсов при моделируемом методом Монте-Карло скintiграфическом исследовании фантома человека с соответствующей величиной патологического очага и его глубиной залегания.

Моделирование процессов переноса излучения используемого в терапевтических целях радионуклида на пути патологический очаг – детектор при помощи метода Монте-Карло в программе MCNP позволяет учитывать в расчетах результаты всех физических взаимодействий, происходящих во всех элементах системы получения скintiграфических изображений: фотоэффекта, комптон-эффекта, когерентного рассе-

яния, а также процессов, связанных с образованием вторичных электронов [10]. Пороговое значение энергии отсечки для фотонов и электронов в данной задаче составило 5 кэВ. Энергетическое окно гамма-камеры было выбрано на уровне 20 % отклонения от наиболее вероятной энергии спектра ^{123}I ($E_0=159$ кэВ) и соответствовало настройкам гамма-камеры при проведении исследования. Продолжительность расчетов составила 20 мин на стандартном 2-ядерном ноутбуке.

Результаты и обсуждение

Расчет поправочного коэффициента p по описанной выше методике был проведен на основе скинтиграфических данных пациентки К., представленных на рис. 2. На планарном изображении отчетливо визуализируется очаг патологического накопления РФП ^{123}I -MIBG в области опухоли правого надпочечника.

Результаты скинтиграфии с ^{123}I -MIBG свидетельствуют о наличии специфической ткани нейрогенной природы в указанном отделе – нейробластомы правого надпочечника – размерами 4,8×4,6×4,6 см. Хотя данной пациентке радионуклидная терапия, например с ^{131}I -MIBG, клинически не показана, полученные скинтиграфические изображения вполне могут быть использованы для дозиметрического планирования РНТ на основе определения накопленной в опухолевом очаге активности ^{123}I -MIBG в абсолютных единицах.

В структуре детской онкологической заболеваемости нейробластома занимает четвертое место после лимфопролиферативных заболеваний и опухолей центральной нервной системы. Можно утверждать, что нейробластома есть самая часто встречающаяся экстракраниальная солидная опухоль у детей. Для определения постановки диагноза и стадирования заболевания у таких пациентов, корректного назначения терапии и прогнозирования результатов лечения при-

меняются несколько методов диагностики. Анатомо-топографические методы визуализации, такие как ультразвуковые исследования, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография, наиболее полезны для оценки размеров и массы первичной опухоли, определения вовлеченности близлежащих лимфоузлов, распространенности заболевания, а также наличия отдаленного метастазирования. Такие функциональные (физиологические) методы исследования, как радиоизотопная визуализация, позволяют осуществлять дифференциальную диагностику и стадирование опухоли, оценивать распространенность процесса и эффективность применяемого метода лечения. Планарная скинтиграфия всего тела пациента с использованием ^{123}I -метайодбензилгуанидина (^{123}I -MIBG) прочно закрепила за собой место эффективного диагностического метода (инструмента) в ежедневной клинической практике при постановке диагноза нейробластомы, осуществлении контроля над новообразованием и ответа опухоли на проводимую терапию [11–15]. Результаты радионуклидных диагностических исследований с применением ^{123}I -MIBG, проводимых до начала лечения, во время и после его окончания, коррелируют с показателями общей и безрецидивной выживаемости, что доказывает высокую диагностическую точность данного метода визуализации [15].

Геометрия моделируемого в программе эксперимента совпадает с условиями получения планарных скинтиграфических изображений на гамма-камере. На рис. 3 представлена созданная в программе MCNP схема моделируемого измерения скорости счета гамма-камеры от шприца объемом 5 мл, содержащего вводимую пациенту активность A_0 . Подобная модель эксперимента соответствует реальной клинической ситуации. Планарные изображения шприца были получены при расположении детектора сверху и снизу.

Положение гамма-камеры при измерениях скорости счета импульсов детектора при проведении диагностической процедуры соответствует реальной клинической ситуации, при которой расстояние между поверхностью тела пациента и коллиматором системы получения изображения является фиксированным и равным 3 см. Рис. 4 демонстрирует модель скинтиграфического исследования фантома пациента с введенным в организм РФП.

На основе данных скинтиграфии пациентки К. и рассчитанной методом Монте-Карло поправки, характеризующей поглощение и рассеяние излучения в теле пациентки и элементах конструкции гамма-камеры, была проведена оценка накопленной в опухолевом очаге величины активности РФП. Она составила 0,78 МБк, т.е. 2,6 % от введенного в организм пациентки РФП активностью 30 МБк.

Оценка накопленной активности РФП по формуле (5), применение которой основано на получении двух сопряженных взаимно-противоположных планарных изображениях с соответствующими аппроксимациями геометрических размеров опухоли и пациента, составила 1,02 МБк, т.е. 3,4 % от величины активности введенного РФП. В формуле (5) взвешенный коэффи-

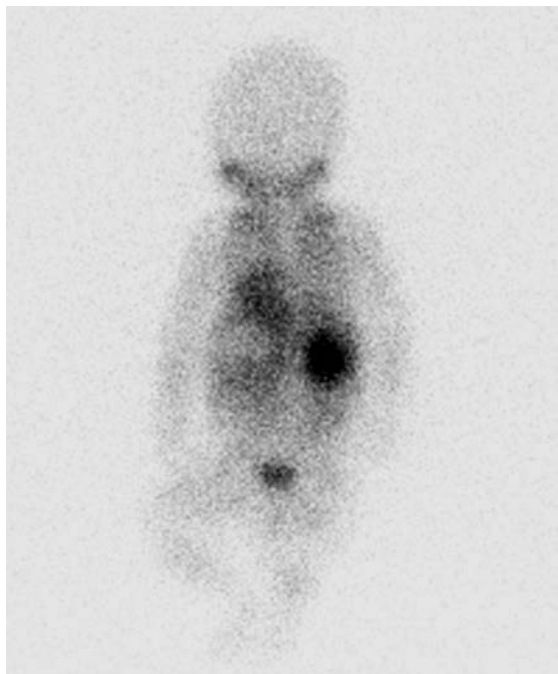


Рис. 2. Планарное скинтиграфическое изображение в задне-передней проекции тела пациентки К.

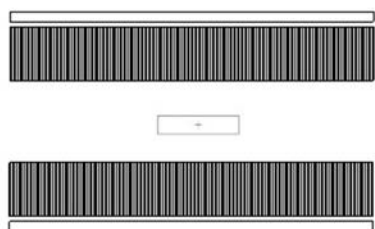


Рис. 3. Схема определения скорости счета на гамма-камере при измерении шприца с активностью A_0

коэффициент поглощения излучения μ тканями организма пациентки был аппроксимирован коэффициентом поглощения воды, поскольку его измерение с внешним источником излучения не проводилось с целью минимизации лучевой нагрузки на пациента. Как можно видеть, полученная оценка активности в опухоли завышена на 31 % по сравнению с оценкой, полученной с использованием Монте-Карло-моделирования.

Согласно литературным данным [16], типичный уровень специфического накопления РФП в зоне патологического очага ^{123}I -MIBG при проведении исследования пациентов с нейробластомами составляет примерно 2,2 % от величины введенной в организм активности. Таким образом, предложенная в работе методика оценки накопленной в очаге величины активности РФП дает более точные результаты по сравнению с наиболее широко применяемым для этой задачи подходом и показывает максимально приближенные к имеющимся литературным данным результаты.

Выводы

1. Предложена методика определения указанной активности в абсолютных единицах, основанная на измерении активности шприца с вводимым радиофармпрепаратом, проведении планарной сцинтиграфии тела пациента и на расчете методом Монте-Карло поправки на рассеяние и поглощение излучения в теле пациента и в коллиматоре гамма-камеры.
2. Предложенная методика обеспечивает более высокую точность оценки активности накопленного в опухолевом очаге радиофармпрепарата по данным двухпроекционной сцинтиграфии по сравнению с известной методикой расчета активности с использованием аналитической формулы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kost S.D., Dewaraja Y.K., Abramson R.G., Stabin M.G. A voxel-based dosimetry method for targeted radionuclide therapy using Geant4 // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2015. Vol. 30. № 1. P. 1–11.
2. Song N., He B., Wahl R.L., Frey E.C. EQPlanar: a maximum-likelihood method for accurate organ activity estimation from

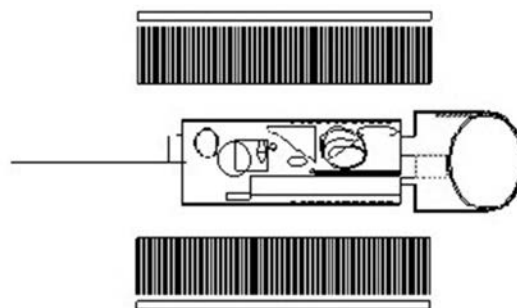


Рис. 4. Схема определения скорости счета на гамма-камере при сцинтиграфическом исследовании патологического очага, расположенного в фантоме тела пациента и содержащего активность A_0

whole body planar projections // *Phys. Med. Biol.* 2011. Vol. 56. № 17. P. 5503–5524.

3. Siegel J.A., Thomas S.R., Stubbs J.B. et al. MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40. P. 37–61.
4. Plyku D., Loeb D.M., Prideaux A.R. et al. Strengths and weaknesses of planar whole-body method of ^{153}Sm dosimetry for patients with metastatic osteosarcoma and comparison with three-dimensional dosimetry // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2015. Vol. 30. № 9. P. 369–379.
5. *Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods.* – Vienna: International Atomic Energy Agency. 2014.
6. Eckerman K.F., Cristy M., Ryman J.C. The ORNL mathematical phantom series. 1998.
7. Krstic D., Nikezic D. Input files with ORNL – mathematical phantoms of the human body for MCNP-4B // *Computer Phys. Commun.* 2007. Vol. 176. P. 33–37.
8. ICRP. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89 // *Ann. ICRP.* 2002. Vol. 32. № 3–4.
9. Лысак Ю.В., Демин В.М., Климанов В.А. и соавт. Подход к дозиметрическому планированию радионуклидной терапии // *Известия ВУЗов. Ядерная энергетика.* 2016. № 3. С. 163–172.
10. Briesmeister J.F. MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. Version 4C. – LA-13709-M. 2000. 823 pp.
11. Schmidt M., Simon T., Hero B. et al. The prognostic impact of functional imaging with ^{123}I -MIBG in patients with stage 4 neuroblastoma. 1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97 // *Eur. J. Cancer.* 2008. Vol. 44. P. 1552–1558.
12. Howman-Giles R., Shaw P.J., Uren R.F., Chung D.K. Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors // *Semin. Nucl. Med.* 2007. Vol. 37. P. 286–302.
13. Kushner B.H. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies // *J. Nucl. Med.* 2004. Vol. 45. P. 1172–1188.
14. Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Cheung N.K. Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 1041–1046.
15. Vik T.A., Pfluger T., Kadota R. et al. ^{123}I -MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: results from a prospective multicenter trial // *Pediatr. Blood Cancer.* 2009. Vol. 52. P. 784–790.
16. Papathanasiou N.D., Gaze M.N., Sullivan K. et al. ^{18}F -FDG PET/CT and ^{123}I -metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. № 4. P. 519–525.

To Improve Accuracy of Radionuclide Therapy Dosimetry Planning Using Monte Carlo Method

Yu.V. Lysak¹, M.O. Goncharov², B.Ya. Narkevich^{2,3}, S.V. Shiryaev²

1. National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia; 2. N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia

3. Institute of Medical Physics and Engineering, Moscow, Russia. E-mail: narvik@yandex.ru

Yu.V. Lysak – Post-graduate student MEPhI; M.O. Goncharov – Radiologist in Nuclear Medicine Laboratory of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; B.Ya. Narkevich – Leading Researcher in Nuclear Medicine Laboratory of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, D. Sc. Tech., Prof.; S.V. Shiryaev – Head of Nuclear Medicine Laboratory of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, D. Sc. Med., Prof.

Abstract

Purpose: Development and clinical testing of methodology dosimetry planning of radionuclide therapy based on Monte Carlo simulation of radiation transfer process.

Material and methods: The method of determination in absolute units of radiopharmaceutical (RP) activity accumulated in tumor lesions. The technique is based on scintigraphy syringe containing diagnostic RP activity, biplane patient scintigraphy after injection of the RP and determination of the RP accumulation when administered calculated using the Monte Carlo method for the absorption and scattering of radiation in the patient's body and in the collimator of the gamma camera. Code MCNP Monte Carlo simulation was used. The layout of determination of the value of accumulated RP activity in the patient's tumor site implies successive implementation of the following three steps.

1. Scintigraphic images are obtained of the vial containing already known activity of the RP placed at the fixed source-to-collimator distance, following which estimation of the detector count rate within the specified region of interest of the vial image is undertaken.

2. Therapeutic activity A_0 is introduced in the patient's body, scintigraphic examination of the patient is performed. Estimation of the detector count rate in the region where the tumor is located and the value of tissue background in the close enough vicinity to the tumor is performed using the tools for contouring the region of interest on the obtained planar image provided using the software imbedded in the scintigraphic equipment.

3. Value of accumulated activity RP in the affected tumor is determined according to the correction factor which is calculated using Monte-Carlo method for specific clinical case for the geometry used in obtaining scintigraphic images which is identical to the conditions of measurement of activity in the vial and in the patient's body.

The technique has been tested in the study, with an injection of 30 MBq of ¹²³I-MIBG child with neuroblastoma.

Results: The level of accumulation of radiopharmaceutical in the tumor of the adrenal gland was 0.78 MBq, i.e. 2.6 % of the administered activity. This corresponds to literature data (average about 2.4 %) for scintigraphic studies of children with neuroblastomas. When using the known calculation method for analytical formula without the introduction of corrections for the absorption and scattering of radiation was obtained a result of 1.02 MBq, i.e. overestimation was 31 %.

Conclusions: Introduction calculated by the Monte Carlo method for the absorption and scattering of radiation during scintigraphy patient can improve the accuracy of dosimetry planning of radionuclide therapy.

Key words: radionuclide therapy, dosimetry planning, tumor foci, radiopharmaceutical accumulation, activity determination, Monte-Carlo method

REFERENCES

- Kost S.D., Dewaraja Y.K., Abramson R.G., Stabin M.G. A voxel-based dosimetry method for targeted radionuclide therapy using Geant4 // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2015. Vol. 30. № 1. P. 1–11.
- Song N., He B., Wahl R.L., Frey E.C. EQPlanar: a maximum-likelihood method for accurate organ activity estimation from whole body planar projections // *Phys. Med. Biol.* 2011. Vol. 56. № 17. P. 5503–5524.
- Siegel J.A., Thomas S.R., Stubbs J.B. et al. MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40. P. 37–61.
- Plyku D., Loeb D.M., Prideaux A.R. et al. Strengths and weaknesses of planar whole-body method of ¹⁵³Sm dosimetry for patients with metastatic osteosarcoma and comparison with three-dimensional dosimetry // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2015. Vol. 30. № 9. P. 369–379.
- Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods. – Vienna: International Atomic Energy Agency. 2014.
- Eckerman K.F., Cristy M., Ryman J.C. The ORNL mathematical phantom series. 1998.
- Krstic D., Nikezic D. Input files with ORNL – mathematical phantoms of the human body for MCNP-4B // *Computer Phys. Commun.* 2007. Vol. 176. P. 33–37.
- ICRP. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89 // *Ann. ICRP.* 2002. Vol. 32. № 3–4.
- Lysak Yu.V., Demin V.M., Klimanov V.A. i soavt. Podhod k dozimetricheskomu planirovaniyu radionuklidnoy terapii // *Izvestiya VUZov. Yadernaya energetika.* 2016. № 3. C. 163–172.
- Briesmeister J.F. MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. Version 4C. – LA-13709-M. 2000. 823 pp.
- Schmidt M., Simon T., Hero B. et al. The prognostic impact of functional imaging with ¹²³I-MIBG in patients with stage 4 neuroblastoma. 1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97 // *Eur. J. Cancer.* 2008. Vol. 44. P. 1552–1558.
- Howman-Giles R., Shaw P.J., Uren R.F., Chung D.K. Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors // *Semin. Nucl. Med.* 2007. Vol. 37. P. 286–302.
- Kushner B.H. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies // *J. Nucl. Med.* 2004. Vol. 45. P. 1172–1188.
- Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Cheung N.K. Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 1041–1046.
- Vik T.A., Pfluger T., Kadota R. et al. ¹²³I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: results from a prospective multicenter trial // *Pediatr. Blood Cancer.* 2009. Vol. 52. P. 784–790.
- Papathanasiou N.D., Gaze M.N., Sullivan K. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. № 4. P. 519–525.

Д.С. Харина^{1,2}, Т.А. Полетаева¹, А.К. Кондаков^{1,2}, Д.Ю. Мосин¹, А.Э. Никитин¹, И.А. Знаменский^{1,2}
**ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА В ДИАГНОСТИКЕ АНГИОПАТИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА**

1. Центральная клиническая больница РАН, Москва. E-mail: sardina.sl@mail.ru;

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

Д.С. Харина – аспирант каф. лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Т.А. Полетаева – зав. отд. 2 терапии ФГБУЗ ЦКБ РАН, врач терапевт; А.К. Кондаков – врач рентгенолог отд. радионуклидных методов диагностики ФГБУЗ ЦКБ РАН, аспирант каф. лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Д.Ю. Мосин – врач радиолог отд. радионуклидных методов диагностики ФГБУЗ ЦКБ РАН; А.Э. Никитин – главный врач ФГБУЗ ЦКБ РАН, д.м.н., профессор; И.А. Знаменский – зав. отд. радионуклидных методов диагностики ФГБУЗ ЦКБ РАН, врач радиолог, д.м.н., профессор. каф. лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Реферат

Цель: Определить роль технологий ядерной медицины в раннем выявлении ангиопатий у пациентов с сахарным диабетом и оценить их эффективность в сравнении с рутинными методами диагностики поражения органов-мишеней.

Материал и методы: Представлен обзор литературных источников из российских и международных библиографических баз данных (РИНЦ, Medline, Google Scholar), посвящённых диагностическим технологиям в выявлении ангиопатий у пациентов с сахарным диабетом.

Результаты: Было проанализировано 193 литературных источника, посвящённых диагностике микро- и макроангиопатий, из них в исследовании включено 66 работ, из них 54 зарубежных, 12 отечественных, отвечающих цели исследования. В ходе проведённого анализа выявлено, что радионуклидным методом исследования, отражающим функциональное состояние критических органов, посвящено сравнительно небольшое количество публикаций по ранней диагностике ангиопатий, обусловленных сахарным диабетом второго типа. Чаще всего высокими концентрациями глюкозы в крови при сахарном диабете повреждается ткань почек и миокард. Показано, что методики динамической нефросцинтиграфии и перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда позволяют оценить развитие микро- и макроангиопатий еще до проявления клинических и параклинических симптомов их поражения, выявляемых другими методами исследований. При динамической нефросцинтиграфии ключевым определяемым параметром является скорость клубочковой фильтрации, которая снижается уже на ранних стадиях заболевания. По данным ОФЭКТ миокарда производится определение частоты и степени выраженности ишемических повреждений миокарда.

Выводы: Применение методов ядерной медицины в диагностике ангиопатий при сахарном диабете позволяет выявлять поражения на ранних этапах. Наиболее эффективными диагностическими методиками для этой цели являются динамическая нефросцинтиграфия и ОФЭКТ миокарда, чья чувствительность существенно выше конвенциональных диагностических методик.

Ключевые слова: СДВТ, ядерная медицина, динамическая нефросцинтиграфия, перфузионная сцинтиграфия миокарда, нарушение толерантности к глюкозе

Поступила 12.12.2016. Принята к публикации: 28.12.2016

Введение

Сахарный диабет второго типа (СДВТ) – широко распространенное в человеческой популяции хроническое заболевание, которое сопровождается нарушением обмена углеводов, стойким увеличением показателей глюкозы крови вследствие инсулиновой недостаточности, секреторной дисфункции β -клеток, а также негативными изменениями липидного обмена с развитием атеросклероза [1].

1. Эпидемиология при заболевании СДВТ

Причины социальной значимости сахарного диабета заключаются в практически повсеместной распространенности, ежегодном увеличении числа больных, хронизации болезни, высокой инвалидизации и смертности пациентов. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 250 млн больных СДВТ, а к 2025 г. эта цифра составит более 380 млн человек [2]. Главная причина смерти и инвалидизации пациентов при СДВТ заключена в осложнениях генерализованного атеросклероза, поэтому сахарный диабет иногда относят к сердечно-сосудистым заболеваниям [3].

2. Этиология СДВТ

СДВТ – полиэтиологическое заболевание, которое имеет генетическую предрасположенность [4]. Более чем в 80 % случаев, если один из однояйцевых близнецов страдает сахарным диабетом, то у второго близнеца также выявляется сахарный диабет. Подавляющая часть пациентов с СДВТ отмечает в семейном анамнезе наличие этого заболевания у ближайших родственников. Если у одного из родителей в анамнезе есть указание на СДВТ, вероятность его возникновения у потомка в течение жизни составляет 40 %. Тем не менее, достоверно утверждать о генетической предрасположен-

ности к СДВТ не представляется возможным, пока не обнаружен какой либо определенный ген, изменение или нарушение функционирования которого обуславливает эту предрасположенность [4]. Большое значение в реализации наследственной предрасположенности к СДВТ играют факторы окружающей среды, в первую очередь, особенности образа жизни пациентов [5].

По мнению ряда авторов, факторами риска развития СДВТ являются:

- ожирение, особенно висцеральное [3];
- этническая принадлежность [4];
- СДВТ у ближайших родственников [3];
- малоподвижный образ жизни [5];
- особенности диеты (высокое потребление рафинированных углеводов и низкое содержание клетчатки);
- артериальная гипертензия [6].

3. Патогенез СДВТ

СДВТ являет собой обширную группу обменных заболеваний, именно это и определяет его разнообразную клиническую картину. В основе его патогенеза лежит инсулинорезистентность (снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями), фоном которой служит секреторная дисфункция β -клеток; таким образом, нарушается баланс чувствительности к инсулину и инсулиновой секреции [7]. Дисфункция β -клеток заключается в замедлении «раннего» секреторного выброса инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови. При этом 1-я (быстрая) фаза секреции, которая заключается в опорожнении везикул с накопленным инсулином, фактически отсутствует; 2-я (медленная) фаза секреции осуществляется в ответ на стабилизирующуюся гипергликемию постоянно, в тоническом режиме, и, несмотря на избыточную се-

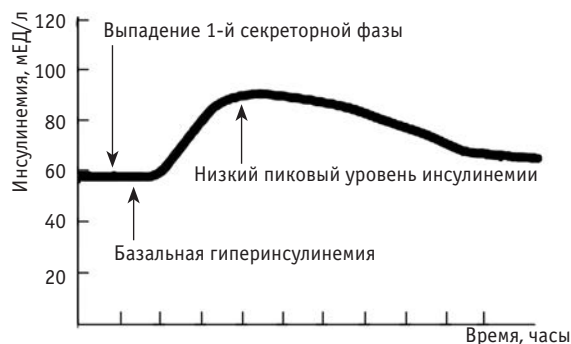


Рис. 1. Секреторная дисфункция бета-клеток при сахарном диабете 2 типа (выпадение 1-й быстрой фазы секреции инсулина) (по данным Дедова И.И.)

крецию инсулина, уровень гликемии на фоне инсулинорезистентности не нормализуется (рис. 1) [7].

Следствием гиперинсулинемии является снижение чувствительности и числа инсулиновых рецепторов, а также подавление пострецепторных механизмов, которые и запускают инсулинорезистентность. Содержание основного транспортера глюкозы в мышечных и жировых клетках (GLUT-4) снижено на 40 % у лиц с висцеральным ожирением и на 80 % – у лиц с СДВТ. Вследствие инсулинорезистентности гепатоцитов и портальной гиперинсулинемии происходит гиперпродукция глюкозы печенью и развивается гипергликемия натощак, которая выявляется у большинства пациентов с СДВТ, в том числе и на ранних этапах заболевания [1].

Сама по себе гипергликемия неблагоприятно влияет на характер и уровень секреторной активности β-клеток (глюкозотоксичность). Длительно, на протяжении многих лет и десятилетий существующая гипергликемия, в конечном счете приводит к истощению продукции инсулина β-клетками, и у пациента могут появиться некоторые симптомы дефицита инсулина – похудение, а при сопутствующих инфекционных заболеваниях – кетоз. Тем не менее, остаточная продукция инсулина, которой оказывается достаточно для предотвращения кетоацидоза, при СДВТ практически всегда сохраняется [7].

4. Классификация СДВТ

По данным М.И. Балаболкина с соавт. [7, 8], СДВТ разделяется:

- по степени тяжести (лёгкая форма, средней степени тяжести, тяжёлая форма);
- по степени компенсации углеводного обмена (фазы компенсации, субкомпенсации, декомпенсации);
- по наличию осложнений (диабетическая микро- и макроангиопатия, артропатия, полинейропатия, офтальмопатия, ретинопатия, нефропатия, энцефалопатия) [8].

В работах зарубежных авторов сахарный диабет классифицируется:

I. По степени тяжести:

- лёгкая форма. Характеризуется возможностью компенсации заболевания только диетой или диетой в сочетании с приёмом одной таблетки сахароснижающего препарата. Вероятность развития ангиопатий не велика.

- средней степени тяжести. Компенсация метаболических расстройств на фоне приёма 2–3 таблеток сахароснижающих препаратов. Возможно сочетание с функциональной стадией сосудистых осложнений.
- тяжёлое течение. Компенсация достигается комбинированным приёмом таблетированных сахароснижающих препаратов и инсулина, либо только инсулинотерапией. На этой стадии отмечаются тяжёлые проявления сосудистых осложнений – органическая стадия развития ретинопатии, нефропатии, ангиопатии нижних конечностей; может диагностироваться энцефалопатия [8–10].

II. По степени компенсации углеводного обмена:

- фаза компенсации
- фаза субкомпенсации
- фаза декомпенсации

III. По наличию осложнений:

- Диабетическая микро- и макроангиопатия
- Диабетическая полинейропатия
- Диабетическая артропатия
- Диабетическая офтальмопатия, ретинопатия
- Диабетическая нефропатия
- Диабетическая энцефалопатия [9–10].

5. Клинические проявления СДВТ

Как правило, диагностика СДВТ не вызывает затруднений. Пациенты предъявляют жалобы на сухость во рту, жажду, повышение аппетита, похудание, мочеизнурение, слабость, кожный зуд, такие пациенты чаще подвержены инфекционным заболеваниям [13].

СДВТ обычно не имеет острого начала, развивается постепенно у лиц старше 40 лет, если не развивается редких гипергликемических и гиперосмолярных состояний. Неосложнённый СДВТ не проявляется классическими симптомами и не диагностируется в течение длительного времени. Выявление нарушения толерантности к глюкозе происходит либо случайно, либо в ходе диспансерного обследования пациентов при заболеваниях, часто сочетающихся с СДВТ. В этом случае, уже ретроспективно, во время беседы с пациентом выявляются первые симптомы заболевания – умеренно выраженные полиурия, полидипсия, повышенная утомляемость, снижение или повышение веса, транзиторные нарушения рефракции, подверженность инфекционным заболеваниям кожи [6, 14].

6. Осложнения сахарного диабета

Наиболее частыми осложнениями сахарного диабета являются диабетические ангиопатии. Диабетические ангиопатии – это генерализованное поражение кровеносных сосудов при сахарном диабете, которое распространяется как на мелкие сосуды (микроангиопатии), так и на сосуды среднего и крупного калибра (макроангиопатии). По данным Hellgren с соавт., к микроангиопатиям относятся наиболее ранние нефропатия, ретинопатия, а к макроангиопатиям – все формы ишемической болезни сердца, в основе которых лежит раннее ускоренное развитие атеросклероза сосудов. Также к макроангиопатиям относится поражение сосудов головного мозга, инсульты и поражения артерий нижних конечностей – облитерирующий эндартериит [15]. Изменения в мелких сосудах (артериолах, капил-

лярах и венах) специфичны для сахарного диабета, а поражения крупных сосудов расцениваются как проявления раннего и распространенного атеросклероза. К ангиопатиям относятся также такие патологические состояния, как невропатии, нефропатии, ретинопатии, гепатопатии и холецистопатии, синдром диабетической стопы. Эти состояния могут приводить к ранней инвалидизации, а нередко и летальности больных, что обуславливает большую социальную значимость этого заболевания [10, 15].

Наиболее частой локализацией микроангиопатий у больных СДВТ являются почки, глаза, а макроангиопатий – аорта, коронарные, церебральные и периферические сосуды, нижние конечности [16, 17].

Тяжелым осложнением СДВТ является диабетическая автономная невропатия, обусловленная поражением автономной нервной системы. По данным Kakrani с соавт., это осложнение возникает у 16,8–54 % больных [18].

Диабетическая полинейропатия сопровождается полиневритами периферических нервов, болями по ходу нервных стволов, парезами и параличами [19, 20].

Диабетическая энцефалопатия чревата изменениями психики и настроения, эмоциональной лабильностью или депрессией, симптомами интоксикации ЦНС [21].

При диабетической артропатии пациенты предъявляют жалобы на боли в суставах, «хруст», ограничение подвижности [22].

Диабетическая офтальмопатия характеризуется ранним развитием катаракты, поражается сетчатка глаза [23].

Диабетическая нефропатия проявляется поражением почек с появлением белка и форменных элементов крови в моче, а в тяжёлых случаях с развитием гломерулосклероза и почечной недостаточности [24].

Проблема СДВТ состоит не в недостаточности инсулина и, как следствие, в повышении сахара крови, а в серьёзных осложнениях, которые обусловлены тем, что страдают сосуды, поражаются органы-мишени. СДВТ – системное заболевание, поэтому ранняя, заблаговременная диагностика очень важна для профилактики и раннего начала лечения его осложнений. Изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах и венах) чаще приводят к нефропатии, а поражения крупных сосудов проявляются эквивалентами ишемической болезни сердца [16–17].

Диабетическая нефропатия – поражение почек, при котором прежде всего страдают сосуды клубочков (гломерулярная микроангиопатия). Это одно из наиболее тяжёлых осложнений СДВТ. У 50 % больных СДВТ диабетическая нефропатия развивается постепенно и является ведущей причиной их инвалидизации и смертности [13]. Для предупреждения развития и быстрого прогрессирования диабетического поражения почек необходима диагностика доклинических стадий диабетической нефропатии [25].

С.Е. Mogensen и соавт. установили, что первые три стадии диабетических нефропатий плохо поддаются диагностике при стандартном обследовании пациентов с СДВТ [28]. Клиническая симптоматика проявляется лишь на выраженной стадии поражения почек [26]. Наиболее ранним критерием развития диабетической

нефропатии, по мнению этих авторов, является микроальбуминурия, при которой экскреция альбумина с мочой превышает норму, но не достигает степени протеинурии [27–29]. Впоследствии, уже после 2013 г., к этим же выводам пришли и другие авторы [30, 31].

Сахарный диабет увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждено рядом исследований. Результаты этих исследований показали, что риск смерти вследствие любых сердечно-сосудистых причин абсолютно одинаков как у больных СДВТ без предшествующего анамнеза ИБС, так и у пациентов с сахарным диабетом, имеющих в анамнезе кардиоваскулярную патологию [32, 33]. В основе развития ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом лежат процессы раннего и ускоренного развития атеросклероза коронарных сосудов, являющегося морфологическим субстратом диабетической макроангиопатии [24, 28, 29, 34]. Результаты исследований разных авторов в последние годы показали, что при СДВТ атеросклеротические изменения сосудистой системы сходны по морфологии с таковыми у лиц без сахарного диабета, однако имеются некоторые различия: раннее развитие и быстрое прогрессирование процесса, мультифазность и симметричность поражения артерий среднего и мелкого калибра [35, 36]. Основным пусковым фактором развития атеросклероза в настоящее время считается наличие эндотелиальной дисфункции, которая, как правило, сопутствует сахарному диабету [37]. Современные исследования подтверждают, что эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с оксидативным стрессом, является предиктором кардиоваскулярных заболеваний [38]. Органами-мишенями при диабетической макроангиопатии являются, главным образом, сердце и нижние конечности. Фактически, макроангиопатия заключается в ускоренном прогрессировании атеросклеротических процессов в сосудах сердца, головного мозга, нижних конечностей [39, 40].

У пациентов с СДВТ течение ишемической болезни сердца имеет свои клинические особенности. Авторы [38] считают, что основными клиническими особенностями течения ИБС у пациентов с сахарным диабетом являются:

1. Одинаковая частота развития ИБС у мужчин и у женщин.
2. Высокая частота безболевых («немых») форм ИБС и инфаркта миокарда, влекущих за собой высокий риск внезапной смерти.
3. Высокая частота развития постинфарктных осложнений: кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма.
4. Смертность вследствие перенесенного острого инфаркта миокарда в течение первой недели (острая фаза) или первого месяца (фаза выздоровления) в 2 раза превышает таковую у больных, не страдающих СДВТ [38]. После 2012 г. сходные данные были получены разными группами авторов [41, 42].

7. Диагностика и терапия СДВТ

В 2014 г. D.T. Juarez и соавт. установили критерии постановки диагноза СДВТ.

- концентрация глюкозы в капиллярной крови натощак > 6,1 ммоль/л, через 2 ч после приёма пищи (постпрандиальная гликемия) > 11,1 ммоль/л;

- концентрация глюкозы в крови при проведении глюкозотолерантного теста превышает 11,1 ммоль/л. [43].

СДВТ, являясь системным заболеванием, приводит к развитию различных серьезных осложнений практически всех органов и систем. Впоследствии именно риск инвалидизации и даже ранней смерти пациентов обусловлен развитием ангиопатий. Поэтому ранняя их верификация имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациентов и последующего лечения.

Лечение СДВТ требует комплексного подхода, который включает в себя диету, медикаментозную терапию, дозированные физические нагрузки, профилактику и лечение осложнений, а также посещение так называемых школ диабета, в которых пациентам рассказывают, как правильно питаться, как следить за уровнем глюкозы крови, а также прививают навыки самоконтроля [5, 6].

Медикаментозная терапия СДВТ включает в себя прием комбинированных сахароснижающих препаратов. Если пациент страдает ожирением, ему назначаются бигуаниды в сочетании с безуглеводной диетой, у пациентов без ожирения применяются препараты сульфанилмочевины [44]. Осложнения сахарного диабета лечатся симптоматически [45].

При этом решающее значение в корректном ведении пациентов с СДВТ имеет ранняя диагностика микро- и макроангиопатий [45].

8. Диагностика ранних осложнений, классические методы

Диагностика ранних доклинических и функциональных стадий диабетических ангиопатий имеет решающее значение для выбора эффективных методов их профилактики и лечения. Стадии диабетических ангиопатий не всегда диагностируются при клиническом и лабораторном обследовании пациентов с СДВТ, хотя больные только с этими стадиями поддаются лечению при своевременной диагностике.

По данным J.L. Gross и соавт., в алгоритм диагностики почечной патологии входит изучение анамнеза жизни, истории настоящего заболевания пациента, физикальный осмотр, проведение ряда лабораторных тестов, нефросцинтиграфии, другие диагностические методы визуализации, а так же биопсия почки. При этом основным критерием оценки доклинической стадии диабетической нефропатии является наличие микроальбуминурии [46].

В диагностике почечной патологии ультразвуковые методы используются в первой линии методов медицинской визуализации, задача УЗИ исключить урологическую патологию, от дифференцировать острую и хроническую почечную болезнь, отследить стадию заболевания, оценить необходимость проведения биопсии и т.д. [47]. Ультразвуковые изображения используются при характеристике состояния чашечек, оценке почечных размеров и эхогенности паренхимы. В совокупности эти параметры помогают лечащему врачу определиться с постановкой диагноза. Однако при проведении УЗИ на начальных стадиях структурно-анато-

мические изменения почечной паренхимы достоверно не определяются [48].

При исследовании диабетических макроангиопатий принято считать сахарный диабет эквивалентом ИБС вследствие высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СДВТ [45]. У пациентов с СДВТ риск смерти от ишемической болезни сердца в 2–4 раза выше, чем у здоровых людей [49]. Тяжелое течение ИБС у больных сахарным диабетом зачастую определяется наличием безболевой ишемии миокарда, которая является предиктором жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и внезапной смерти, она же обуславливает безболеванное течение каждого третьего инфаркта миокарда у данной категории больных [50, 51].

По данным различных авторов, распространенность безболевой ишемии миокарда среди пациентов с СДВТ значительно выше, чем в общей популяции, и составляет от 16 до 60 %. Таким образом, своевременная диагностика безболевой ишемии миокарда важна для больных СДВТ, что впоследствии позволит оказывать пациентам своевременную адекватную медицинскую помощь, и тем самым продлить жизнь этой категории больных [52]. Безусловно, существует множество результативных инструментальных методик, позволяющих верифицировать эту патологию, в том числе функциональные нагрузочные пробы, стресс-эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ. Однако не всегда эти способы применимы у больных с СДВТ, что может быть связано с наличием у обследуемых сопутствующей патологии и осложнений основного заболевания, детренированностью, длительностью и высокой стоимостью исследований, а также возможностью развития фатальных осложнений [53].

В клинических рекомендациях [38] указано, что скрининг ИБС осуществляется следующим образом.

При отсутствии клинической картины ИБС лечащему врачу рекомендовано:

- активно выявлять больных, имеющих один или несколько факторов риска развития ИБС;
- обращать внимание на наличие нетипичных микросимптомов ИБС (неопределенного дискомфорта, появления одышки и тахикардии при физическом усилии или на холоде).

При обследовании группы риска рекомендуется проведение:

- продолжительной регистрации ЭКГ (от 6 до 24 ч) при обычном образе жизни больного (Холтеровское мониторирование);
- исследования ЭКГ на фоне физической нагрузки (на тредмиле или велоэргометре). При этом признаками ишемии миокарда являются депрессия сегмента ST, нарушения ритма, систолический шум или симптомы сердечной недостаточности при мониторинге ЭКГ на фоне физической нагрузки.

При наличии клинической картины ИБС целесообразно провести:

- совместный консилиум больного эндокринологом и кардиологом для выбора оптимальной тактики консервативного лечения;

- консультацию кардиохирурга для решения вопроса о возможности и необходимости проведения коронароангиографии и оперативного вмешательства (коронароангиопластики или шунтирования кровотока).

Особую группу пациентов составляют лица с нарушением толерантности к глюкозе, у которых на фоне нестойкого увеличения уровня глюкозы в крови могут развиваться как микро-, так и макроангиопатии еще до установления диагноза сахарного диабета [54]. Поэтому при обследовании пациентов с нарушением толерантности к глюкозе следует иметь настороженность в развитии именно почечной патологии, так как сосуды почек при дальнейшем прогрессировании заболевания и развитии СДВТ будут поражаться в первую очередь [55]. Кроме того, у таких пациентов могут выявляться изменения миокарда левого желудочка, хотя наличие макроангиопатии ещё не будут зарегистрированы рутинными методами клинической и инструментальной диагностики [56]. Это связано с тем, что у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе уже есть некое нестойкое увеличение уровня глюкозы крови, которое может оказаться достаточным для повреждения эндотелия сосудов мелкого калибра [57].

Кроме того, для пациентов с нарушением толерантности к глюкозе должна быть настороженность в развитии поздних кардиальных событий, таких как безболевая ишемия миокарда, инфаркт и т.д. [58]. Результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда у таких больных могут повлиять на ведение данной категории пациентов, а так же на последующую лечебную тактику.

Известно, что радионуклидные методы диагностики позволяют выявить нарушение функции органа на ранних стадиях развития заболевания [59]. Это касается диагностики изменений, связанных как с микроангиопатиями (диабетические нефропатии), так и с макроангиопатиями (изменения перфузии миокарда) [56].

Таким образом, в клинической практике у пациентов с СДВТ и нарушением толерантности к глюкозе использование методов ядерной медицины необходимо для диагностики ранних осложнений основного заболевания.

8. Радионуклидная диагностика ранних осложнений при СДВТ

Диагностика ранних осложнений сахарного диабета – это комплексный и важный процесс, в состав которого входят: физикальные методы обследования пациента, лабораторная диагностика, инструментальные методы, такие как УЗИ, рентгеновские методы диагностики, КТ, МРТ и т.д. Наряду с этими методами, которые определяют в основном структурные и морфологические изменения органов и тканей, теперь используют современные методы молекулярной визуализации (ОФЭКТ, ПЭТ). Особенно большое значение они имеют именно для обнаружения ранних осложнений, когда структурные нарушения еще недостаточно выражены.

Значительный прогресс в ядерной медицине и технике, отмеченный в последние десятилетия, связан с разработкой современных однофотонных и позитронно-эмиссионных компьютерных томографов, а также

радиофармацевтических препаратов (РФП), меченных короткоживущими и ультракороткоживущими изотопами, что позволяет получать высококачественные изображения различных органов при минимальной лучевой нагрузке на пациента [60]. Благодаря этому в клиническую практику широко внедряются чувствительные и точные радионуклидные методы, которые позволяют значительно увеличить возможности выявления ранних доклинических стадий осложнений сахарного диабета, а также объективно оценивать эффективность их лечения [61].

Основным и наиболее частым осложнением СДВТ является диабетическая нефропатия, что связано с эндотелиальной дисфункцией [24]. При проведении нефросцинтиграфии возможно определить функциональные изменения почек еще в доклинической стадии [27]. По данным В.Н. Славнова и соавт., радионуклидные методы исследования позволяют выявлять существенные изменения фильтрационно-эксcretорной функции почек. Использование динамической реносцинтиграфии дает возможность оценивать реактивность почечной гемодинамики и эффективность проводимой терапии. Изменения значений показателей фильтрационно-эксcretорной функции почек подтверждают не только двусторонний характер поражения почек при СДВТ, но и локализацию патологического процесса в паренхиме, чашечках и лоханках почек, что не выявляется при клинико-лабораторном обследовании. Радионуклидные диагностические исследования показывают, что у пациентов с СДВТ уже на доклинических стадиях диабетической нефропатии наблюдаются выраженные изменения внутривисцеральной гемодинамики и фильтрационно-эксcretорной функции почек [61]. Сходные данные были получены и другими авторами [42, 62, 63].

Подобные исследования проводились и в отделении радионуклидных методов диагностики ЦКБ РАН. При анализе сцинтиграмм пациентов, находившихся на лечении в ЦКБ РАН с 2011 по 2014 гг., практически у всех пациентов выявлено значимое снижение количества функционирующей ткани почечной паренхимы, в меньшей степени выявляется снижение скорости клубочковой фильтрации. Обращает на себя внимание снижение функциональной способности почек у больных на ранних стадиях заболевания, когда значения гликированного гемоглобина не превышали 6,8 % (рис. 2) [62].

При исследовании больных СДВТ, осложненным макроангиопатиями, к которым относится сердечно-сосудистая патология, минимальные изменения в сердце, которые могут быть выявлены достаточно рано, когда результаты методов инструментальной и лабораторной диагностики еще не отражают наличие патологических изменений [54].

Рядом авторов было предложено проведение перфузионной сцинтиграфии миокарда в покое и в сочетании с нагрузочными тестами (велозергометрия), так как только сочетанная методика наиболее полно позволяет обнаруживать мельчайшие изменения перфузии, фиброзные участки миокарда, а также преходящие ишемии [65, 66]. Коллективом авторов из ЦКБ РАН было выявлено, что изменение перфузии и локальной со-

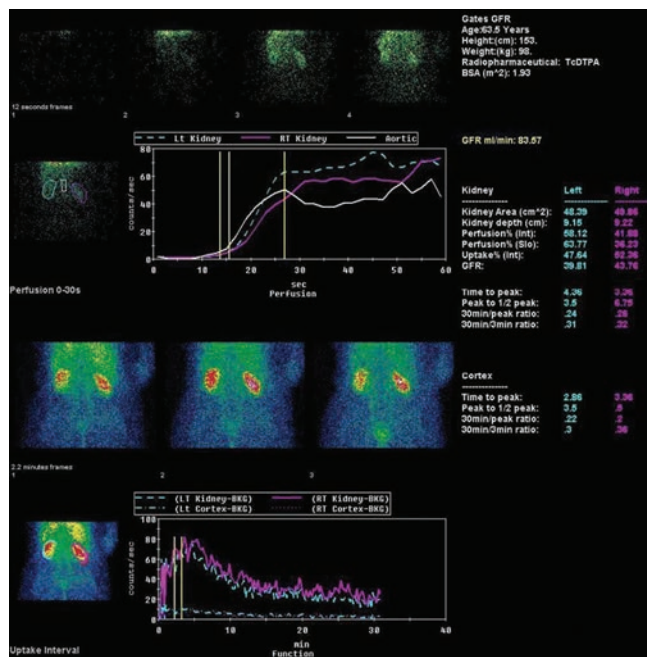


Рис. 2. Динамическая нефросцинтиграфия. На скинтиграмме перфузия и функция почек пациента в пределах нормы, ренальный индекс 47,64/52,36, скорость клубочковой фильтрации 83,57 мл/мин

кратимости миокарда у пациентов с СДВТ отмечалось в 48 % случаев, причем степень повреждения миокарда коррелирует с длительностью и тяжестью заболевания (рис. 3) [56].

Сцинтиграфия миокарда дает возможность оценки кровоснабжения сердца на молекулярном уровне (перфузия) при самых разнообразных поражениях сердца [67]. Выявление ИБС методами ядерной медицины у пациентов с СДВТ не является исключением. По данным

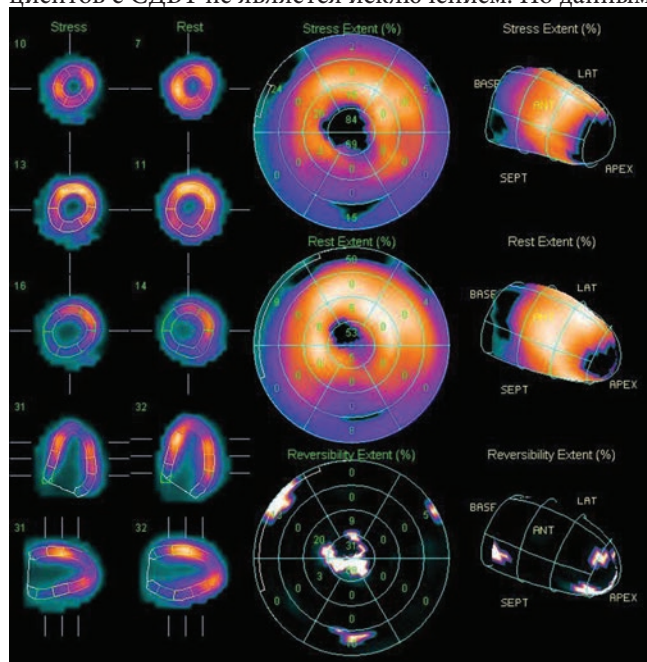


Рис. 3. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в покое/с нагрузкой. На скинтиграмме выявлено наличие обратимого дефекта перфузии. В состоянии покоя снижение перфузии в апикальных и средних сегментах заднебоковой стенки. На стресс-индуцированных изображениях регистрируются дефекты перфузии и признаки переходящей ишемии в указанной области

М.С. Siqueira с соавт., с этой точки зрения методы радионуклидной визуализации являются приоритетными в диагностике ИБС [68].

В первую очередь это относится к перфузионной сцинтиграфии миокарда, поскольку нарушение коронарного кровотока является основным звеном патогенеза ИБС [69].

При отсутствии изменений ЭКГ таким пациентам рекомендуется провести перфузионную сцинтиграфию миокарда в покое и после физической нагрузки. При наличии ишемии миокарда на скинтиграммах обнаруживаются дефекты накопления препарата [41]. Высокое значение перфузионной ОФЭКТ миокарда у пациентов с диабетом было показано, в частности, в исследовании IDIS [70], так как позволяло проводить классификацию риска и верифицировать ИБС на ранних стадиях. Отдельные авторы рекомендуют проведение ОФЭКТ миокарда в качестве скрининговой методики [71], однако это вызывает разумную критику, в частности, в связи с высокой стоимостью и высокой лучевой нагрузкой. Тем не менее, в связи с развитием представлений о генезе ишемии у пациентов с диабетом, в том числе безболевого ишемии, значимость радионуклидных исследований будет возрастать [72].

Giri et al. показали, что у мужчин с диабетом риск смерти или инфаркта миокарда в течение трех лет после проведения перфузионной ОФЭКТ составляет 13,8% [73]. Такой высокий риск, вероятнее, обусловлен как ложно-отрицательными результатами перфузионной ОФЭКТ миокарда, так и возрастающей распространённостью незначимых стенозов с высоким риском разрушения бляшки. Избежать его позволит внедрение в клиническую практику перфузионной ПЭТ и использование более агрессивных схем консервативной терапии [73]. Проведение нагрузочных проб, совмещённых с физическими нагрузочными тестами, само по себе может являться дополнительным критерием заболевания коронарных сосудов, на что указывают в своей работе Padala et al., отмечая, что пациенты, способные достичь нагрузки свыше 10 метаболических единиц, имеют крайне низкий ежегодный риск коронарных событий, а те, кто преодолел барьер в 5 метаболических единиц, также обладают значительно меньшим риском будущих коронарных событий, даже несмотря на наличие выявленных дефектов перфузии [74]. В дискуссию с авторами этой статьи вступают, однако, Retretta et al., указывая, что существуют серьёзные ограничения использования метаболических единиц как одного из критериев ИБС при проведении перфузионных исследований миокарда, в частности связанные с трудностью определения метаболической единицы у конкретного пациента, что затрудняет оценку затрат энергии на тот или иной вид физической активности [75].

Влияние на будущий риск коронарных событий такого параметра, как переносимость пациентом физической нагрузки при проведении перфузионной ОФЭКТ миокарда, отмечалось и ранее. В частности, в работе Ghatak et al. указывается, что пациенты с сахарным диабетом, которые проходили исследование с физической нагрузкой, имели риск развития сосудистых катастроф

ниже, чем пациенты, проходившие исследование с фармакологической нагрузкой. В этом же исследовании указано, что независимыми предикторами коронарных событий являются сниженная менее 50% фракция выброса, нарушения перфузии при ОФЭКТ миокарда и пожилой возраст [76].

Отдельным вопросом в проведении исследования является необходимость исследования в покое и возможность отказа от него в целях снижения лучевой нагрузки. Исследователи из Японии указывают, что пациенты с нормальными результатами нагрузочного теста имеют такой же риск коронарных событий в будущем, как и те, которым проведено исследование в покое и с физической нагрузкой. Таким образом, сокращение исследования до перфузионной ОФЭКТ в нагрузке, при условии нормальных результатов, может быть разумной мерой по ограничению лучевой нагрузки на пациента [77].

Исследование перфузии миокарда с фармакологической нагрузкой, в частности, с добутином, позволяет использовать этот тест как предиктор коронарного риска на срок до 4 лет от момента проведения исследования, что было показано в исследовании Voiten et al., при котором пациентов наблюдали, в среднем, более 8 лет [78].

9. Заключение

Максимальную диагностическую эффективность при поиске осложнений СДВТ имеет комплекс исследований, который помимо рутинных исследований включает в себя нефросцинтиграфию и перфузионную сцинтиграфию миокарда (покой/нагрузка). Использование комплексного метода радионуклидных исследований позволяет выявлять органические изменения на ранних стадиях и своевременно скорректировать лечебные мероприятия и тактику ведения пациента.

Радионуклидная диагностика имеет ряд преимуществ перед другими методами лучевой диагностики. Методы ядерной медицины малоинвазивны, удобны для пациента, функциональны, позволяют верифицировать большое количество осложнений СДВТ. При этом сцинтиграфия почек позволяет определить наличие микроангиопатий еще до клинических проявлений, а сцинтиграфия сердца – макроангиопатические изменения. При проведении комплексного исследования больных с СДВТ совместное применение этих методов позволит выявлять минимальные функциональные нарушения на ранних стадиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Русский мед. журнал. 2014. Т. 13. С. 954–961.
- Roglic G., Unwin N., Bennet P. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 9. P. 2130–2135.
- Halter J.B., Musi N., McFarland Horne F. et al. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions // *Diabetes*. 2014. Vol. 63. № 8. P. 2578–2589.
- Chowdhury R., Narayan K. M., Zabetian A. et al. Genetic studies of type 2 diabetes in South Asians: a systematic overview // *Curr. Diabetes Rev.* 2014. Vol. 10. № 4. P. 258–274.
- Neumann A., Schoffer O., Norstrom F. et al. Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Vasterbotten Sweden // *Heal. Qual. Life Outcomes*. 2014. Vol. 12. № 1. P. 150–156.
- Murtagh G., O Connell J., O Connell E. et al. Importance of risk factor management in diabetic patients & reduction in stage B heart failure // *QJM*. 2015. Vol. 108. № 4. P. 307–314.
- Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы. – М.: Медицина. 2000. 568 с.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Современные вопросы классификации, диагностики и критерии компенсации сахарного диабета // *Сахарн. диабет*. 2003. Т. 10. С. 5–12.
- Cugnet C., Thivolet C. Classification of diabetes in young adults: new concepts for an old disease // *Diabetes Metab*. 2005. Vol. 31. № 6. P. 595–598.
- Cusnir V., Cusnir V. Jr., Bendelic E. Diabetic retinopathy, practical value of classification // *Oftalmologia*. 2010. Vol. 54. № 3. P. 61–65.
- Kawasaki S., Misawa H., Tamura Y. et al. Relationship between coronary artery disease and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // *Intern. Med*. 2013. Vol. 52. № 22. P. 2483–2487.
- Chantelau E.A., Grutzner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Journal Article // Swiss Med. Wkly*. 2014. Vol. 144. P. w13948.
- Edo A.E., Okaka E., Ezeani I.U. Hyperglycemic crisis precipitated by Lassa fever in a patient with previously undiagnosed type 2 diabetes mellitus // *Niger J. Clin. Pr*. 2014. Vol. 17. № 5. P. 658–661.
- Vahora R., Thakkar S., Marfatia Y. Skin, a mirror reflecting diabetes mellitus: A longitudinal study in a tertiary care hospital in Gujarat // *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2013. Vol. 17. № 4. P. 659–664.
- Hellgren K.J., Agardh E., Bengtsson B. Progression of early retinal dysfunction in diabetes over time: results of a long-term prospective clinical study // *Diabetes*. 2014. Vol. 63. № 9. P. 3104–3111.
- Liu M., Li X.C., Lu L. et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2014. Vol. 18. № 19. P. 2918–2926.
- Aggarwal A., Aggarwal S., Sharma V. Cardiovascular risk factors in young patients of coronary artery disease: differences over a decade // *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2014. Vol. 6. № 3. P. 169–173.
- Kakrani A.L., Gokhale V.S., Vohra K.V. et al. Clinical and nerve conduction study correlation in patients of diabetic neuropathy // *J. Assoc. Physicians India*. 2014. Vol. 62. № 1. P. 24–27.
- Vukojevic Z., Pekmezovic T., Nikolic A. et al. Correlation of clinical and neurophysiological findings with health-related quality of life in patients with diabetic polyneuropathy // *Vojn. Pregl*. 2014. Vol. 71. № 9. P. 833–838.
- Saraswathy R., Anand S., Kunnumpurath S.K. et al. Chromosomal aberrations and exon 1 mutation in the AKR1B1 Gene in patients with diabetic neuropathy // *Ochsner J*. 2014. Vol. 14. № 3. P. 339–342.
- Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина. 1994. 384 с.
- van Eeckhoudt S., Minet M., Lecouvet F. et al. Charcot spinal arthropathy in a diabetic patient // *Acta Clin. Belg*. 2014. Vol. 69. № 4. P. 296–298.
- Lu Q., Ma Y., Xu Y.S. et al. Apelin in epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy // *Mol. Vis*. 2014. Vol. 20. P. 1122–1131.
- Lim Ak. Diabetic nephropathy – complications and treatment // *Int. J. Nephrol. Renov. Dis*. 2014. Vol. 7. P. 361–381.
- Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. – М.: Медицина. 1989. 288 с.
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии // *Терап. архив*. 2014. Т. 86. № 8. С. 90–93.
- Таджиева Д.Ч., Тронько М.Д., Славнов В.М. и др. Динамическая реносцинтиграфия и радионуклидная ангиография в диагностике доклинических форм диабетической нефропатии // *Укр. радиол. журнал*. 1999. Т. 7. № 3. С. 254–258.
- Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // *Diabetes*. 1983. Vol. 32. Suppl 2. P. 64–78.

29. Damsgaard E.M., Mogensen C.E. Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls // *Diabet. Med.* 1986. Vol. 3. № 5. P. 430–435.
30. Chen X., Xiao W., Li X. et al. In vivo evaluation of renal function using diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in type 2 diabetics with normoalbuminuria versus microalbuminuria // *Front Med.* 2014. Vol. 5. P. 73–78.
31. Kim M.K., Yun K.J., Chun H.J. et al. Clinical utility of serum beta-2-microglobulin as a predictor of diabetic complications in patients with type 2 diabetes without renal impairment // *Diabetes Metab.* 2014. Vol. 5. № 4. P. 1000364.
32. Toste S., Viamonte S., Barreira A. et al. Cardiac rehabilitation in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease: A comparative study // *Rev. Port. Cardiol.* 2014. Vol. 33. P. 313–315.
33. Chiang H.H., Tseng F.Y., Wang C.Y. et al. All-cause mortality in patients with type 2 diabetes in association with achieved hemoglobin a1c, systolic blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol levels // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 10. P. e109501.
34. Yu L.B., Shen Y., Li L.X. et al. Detection rates of atherosclerosis by carotid versus lower limb ultrasonography in newly diagnosed type 2 diabetics // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013. Vol. 93. № 27. P. 2143–2145.
35. Bornfeldt K.E. 2013 Russell Ross memorial lecture in vascular biology: cellular and molecular mechanisms of diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34. № 4. P. 705–714.
36. Hayashi T., Kotani H., Yamaguchi T. et al. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111. № 3. P. 1168–1173.
37. Аметов А.С. СДВТ. Проблемы и решения. Учеб. пос. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1032 с.
38. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Миленская Т.М. Осложнения сахарного диабета. Под ред. И.И. Дедова. – М.: Эндокринологический научный центр РАМН, 1995. 21 с.
39. Orasanu G., Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. № 5 Suppl. P. S35–42.
40. Franch-Nadal J., Mata-Cases M., Vinagre I. et al. Differences in the cardiometabolic control in type 2 diabetes according to gender and the presence of cardiovascular disease: results from the eControl study // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. P. 131709.
41. Bergis D., Bergis P.M., Hermanns N. et al. Coronary artery disease as an independent predictor of survival in patients with type 2 diabetes and Charcot neuro-osteoarthropathy // *Acta Diabetol.* 2014. Vol. 51. № 6. P. 1041–1048.
42. Cox A.J., Hsu F.C., Freedman B.I. et al. Contributors to mortality in high-risk diabetic patients in the diabetes heart study // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 10. P. 2798–2803.
43. Juarez D.T., Demaris K.M., Goo R. et al. Significance of HbA1c and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014. Vol. 7. P. 487–494.
44. Ferrannini E. The target of metformin in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 16. P. 1547–1548.
45. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Hear. J.* 2007. Vol. 28. № 1. P. 88–136.
46. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 28. № 1. P. 42–48.
47. Fiorini F., Barozzi L. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy // *J. Ultrasound.* 2007. Vol. 10. № 4. P. 161–167.
48. Buturović-Ponikvar J., Visnar-Perovic A. Ultrasonography in chronic renal failure // *Eur. J. Radiol.* 2003. Vol. 46. № 2. P. 115–122.
49. Colagiuri S., Best J. Lipid-lowering therapy in people with type 2 diabetes // *Curr Opin Lipidol.* 2002. Vol. 13. № 6. P. 617–623.
50. Tatarchenko I.P., Pozdniakova N.V., Dudukina E.A. et al. Clinicofunctional evaluation of ischemic episodes and vascular endothelium in patients with type 2 diabetes // *Klin. Med.* 2006. Vol. 84. № 12. P. 31–34.
51. Petrii V.V., Mikova N.V., Makolkin V.I. Correction of episodes of transitory myocardial ischemia with trimetazidine in patients with ischemic heart disease combined with type 2 diabetes mellitus // *Kardiologia.* 2007. Vol. 47. № 7. P. 22–25.
52. Young L.H., Wackers F.J., Chyun D.A. et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2009. Vol. 301. № 15. P. 1547–1555.
53. Saito T., Kita M., Taguchi H. et al. Painless myocardial ischemia during the treadmill test in the elderly // *Rinsho Byori.* 2004. Vol. 52. № 10. P. 799–803.
54. Kasim M., Currie G.M., Tjahjono M. et al. Myocardial perfusion SPECT utility in predicting cardiovascular events among Indonesian diabetic patients // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2013. Vol. 7. P. 82–89.
55. Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M. et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2010. Vol. 11. № 1. P. 61–74.
56. Харина Д.С., Сервули Е.А., Полетаева Т.А. и соавт. Комплексная радионуклидная диагностика ранних осложнений у пациентов с СДВТ // *Вестник РНИЦП.* 2015. № 15. С. 56–61.
57. Su Y., Liu X.M., Sun Y.M. et al. Endothelial dysfunction in impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus // *Amer. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102. № 4. P. 497–498.
58. Peix A. Usefulness of nuclear cardiology techniques for silent ischemia detection in diabetics // *MEDICC Rev.* 2013. Vol. 15. № 1. P. 33–36.
59. Bolus N.E. Nuclear medicine instrumentation // *J. Nucl. Med. Technol.* 2010. Vol. 38. № 3. P. 172–173.
60. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Знаменский И.А. и соавт. Радионуклидная диагностика. Учеб. пос. Под ред. А.Л. Юдина. – М.: ИД «Русский врач». 2012. 96 с.
61. Славнов В.Н., Савицкий С.Ю. Радионуклидные методы в диагностике осложнений сахарного диабета // *Артериальная гипертензия.* 2009. Т. 2. № 4. С. 37–42.
62. Poirier J.Y., Moisan A., Le Cloirec J. et al. Renal scintigraphy in insulin-dependent diabetes mellitus: early glomerular and urologic dysfunction. // *J. Diabet. Complications.* Vol. 4. № 3. P. 113–118.
63. Jun L., Shuhao Z., Rong G. et al. Significance of renal scintigraphy with ^{99m}Tc-DTPA for the diagnosis of diabetic nephropathy // *Nucl. Tech.* 1995. Vol. 18. № 11. P. 679–681.
64. Страбыкина Д.С., Полетаева Т.А., Сервули Е.А. и соавт. Роль методов ядерной медицины в ранней диагностике ангиопатий при СДВТ // *Росс. электрон. ж. лучевой диагностики. Приложение. Мат-лы VIII всеросс. нац. конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2014».* 2014. Т. 3. № 2. С. 134.
65. Schepis T., Benz K., Haldemann A. et al. Prognostic value of stress-gated ^{99m}-technetium SPECT myocardial perfusion imaging: risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and prior coronary revascularization // *J. Nucl. Cardiol.* 2013. Vol. 20. № 5. P. 755–762.
66. Bourque J.M., Beller G.A. Stress Myocardial Perfusion Imaging for Assessing Prognosis: An Update // *JACC Cardiovasc. Imag.* 2011. Vol. 4. № 12. P. 1305–13019.
67. Luginirski P., Chow B.J., Ruddy T.D. Impact of SPECT myocardial perfusion imaging on cardiac care // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014. Vol. 12. № 11. P. 1247–1249.
68. Siqueira M.E., Segundo Neto E.M., Kelendjian J.F. et al. Diagnostic value of myocardial radionuclide imaging in patients with multivessel coronary disease // *Arq. Bras. Cardiol.* 2011. Vol. 97. № 3. P. 194–198.
69. Rijnierse M.T., de Haan S., Harms H.J. et al. Impaired hyperemic myocardial blood flow is associated with inducibility of ventricular arrhythmia in ischemic cardiomyopathy // *Circ Cardiovasc. Imag.* 2014. Vol. 7. № 1. P. 20–30.

70. Acampa W., Petretta M., Evangelista L. et al. Myocardial perfusion imaging and risk classification for coronary heart disease in diabetic patients. The IDIS study: a prospective, multicentre trial // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2012. Vol. 39. № 3. P. 387–395.
71. Salehi Y., Fard-Esfahani A., Fallahi B. et al. The myocardial perfusion scintigraphy in asymptomatic diabetic patients // *Iran J Nucl Med.* 2015. Vol. 23. № 1. P. 27–35.
72. Wackers F.J.T., Zaret B.L. Detection of Myocardial Ischemia in Patients With Diabetes Mellitus // *Circulation.* 2002. Vol. 105. № 1. P. 5–7.
73. Giri S., Shaw L.J., Murthy D.R. et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. // *Circulation.* 2002. Vol. 105. № 1. P. 32–40.
74. Padala S.K., Ghatak A., Padala S. et al. Cardiovascular risk stratification in diabetic patients following stress single-photon emission-computed tomography myocardial perfusion imaging: The impact of achieved exercise level // *J. Nucl. Cardiol.* 2014. Vol. 21. № 6. P. 1132–1143.
75. Petretta M., Acampa W., Cuocolo A. Cardiovascular risk stratification in diabetic patients: Is all in METS? // *J. Nucl. Cardiol. Springer US.* 2014. Vol. 21. № 6. P. 1144–1147.
76. Ghatak A., Padala S., Katten D.M. et al. Risk stratification among diabetic patients undergoing stress myocardial perfusion imaging // *J. Nucl. Cardiol.* 2013. Vol. 20. № 4. P. 529–538.
77. Takanao U., Kazuya T., Hirofumi M. et al. Prognostic Value of Normal Stress-Only Technetium-99m Myocardial Perfusion Imaging Protocol // *Circ. J. Circ. J. Off. J. Japanese Circ. Soc.* 2012. Vol. 76. № 10. P. 2386–2391.
78. Boiten H.J., van Domburg R.T., Valkema R. et al. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging: 8-year outcomes in patients with diabetes mellitus // *Eur. Hear. J. – Cardiovasc. Imaging.* 2016. Vol. 17. № 8. P. 871–876.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2017. Vol. 62. № 1

Radiation Epidemiology

DOI 10.12737/25062

Nuclear Medicine in Diagnosis of Angiopathy in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

D.S. Kharina^{1,2}, T.A. Poletaeva¹, A.K. Kondakov^{1,2}, D. Yu. Mosin¹, A.E. Nikitin¹, I.A. Znamensky^{1,2}

1. Central Clinical Hospital of RAS, Moscow, Russia. E-mail: sardina.sl@mail.ru; 2. N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

D.S. Kharina – radiologist in nuclear medicine department of Central Clinical Hospital of the RAS, post-graduate student in radiology and radiotherapy department, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); T.A. Poletaeva – head of therapeutic department of Central Clinical Hospital of the RAS; A.K. Kondakov – radiologist in nuclear medicine department of Central Clinical Hospital of the RAS, post-graduate student of radiology and radiotherapy department, Pirogov RNRMU; D.Yu. Mosin – radiologist in nuclear medicine department of Central Clinical Hospital of the RAS; A.E. Nikitin – head of Central Clinical Hospital of the RAS, MD., professor; I.A. Znamensky – head of nuclear medicine department of Central Clinical Hospital of the RAS, MD, professor of radiology and radiotherapy department, Pirogov RNRMU

Abstract

Purpose: To determine the role of nuclear medicine techniques in the early detection of angiopathy in patients with diabetes and to estimate their accuracy in comparison with routine diagnostic methods for evaluation of target organ damage.

Material and methods: A literature review, selected from the Russian and international bibliographic databases (RSCI, Medline, Google Scholar), dedicated to diagnostic technologies for identification of angiopathy in patients with diabetes mellitus.

Results: 193 sources dedicated to the diagnosis of micro- and macrovascular damage were analyzed, 66 of which were included in this study, 54 of them international and 12 domestic ones responding to the purpose of the study. The analysis revealed that the radionuclide methods of investigation reflecting the functional state of the tissues were evaluated in a small number of publications on early diagnosis angiopathy caused by diabetes mellitus type 2. Most often, high blood glucose concentration damages kidney tissue and myocardium. It is shown that the methods of dynamic nephroscintigraphy and ECG-gated myocardial perfusion SPECT allow to evaluate the progression of micro- and macrovascular disease before the manifestation of paraclinical signs according to other diagnostic methods. Key determined parameter in dynamic nephroscintigraphy is glomerular filtration rate, which declines on the early stages of the disease. Myocardial perfusion SPECT imaging provides a possibility to assess frequency and severity of ischemic myocardial injury.

Conclusions: The use of nuclear medicine techniques in the diagnosis of angiopathy in diabetes allows verification of early damage to target organs. The most effective diagnostic methods for this purpose are dynamic nephroscintigraphy and myocardial perfusion SPECT which sensitivity is substantially higher than conventional diagnostic methods.

Key words: diabetes mellitus type 2, nuclear medicine, dynamic nephroscintigraphy, myocardial perfusion imaging, impaired glucose tolerance

REFERENCES

1. Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Saharnyj diabet i serdechno-sosudistye zabolevaniya // *Russkij med. zhurnal.* 2014. T. 13. S. 954–961.
2. Dedov I.I., Balabolkin M.I., Marova E.I. Bolezni organov ehndokrinnoj sistemy. – M.: Medicina. 2000. 568 s.
3. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Sovremennye voprosy klassifikacii, diagnostiki i kriterii kompensacii saharnogo diabeta // *Saharn. diabet.* 2003. T. 10. S. 5–12.
4. Efimov A.S. Diabeticheskie angiopatii. – M.: Medicina. 1989. 288 s.
5. Stacenko M.E., Derevyanchenko M.V. Korrekciya disfunkcii ehndoteliya u bol'nyh arterial'noj gipertenzij s saharnym diabetom 2-go tipa na fone kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii // *Terap. arhiv.* 2014. T. 86. № 8. S. 90–93.
6. Tadzhiyeva D.CH., Tron'ko M.D., Slavnov V.M. i dr. Dinamicheskaya renoscintigrafiya i radionuklidnaya angiografiya v diagnostike doklinicheskikh form diabeticheskoy nefropatii // *Ukr. radiol. zhurnal.* 1999. T. 7. № 3. S. 254–258.
7. Ametov A.S. SDVT. Problemy i resheniya. Ucheb.pos. 2-e izd. – M.: GEHOTAR-Media, 2014. 1032 s.
8. Anciferov M.B., Galstyan G.R., Milen'kaya T.M. Oslozhneniya saharnogo diabeta. Pod red. I.I. Dedova. – M.: EHndokrinologicheskij nauchnyj centr RAMN, 1995. 21 s.
9. Harina D.S., Servuli E.A., Poletaeva T.A. i soavt. Kompleksnaya radionuklidnaya diagnostika rannih oslozhnenij u pacientov s SDVT // *Vestnik RNCRR.* 2015. № 15. S. 56–61.
10. Yudin A.L., Afanas'eva N.L., Znamenskij I.A. i soavt. Radionuklidnaya diagnostika. Ucheb. pos. Pod. red. A.L. YUdina. – M.: ID «Russkij vrach». 2012. 96 s.
11. Slavnov V.N., Savickij S.YU. Radionuklidnye metody v diagnostike oslozhnenij saharnogo diabeta // *Arterial'naya gipertenziya.* 2009. T. 2. № 4. S. 37–42.
12. Strabykina D.S., Poletaeva T.A., Servuli E.A. i soavt. Rol' metodov yadernoj mediciny v rannej diagnostike angiopatij pri SDVT // *Ross. ehlektron. zh. luchevoj diagnostiki. Prilozhenie. Mat-ly VIII vsereoss. nac. kongressa luchevyh diagnostov i terapevtov «Radiologiya 2014».* 2014. T. 3. № 2. S. 134. p.p. 2–6, 9–20, 28–36, 39–55 see P. 62 p.p. 57–59, 65–79 see P. 63

В.А. Лисин

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ФАКТОРА ВЫИГРЫША В НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНОЙ МОДЕЛИ

Томский НИИ онкологии, Томск. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Лисин В.А. – профессор кафедры прикладной физики, доктор технических наук

Реферат

Цель: Изучить зависимости терапевтического фактора выигрыша ($TФВ$) от дозы в терапии пучком нейтронов циклотрона У-120 при различных соотношениях параметров линейно-квадратичной модели, характеризующих радиочувствительность опухолевой и нормальной ткани.

Материал и методы: $TФВ$ в нейтронной терапии рассчитывают как отношение относительной биологической эффективности нейтронов для опухоли ($ОБЭ_{оп}$) к $ОБЭ$ для нормальной ткани ($ОБЭ_{нм}$). Для расчета зависимостей $ОБЭ$ нейтронов от дозы и $TФВ$ применена линейно-квадратичная модель (ЛКМ). Рассмотрены два случая: 1) в исследование включены три типа опухоли с различной радиочувствительностью, при облучении которых критической является одна и та же нормальная ткань; 2) рассмотрен результат нейтронной терапии для одной и той же опухоли, когда в качестве критических взяты три типа нормальной ткани с различной радиочувствительностью.

Результаты: На основе расчетов и анализа литературных данных получены зависимости $ОБЭ$ нейтронов от дозы для выбранных типов опухолей и нормальных тканей. Рассмотрены варианты: 1) $ОБЭ_{оп} > ОБЭ_{нм}$; 2) $ОБЭ_{оп} < ОБЭ_{нм}$, причем в первом и во втором случае зависимости в интервале терапевтических доз являются сходящимися; 3) зависимости $ОБЭ_{оп}$ и $ОБЭ_{нм}$ от дозы пересекаются. Найдены зависимости $TФВ$ в нейтронной терапии от разовых очаговых доз и количественных соотношений между параметрами линейно-квадратичной модели, характеризующими радиочувствительность опухолевой и нормальной ткани. Многовариантность соотношения между зависимостями от дозы $ОБЭ_{оп}$ и $ОБЭ_{нм}$ является причиной многообразия зависимостей $TФВ$ от дозы. В первом случае найдено, что $TФВ$, а значит, и преимущество нейтронной терапии возрастает с ростом отношения (α/β) , и с уменьшением однократной очаговой дозы, причем максимальное значение $TФВ$ равно ~ 1.4 . Во втором случае $TФВ < 1$, т.е. эффективность нейтронной терапии ниже, чем эффективность терапии редкоизионизирующим излучением, но она улучшается с ростом однократной очаговой дозы и с уменьшением радиочувствительности нормальной ткани. В третьем случае доза D_n в точке пересечения является границей, слева от которой $TФВ > 1$, а справа – $TФВ < 1$ при условии, что в области $D < D_n$, $ОБЭ_{оп} > ОБЭ_{нм}$.

Выводы: Полученные результаты при известных параметрах ЛКМ для опухолевой и нормальной ткани позволяют делать более обоснованный выбор между нейтронной терапией и терапией редкоизионизирующим излучением с целью повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Показано, что в случае выбора нейтронной терапии анализ зависимости $TФВ$ от дозы позволяет выбрать и оптимальный режим фракционирования дозы.

Ключевые слова: нейтронная терапия, линейно-квадратичная модель, терапевтический фактор выигрыша

Поступила: 29.03.2016. Принята к публикации: 29.12.2016

Введение

Одним из видов лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований является дистанционная терапия быстрыми нейтронами. Пионером в использовании пучка быстрых нейтронов для лечения рака стал R. Stone, который начал исследования в 1938 г. Однако в то время не было известно одно из важнейших свойств ионизирующих излучений, состоящее в том, что различные виды излучений при одинаковых поглощенных дозах создают в облучаемом биологическом объекте эффекты, существенно различающиеся по степени выраженности. В результате у пациентов возникли тяжелые лучевые повреждения [1], и после серии неудач такого рода применение нейтронной терапии (НТ) в 1942 г. было прервано на длительный срок. Проведенные в последующем радиобиологические исследования нейтронного излучения и введение такого понятия как относительная биологическая эффективность ($ОБЭ$) излучений позволили возобновить клинические испытания НТ. Благодаря длительным исследованиям [2–7] доказано, что она в большей степени эффективна при лечении радиорезистентных к редкоизионизирующему излучению опухолей, например, рецидивирующих опухолей, которые часто бывают гипоксическими и высоко дифференцированными [5–11].

Некоторые авторы полагают, что применение НТ «существенно повышает эффективность лечения за счет более выраженного повреждающего действия» нейтронов [12]. Однако, при этом не учитывают, что более сильное воздействие при равных поглощенных дозах нейтроны оказывают и на здоровую ткань, что

может привести к серьезным лучевым осложнениям, как это и наблюдалось при первых испытаниях НТ [1]. Поэтому в качестве критерия, с помощью которого можно прогнозировать эффективность НТ, предложен так называемый терапевтический фактор выигрыша ($TФВ$), определяемый соотношением [13]:

$$TФВ(d_n) = \frac{ОБЭ_{оп}(d_n)}{ОБЭ_{нм}(d_n)}, \quad (1)$$

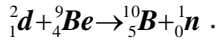
где $ОБЭ_{оп}$ и $ОБЭ_{нм}$ – относительная биологическая эффективность нейтронов для опухолевой и нормальной ткани соответственно; d_n – доза нейтронов.

Анализ соотношения (1) представляет существенный интерес для различных типов опухолей и нормальных тканей, а также для различных источников нейтронного излучения, поскольку из него следует, что эффективность НТ будет выше эффективности терапии редкоизионизирующим излучением (ТРИ) при условии $TФВ > 1$. В работе [14] рассмотрены варианты зависимостей $ОБЭ$ от дозы для нормальной и опухолевой ткани, полученные на основе линейно-квадратичной модели (ЛКМ) для излучений с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ). Однако в [14] анализ выполнен без указания конкретного вида плотноионизирующего излучения и его энергии, без указания конкретных типов опухоли и нормальной ткани, а оценка значений $TФВ$ не проведена.

Цель – изучение зависимости терапевтического фактора выигрыша от дозы в терапии пучком нейтронов циклотрона У-120 при различных соотношениях параметров линейно-квадратичной модели, характеризующих радиочувствительность опухолевой и нормальной ткани.

Материал и методы

Терапевтический пучок нейтронов, для которого выполнено данное исследование, имеет сплошной энергетический спектр при средней энергии 6,3 МэВ и получен на циклотроне У-120 в реакции дейтронов на бериллии:



Как следует из соотношения (1), для расчета функции $TФВ(d_n)$ необходимо найти зависимости $ОБЭ(d_n)$ для опухолевой и нормальной ткани. В общем случае к определению $ОБЭ$ излучений существует несколько подходов [15, 16]. В данной работе, как и в [14], за основу взято классическое определение $ОБЭ$, рекомендованное в [17]:

$$ОБЭ = \frac{D_{cm}}{D_x} , \tag{2}$$

где D_{cm} и D_x – дозы стандартного и исследуемого излучений, приводящие к одинаковому радиобиологическому эффекту.

Для получения зависимостей $ОБЭ(d_n)$ на основе определения (2) применена ЛКМ, согласно которой выживаемость клеток при облучении их редкоизирующим излучением и нейтронами может быть описана следующими выражениями:

$$S_\gamma = S_o \exp[-(\alpha_\gamma d_\gamma + \beta_\gamma d_\gamma^2)] , \tag{3}$$

$$S_n = S_o \exp[-(\alpha_n d_n + \beta_n d_n^2)] , \tag{4}$$

где S_o , S_γ и S_n – начальное число клеток и число клеток, выживших после облучения дозами d_γ и d_n соответственно; α_γ , α_n , β_γ , β_n – параметры модели, причем α_γ и α_n определяют долю летальных повреждений в клетках и выражаются в $Гр^{-1}$, а параметры β_γ и β_n определяют долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеют размерность $Гр^{-2}$. Поскольку излучения с высокой $ЛПЭ$ с большей вероятностью производят летальные повреждения клеток, как правило, имеет место неравенство $\alpha_n > \alpha_\gamma$ [14].

На рис. 1 приведены зависимости выживаемости клеток, облучаемых фотонами (1) и нейтронами (2). Расчет для γ -излучения проведен по формуле (3), а для нейтронов – по (4). Параметры модели α_γ , α_n , β_γ , β_n найдены нами ранее в работе [18]. Поскольку значения $ОБЭ$, согласно (2), определяют при одинаковых радиобиологических эффектах, при условии $S_\gamma = S_n$ на основании формул (3), (4) и графиков рис. 1 можно записать:

$$\alpha_\gamma d_\gamma + \beta_\gamma d_\gamma^2 = \alpha_n d_n + \beta_n d_n^2 . \tag{5}$$

Выражая из (5) величину d_γ в явном виде, получим:

$$d_\gamma = \frac{-\alpha_\gamma + [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{0,5}}{2\beta_\gamma} . \tag{6}$$

С учетом (6), на основании определения (2), зависимость $ОБЭ$ нейтронов от дозы примет вид:

$$ОБЭ(d_n) = \frac{-\alpha_\gamma + [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{0,5}}{2\beta_\gamma d_n} \tag{7}$$

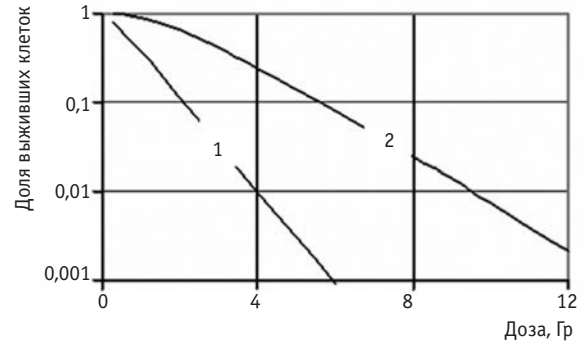


Рис. 1. Выживаемость клеток, облучаемых фотонами (1) и нейтронами (2)

Функция (7) определена во всем диапазоне доз, кроме точки $d_n = 0$. Анализ выражения (7) показывает, что прямая подстановка в него значения $d_n = 0$ приводит к неопределенности вида:

$$ОБЭ(d_n = 0) = \frac{0}{0} . \tag{8}$$

Понятно, что непосредственно практического смысла величина $ОБЭ$ при $d_n = 0$ не имеет, однако она, как показано в [14], полезна при проведении теоретического анализа соотношений $ОБЭ$ опухолевой и нормальной тканей. Для раскрытия неопределенности (8) применим правило Лопиталья, согласно которому предел отношения двух функций равен пределу отношения их производных:

При этом для выражения (7) введем обозначения:

$$f(d_n) = -\alpha_\gamma + [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{0,5} \tag{9}$$

$$\varphi(d_n) = 2\beta_\gamma d_n \tag{10}$$

В соответствии с правилом Лопиталья:

$$ОБЭ(d_n = 0) = \lim_{d_n \rightarrow 0} ОБЭ(d_n) = \lim_{d_n \rightarrow 0} \frac{df(d_n)/d(d_n)}{d\varphi(d_n)/d(d_n)} . \tag{11}$$

С учетом (9) и (10), числитель дроби в (11) после дифференцирования будет равен:

$$\frac{df(d_n)}{d(d_n)} = 0,5 \times [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{-0,5} \times 4\beta_\gamma (\alpha_n + 2\beta_n d_n) , \tag{12}$$

а знаменатель:

$$\frac{d\varphi(d_n)}{d(d_n)} = 2\beta_\gamma . \tag{13}$$

Величину $ОБЭ(d_n = 0)$ принято обозначать $ОБЭ_{max}$ [14], поэтому подстановка производных, определяемых уравнениями (12) и (13), в уравнение (11) при $d_n = 0$ приводит к соотношению:

$$ОБЭ_{max} = \frac{\alpha_n}{\alpha_\gamma} . \tag{14}$$

В работах [14, 19] через величину $ОБЭ_{max}$ между функцией $ОБЭ = f(d_\gamma)$ и параметрами ЛК модели для излучений с низкой $ЛПЭ$ устанавливается связь, выражаемая уравнением:

$$ОБЭ(d_\gamma) = \frac{(\alpha_\gamma / \beta_\gamma) ОБЭ_{max} + \{(\alpha_\gamma / \beta_\gamma)^2 ОБЭ_{max}^2 + 4d_\gamma [(\alpha_\gamma / \beta_\gamma) + d_\gamma]\}^{0,5}}{2[(\alpha_\gamma / \beta_\gamma) + d_\gamma]} \tag{15}$$

Характерное отличие выражения (15) от найденного нами выражения (7) состоит в том, что из (15)

исключены все параметры ЛКМ, относящиеся к излучению с высокой ЛПЭ. Кроме того, значения ОБЭ нейтронов в (15), в отличие от (7), выражены не как функция дозы нейтронов, а как функция дозы фотонного излучения, что требует дополнительных преобразований для проведения расчетов по (1). Для достижения поставленной цели, то есть для нахождения зависимостей ТФВ от дозы нейтронов, нами для сравнения применены обе зависимости (7) и (15).

Результаты и обсуждение

Прежде всего, рассчитаны зависимости, определяемые соотношением (1), для циклотрона У-120. Распределение поглощенной дозы нейтронов в тканеэквивалентной среде для циклотрона У-120 таково [3, 4], что критическим органом, в котором чаще всего возникают лучевые реакции, является кожа. То есть кожа в данном случае является той нормальной тканью, для которой представляет наибольший интерес анализ зависимостей, определяемых соотношением (1). Как уже отмечено нами в [18], определены параметры α_n и β_n для кожи, облучаемой пучком нейтронов циклотрона У-120, что дает возможность расчета соответствующей зависимости ОБЭ непосредственно от дозы нейтронов по найденному нами уравнению (7). Зависимость ОБЭ нейтронов циклотрона У-120 от дозы для кожи, рассчитанная по (7), приведена на рис. 2. Точки на графике – данные работы [20], полученные в клинических исследованиях.

Видно, что найденная теоретическая зависимость $ОБЭ_n(d_n)$ удовлетворительно согласуется с известными клиническими данными. В соответствии с данными из [18] и соотношением (14), для кожи значение $ОБЭ_{max} = 4,12$. Отметим, что в [14] для нормальных тканей, тип которых не указан, для $ОБЭ_{max}$ приняты значения 2,5; 4 и 6, то есть полученное нами значение находится в пределах, выбранных для исследования в [14].

Расчет зависимостей ОБЭ нейтронов от дозы для опухолей, облучаемых пучком циклотрона У-120, проведен с применением выражения (15), в котором отношение $(\alpha/\beta)_y$ и $ОБЭ_{max}$ выбраны на основе литературных данных [14, 21]. Рассмотрены три варианта, в которых облучаемые опухоли характеризуются следующими параметрами: для всех трех случаев $ОБЭ_{max} = 6$, а отношение $(\alpha/\beta)_y$, равно 3 Гр, 6 Гр и 10 Гр, что соответствует данным [14, 21], из которых следует, что для опухолей $1 < (\alpha/\beta)_y < 16$.

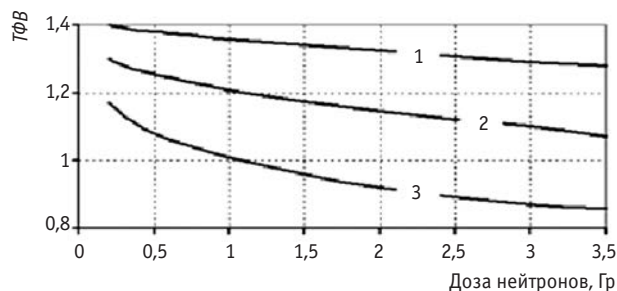


Рис. 3. Зависимости ТФВ от дозы для терапии нейтронным пучком циклотрона У-120 опухолей с характеристиками: (1) $(\alpha/\beta)_y = 10$ Гр; (2) $(\alpha/\beta)_y = 6$ Гр; (3) $(\alpha/\beta)_y = 3$ Гр

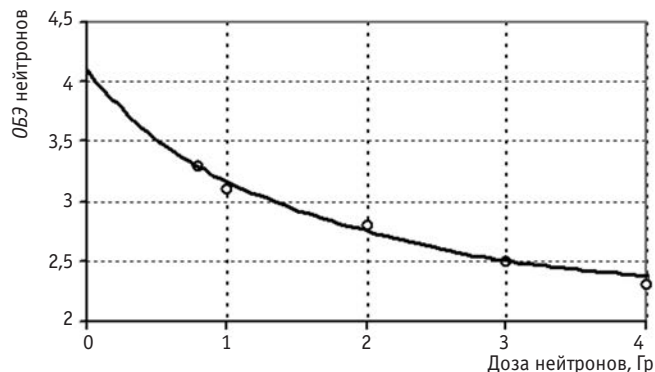


Рис. 2. Зависимость ОБЭ нейтронов циклотрона У-120 от дозы для кожи человека

Зависимости $ОБЭ_n(d_n)$, найденные по (15), преобразованы в $ОБЭ_n(d_n)$, что позволило, с учетом графика рис. 2, по (1) найти $ТФВ_n(d_n)$, которые представлены на рис. 3. По графикам рис. 3 видно, что при рассматриваемых условиях эффективность НТ, по сравнению с эффективностью ТРИ, возрастает с ростом отношения $(\alpha/\beta)_y$. При этом для $(\alpha/\beta)_y = 10$ и $(\alpha/\beta)_y = 6$ НТ эффективней ТРИ во всем представленном на графике диапазоне доз. При $(\alpha/\beta)_y = 3$ и разовой очаговой дозе РОД > 1 Гр НТ уступает по эффективности ТРИ. Также видно, что при рассматриваемой совокупности параметров, характеризующих опухолевую и нормальную ткань, эффективность НТ на циклотроне У-120 возрастает с уменьшением однократной дозы.

Представляет интерес сравнить полученные нами результаты с данными работы [14], в которой по выражению (15) рассчитаны зависимости $ОБЭ = f(d_y)$ для опухолевой и для нормальной тканей. При этом в [14] применены следующие радиобиологические параметры: для опухоли $ОБЭ_{max} = 2,5$; $(\alpha/\beta)_y = 10$ Гр; для нормальной ткани $(\alpha/\beta)_y = 3$ Гр, а величина $ОБЭ_{max}$ принимает значения: 2,5; 4 и 6. Это означает, что рассматривается только один тип опухоли, а в качестве критических берутся различные нормальные ткани.

В результате обработки представленной в [14] информации о зависимостях $ОБЭ(d_y)$ для опухолевой и нормальной тканей, нами получены данные о зависимости ТФВ от дозы нейтронов для указанных выше случаев. Результаты приведены на рис. 4. Сравнивая приведенные на рис. 4 зависимости, можно заключить, что в первом случае $ТФВ > 1$ во всем рассматриваемом диапазоне доз, и значит, в этом случае НТ эффективней ТРИ при любом значении РОД. В третьем случае

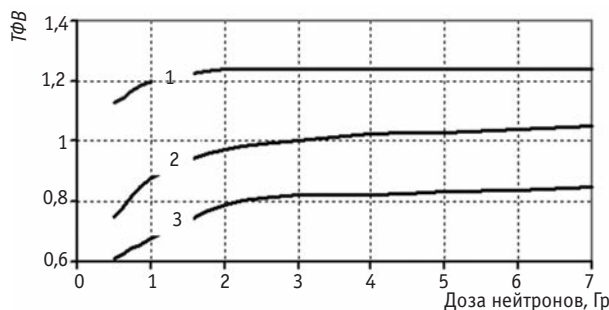


Рис. 4. Зависимости ТФВ от дозы для излучения с высокой ЛПЭ; параметры нормальной ткани: (1) $ОБЭ_{max} = 2,5$; (2) $ОБЭ_{max} = 4$; (3) $ОБЭ_{max} = 6$

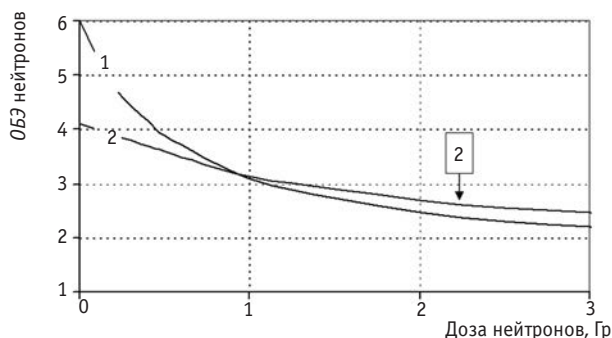


Рис. 5. Зависимости ОБЭ нейтронов от дозы для опухолевой (1) и нормальной (2) ткани, полученные для случая терапии на циклотроне У-120

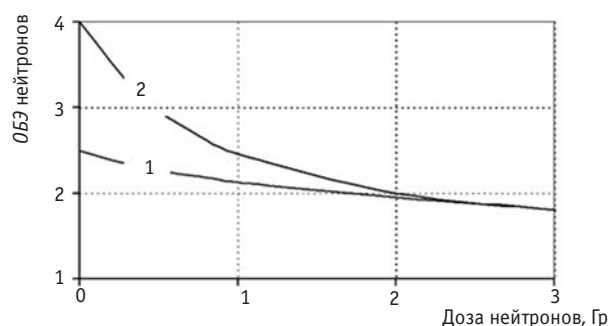


Рис. 6. Зависимости ОБЭ нейтронов от дозы для опухолевой (1) и нормальной (2) ткани, полученные по данным работы [14]

в том же диапазоне доз $TФВ < 1$ и, следовательно, ТРИ эффективней НТ. Второй случай занимает промежуточное положение, когда при $d_n < 3$ Гр $TФВ < 1$, а при $d_n > 3$ Гр $TФВ > 1$, то есть при $d_n > 3$ Гр НТ имеет некоторое преимущество, по сравнению с ТРИ. В области $d_n > 2$ Гр преимущество того и другого вида излучения остается практически постоянным. Из сравнения графиков рис. 3 и 4 следует, что, если в первом случае эффективность НТ, по сравнению с ТРИ, возрастает с уменьшением РОД, то во втором – напротив: эффективность НТ с уменьшением РОД снижается. Для пояснения наблюдаемых на рис. 3 и рис. 4 разнонаправленных эффектов на рис. 5 и 6 в качестве примера приведены зависимости ОБЭ нейтронов для опухолевой и нормальной ткани от дозы.

Графики рис. 5 соответствуют зависимости «3» на рис. 3, а графики рис. 6 – зависимости «2» на рис. 4. Из сравнения рис. 5 и 6 видно, что в том и другом случае в рассмотренном диапазоне доз зависимости $OБЭ_{оп}(d_n)$ и $OБЭ_{нм}(d_n)$ являются пересекающимися или сходящимися. При этом совокупность параметров ЛКМ в случае облучения на циклотроне приводит к тому, что с ростом дозы, как это следует из сравнения графиков «1» и «2» на рис. 5, отношение $OБЭ_{оп}(d_n)/OБЭ_{нм}(d_n)$, уменьшается. В случае же, соответствующем данным работы [14] (рис. 6), совокупность параметров ЛКМ обеспечивает возрастание отношения $OБЭ_{оп}(d_n)/OБЭ_{нм}(d_n)$ с ростом дозы, что и проявляется разнонаправленностью эффектов на рис. 3 и 4.

Из проведенного сравнения следует, что при известных параметрах ЛКМ для опухолевой и нормальной ткани необходимым условием, при котором следует ожидать более высокую эффективность НТ, по сравнению с ТРИ, является соотношение:

$$\left(\frac{\alpha_n}{\alpha_\gamma}\right)_{оп} > \left(\frac{\alpha_n}{\alpha_\gamma}\right)_{нм}, \tag{16}$$

где отношение с индексом «оп» характеризуют опухолевую, а с индексом «нм» – нормальную ткань.

Соотношение (16) означает, что, по крайней мере, в области малых РОД зависимость $OБЭ_{оп}(d_n)$ будет проходить выше зависимости $OБЭ_{нм}(d_n)$, что обеспечит значения $TФВ > 1$. Однако, поскольку количественные соотношения между параметрами ЛКМ для опухолевой и нормальной ткани весьма разнообразны, для полноты суждения об эффективности НТ по сравнению с ТРИ необходимо иметь зависимость $TФВ(d_n)$ во всем возможном диапазоне РОД.

Выводы

В проведенных исследованиях найдены зависимости терапевтического фактора выигрыша в нейтронной терапии от разовых очаговых доз и количественных соотношений между параметрами линейно-квадратичной модели, характеризующими радиочувствительность опухолевой и нормальной ткани. Полученные результаты позволяют делать более обоснованный выбор между нейтронной терапией и терапией редкоизионизирующим излучением с целью повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Stone R. Neutron therapy and specific ionization. Janewry Memorial Lecture // Amer. J. Roentgenol. 1948. Vol. 59. P. 771–778.
- Catterall M., Bewley D.K. Fast Neutrons in the Treatment of Cancer. – London, Academic Press, New York. Grune and Stratto. 1979. 394 pp.
- Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А. Дистанционная нейтронная терапия. – Томск: Изд. ТГУ. 1991. 300 с.
- Лисин В.А. Дозиметрическое компьютерное планирование терапии злокачественных опухолей пучком быстрых нейтронов циклотрона У-120 // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1991. № 1. С. 26–28.
- Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Втюрин Б.М. и соавт. Быстрые нейтроны реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и ротоглотки // Росс. онкол. журнал. 2000. №6. С. 4–7.
- Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. – Обнинск: Изд-во МРНЦ РАМН. 2001. 132 с.
- Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. – М.: Издательство РАМН. 2008. 124 с.
- Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. – Томск. 2003. 200 с.
- Musabaeva L.I., Lysin V.A. Response of resistant malignant tumors to neutron therapy // Adv. Mater. Res. 2015. Vol. 1084. P. 467–470.
- Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H. Современное состояние терапии быстрыми нейтронами // Сиб. онкол. журнал. 2015. № 6. С. 5–11.
- Кандакова Е.Ю. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии опухолей головы и шеи. Дисс. докт. М. 2015. 197с.
- Мельников А.А., Васильев С.А., Смольникова Е.В. и соавт. Динамика хромосомных aberrаций и микроядер в лимфоцитах больных злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии // Сиб. онкол. журнал. 2012. № 4. С. 52–56.
- Макарова Г.В. Радиобиологические предпосылки применения быстрых нейтронов в лучевой терапии злокачественных опухолей // В кн: «Быстрые нейтроны в лучевой терапии злокачественных опухолей». Под ред. А.И. Рудермана, И.М. Франка. – М. 1976. 172 с.

14. Dale R.G., Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43. № 3. P. 639–645.
15. Особенности механизмов действия плотнойизирующих излучений. Под ред. А.В. Савича, В.К. Мазурика. – М.: Медицина. 1985. 230 с.
16. Летов В.Н. Радиобиологические исследования нейтронов // В кн: Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А. «Дистанционная нейтронная терапия». – Томск: Изд. ТГУ. 1991. С. 48–103.
17. Иванов В.И., Машкович В.П., Центр Э.М. Международная система единиц в атомной науке и технике. Справочное руководство. – М.: Энергоиздат. 1981. 196 с.
18. Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии // Мед. физика. 2010. № 4. С. 5–12.
19. Carlsson J., Stenerlow B., Russell K. et al. Cell type dependent effectiveness of tumor cell inactivation by radiation with increased ionization density // Anticancer Res. 1995. Vol. 15. P. 273–282.
20. Hornsey S., Field S. The RBE of cyclotron neutrons for effect on normal tissues // Eur. J. Cancer. 1974. Vol. 10. P. 231–234.
21. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. и соавт. Линейно-квадратичная модель в расчетах изoeffективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. – М. 2005. 67 с.

Evaluation of Therapeutic Gain Factor in Neutron Therapy Based on the Linear Quadratic Model

V.A. Lisin

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

V.A. Lisin – professor, Department of applied physics, Doctor of Engineering Science

Abstract

Purpose: To study the dependencies of therapeutic gain factor (TGF) on dose of cyclotron-produced fast neutron beams using the linear-quadratic model (LQM) parameters characterizing radiation response in tumor and normal tissues.

Material and methods: The TGF in neutron therapy was calculated as the ratio of the relative biological effectiveness of neutrons for tumor (RBE_{tumor}) to relative biological effectiveness for normal tissue ($RBE_{\text{normal tissue}}$). The LQM was used to calculate the dependencies of neutron RBE on the dose and therapeutic gain factor. We considered two cases: 1) neutron therapy for 3 types of tumors with different radiation response, where the same normal tissue was critical; 2) neutron therapy for the same tumor, when 3 types of normal tissues were taken as critical.

Results: Based on calculations and analysis of published data, the dependencies of neutron RBE on dose for selected types of tumors and normal tissues were obtained. The following variants were considered: 1) $RBE_{\text{tumor}} > RBE_{\text{normal tissue}}$; 2) $RBE_{\text{tumor}} < RBE_{\text{normal tissue}}$; in both two variants, the dependencies in the therapeutic dose rate were convergent; 3) the dependencies of RBE_{tumor} and $RBE_{\text{normal tissue}}$ on dose are crossed. The dependencies of TGF for neutron therapy on single boost doses and quantitative ratios between the LQM parameters characterizing radiation response of tumor and normal tissues were found. A multivariate ratio between the dependencies on dose of RBE_{tumor} and $RBE_{\text{normal tissue}}$ was the cause of variety in the dependencies of TGF on dose. In the first case, the TGF increased with increasing $(\alpha/\beta)_p$ ratio and decreasing single dose, and the maximum value of TGF was equal to ~ 1.4 . In the second case, TGF was < 1 , i.e. the effectiveness of neutron therapy was lower than the effectiveness of gamma irradiation, but it was increased with higher single dose and lower radiosensitivity of normal tissue. In the third case, the dose at the intersection point (D_p) was the boundary, and TGF was > 1 to the left of the boundary, and TPV was < 1 to the right of the boundary, provided that $D < D_p$, $RBE_{\text{tumor}} > OBE_{\text{normal tissue}}$.

Conclusion: The obtained results with known parameters of the LQM for tumor and normal tissues allowed us to make an appropriate choice between neutron and gamma-ray therapy in order to increase the effectiveness of treatment for cancer patients. It was shown that in the case of neutron therapy, the analysis of dependencies of TGF on dose allowed the optimal dose fractionation regimen to be selected.

Key words: neutron therapy, linear-quadratic model, therapeutic gain factor

REFERENCES

1. Stone R. Neutron therapy and specific ionization. Janewry Memorial Lecture // Amer. J. Roentgenol. 1948. Vol. 59. P. 771–778.
2. Catterall M., Bewley D.K. Fast Neutrons in the Treatment of Cancer. – London, Academic Press, New York. Grune and Stratto. 1979. 394 pp.
3. Zyrjanov B.N., Musabaeva L.I., Letov V.N., Lisin V.A. Distanционная нейтронная терапия Томск, Изд. ТГУ, 1991. 300 с.
4. Lisin V.A. Dozimetriceskoe komp'yuternoe planirovanie terapii zlokachestvennyh opuholej puchkom bystryh nejtronov ciklotrona U-120 // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 1991. № 1. С. 26–28.
5. Gulidov I.A., Mardynskij Ju.S., Vtjurin B.M. et al. Bystrye nejtrony reaktora v sochetannoj gamma-nejtronnoj terapii bol'nyh rakom organov polosti rta i rotoglotki // Ross. onkol. zhurnal. 2000. № 6. С. 4–7.
6. Gulidov I.A., Mardynskij Ju. S., Cyb A.F., Sysoev A. S. Nejtrony jadernyh reaktorov v lechenii zlokachestvennyh novoobrazovaniy. – Obninsk: Izd-vo MRNC RAMN. 2001. 132 s.
7. Vazhenin A.V., Rykovanov G.N. Ural'skij centr nejtronnoj terapii: istoriya sozdaniya, metodologiya, rezul'taty rabot. – Moskva: Izdatel'stvo RAMN. 2008. 124 s.
8. Musabaeva L.I., Zhogina Zh.A., Slonimskaja E. M., Lisin V.A. Sovremennye metody luchevoj terapii raka molochnoj zhelezy. – Tomsk. 2003. 200 s.
9. Musabaeva L.I., Lisin V.A. Response of resistant malignant tumors to neutron therapy // Adv. Mater. Res. 2015. Vol. 1084. P. 467–470.
10. Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitkreutz H. Sovremennoe sostoyanie terapii bystryimi nejtronami // Sib. onkol. zhurnal. 2015. № 6. С. 5–11.
11. Kandakova E.YU. Kliniko-ehksperimental'noe obosnovanie povysheniya ehffektivnosti sochetannoj fotonno-nejtronnoj terapii opuholej golovy i shei. Diss. dokt. M. 2015. 197s.
12. Mel'nikov A.A., Vasil'ev S.A., Smol'nikova E.V. i soavt. Dinamika hromosomnyh aberracij i mikroyader v limfocitah bol'nyh zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami pri nejtronnoj terapii // Sib. onkol. zhurnal. 2012. № 4. С. 52–56.
13. Makarova G.V. Radiobiologicheskie predposylki primeneniya bystryh nejtronov v luchevoj terapii zlokachestvennyh opuholej // V kn: «Bystrye nejtrony v luchevoj terapii zlokachestvennyh opuholej». Pod red. A.I. Rudermana, I.M. Franka. – M. 1976. 172 s.
14. Dale R.G., Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43. № 3. P. 639–645.
15. Osobennosti mehanizmov dejstvija plotnoionizirujushhih izluchenij. Pod red. A.V. Savicha, V.K. Mazurika. – M.: Medicina. 1985. 230 s.
16. Letov V.N. Radiobiologicheskie issledovaniya nejtronov // V kn: Zyrjanov B.N., Musabaeva L.I., Letov V.N., Lisin V.A. Distanционная нейтронная терапия. – Томск: Изд. ТГУ. 1991. С. 48–103.
17. Ivanov V.I., Mashkovich V.P., Center Je. M. Mezhdunarodnaja sistema edinic v atomnoj nauke i tehnikе. – M.: Jenergoizdat. 1981. 196 s.
18. Lisin V.A. Ocenka parametrov linejno-kvadraticnoj modeli v nejtronnoj terapii // Med. fizika. 2010. № 4. С. 5–12.
19. Carlsson J., Stenerlow B., Russell K. et al. Cell type dependent effectiveness of tumor cell inactivation by radiation with increased ionization density // Anticancer Res. 1995. Vol. 15. P. 273–282.
20. Hornsey S., Field S. The RBE of cyclotron neutrons for effect on normal tissues // Eur. J. Cancer. 1974. Vol. 10. P. 231–234.
21. Pavlov A.S., Fadeeva M.A., Karjakina N.F. et al. Linejno-kvadraticnaja model' v raschetah izoeffektivnyh doz, v ocenke protivopuholevogo jeffekta i luchevyh oslozhenij pri luchevoj terapii zlokachestvennyh opuholej. Posobie dlja vrachej. – M. 2005. 67 s.

К 80-ЛЕТИЮ Р.М. АЛЕКСАХИНА

Рудольф Михайлович Алексахин родился 15 декабря 1936 г. в г. Калининграде Московской области. В 1954 г. он окончил московскую школу с золотой медалью. Школьные годы прошли в окуджавской атмосфере переулков московского Арбата. В 1959 г. Р.М. Алексахин закончил биолого-почвенный факультет МГУ с отличием по специальности почвовед-агрохимик. С этого момента началась его трудовая и научная деятельность как радиоэколога.

Термин «радиоэкология» был введен в 50-х гг. XX в., т.е. можно считать, что Р.М. Алексахин как научный работник – ровесник этой области естествознания. Служению радиоэкологической науке он посвятил 57 лет.

Первые работы Р.М. Алексахина в области радиоэкологии затронули лесной раздел этой науки. Лесные экосистемы – один из наиболее радиочувствительных компонентов наземной среды, что связано с очень низкой радиорезистентностью древесного яруса (особенно хвойных пород), близкого по радиочувствительности к млекопитающим. Ученик видного представителя московской школы почвоведов, профессора Н.П. Ремезова, Р.М. Алексахин развил учение своего учителя о роли биологического круговорота химических элементов в лесных биогеоценозах, отнеся закономерности транспорта стабильных химических элементов к процессу миграции радионуклидов.

Работая в области лесной радиоэкологии в МГУ (1959–1961), а затем в Лаборатории лесоведения АН СССР (1962–1966), Р.М. Алексахин вёл исследования на базе alma mater отечественной радиоэкологии – Опытной научно-исследовательской станции (ОНИС), расположенной на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа, образовавшегося после радиационной аварии на ПО «Маяк» в 1957 г. Р.М. Алексахин входил в состав одной из первых групп московских специалистов, прибывших в район аварии (получившей впоследствии название Кыштымской). Результаты исследований по лесной радиоэкологии в 1977 г. были обобщены Р.М. Алексахиним в монографии «Миграция радионуклидов в лесных биогеоценозах» (в соавторстве с М.А. Нарышкиным). Р.М. Алексахин

был участником крупнейшего в Европе эксперимента «Экос» на Южном Урале по облучению участка леса от наиболее мощного в Европе точечного источника γ -излучения ^{137}Cs (аналогичные опыты были выполнены в США и Франции).

На примере лесных экосистем в нашей стране были выполнены первые работы по моделированию миграции радионуклидов в природной среде, впоследствии вылившиеся в самостоятельное направление «радиоэкологическое моделирование радионуклидов в экосистемах» (соавтор В.М. Прохоров). Р.М. Алексахин входил в авторский коллектив при разработке первых рекомендаций по ведению лесного хозяйства в условиях радиоактивного загрязнения. Одновременно с исследованиями по лесной радиоэкологии Р.М. Алексахин с середины 1960-х гг. начал работать на Южном Урале в области сельскохозяйственной радиоэкологии под руководством академика ВАСХНИЛ В.М. Клечковского – основоположника этой области радиоэкологии. Р.М. Алексахин – один из представителей научной школы этого выдающегося ученого, участника Атомного проекта СССР.

Более чем 30-летний период работы Р.М. Алексахина в этой области радиоэкологии связан с ликвидацией последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Он был руководителем первой сельскохозяйственной радиологической экспедиции в зону аварии в конце апреля 1986 г. Было показано, что эта радиационная авария (как и Кыштымская) с полным основанием может считаться и аграрной.

Р.М. Алексахиним и его коллегами, аграрниками-радиоэкологами, была сформулирована основная парадигма сельскохозяйственной радиоэкологии для аварии на ЧАЭС: зона радиационного поражения растений существенно меньше ареала, где имеет место превышение допустимого содержания радионуклидов в растениях. В результате многолетних исследований в регионе аварии на ЧАЭС были всесторонне изучены закономерности миграции радионуклидов в агро-сфере и, что особенно актуально, под руководством Р.М. Алексахина были разработаны рекомендации по крупномасштабной реабилитации сельскохозяй-

ственного производства. К тридцатому году после аварии на ЧАЭС ее для агро-промышленного комплекса Российской Федерации можно считать полностью преодоленными.

В последние годы Р.М. Алексахин работает в области радиоэкологии ядерной энергетики, в частности, в энергетике на быстрых реакторах и замыкании ядерного топливного цикла, где центральное место занимает проблема радиоактивных отходов. Он – главный эколог проектного направления «Прорыв».

Р.М. Алексахина тесно связывают деловые и творческие контакты с учеными в области радиационной гигиены и безопасности. Кандидатскую (1963) и докторскую (1974) диссертации Р.М. Алексахин защитил в Институте биофизики МЗ СССР. На тематику радиоэкологических исследований Р.М. Алексахина оказали большое влияние труды Л.А. Ильина, А.Н. Мареев, В.А. Книжникова, В.Г. Рядова, И.Я. Василенко, Ю.И. Москалева. Ряд работ выполнен им в сотрудничестве со специалистами Филиала № 4 Института биофизики МЗ СССР (ныне – Уральский научно-практический центр радиационной медицины).

Большое внимание уделяет Р.М. Алексахин научно-организационной деятельности. В 1963 г. в Научно-техническом совете Минсредмаша СССР была образована радиоэкологическая секция (председатель В.М. Клечковский, заместитель председателя Р.М. Алексахин), которая в тесном сотрудничестве с медицинской секцией (руководители Е.И. Смирнов, А.И. Бурназян и Л.А. Ильин) координировала работы по радиоэкологии. В академической сфере эту работу выполнял Научный совет по радиобиологии АН СССР, одной из секций которого руководил Р.М. Алексахин. Р.М. Алексахин был членом Национальной комиссии по радиационной защите СССР (председатель Л.А. Ильин), в настоящее время он – заместитель председателя Российской научной комиссии по радиологической защите (председатели А.Ф. Цыб, В.К. Иванов).

Многолетняя плодотворная деятельность Р.М. Алексахина высоко оценена: ему присуждены почетные звания Заслуженного деятеля науки РФ (1997), профессора (1985), лауреата Государственной премии СССР (1974), Государственной премии РФ в области науки и техники (2002). Он награжден орденом «Дружбы народов» (1987), орденом Почёта (2007), медалями и именными премиями академиков В.И. Вернадского, В.Р. Вильямса, В.М. Клечковского, В.Н. Сукачева, профессоров П.В. Рамзаева, Н.В. Тимофеева-Ресовского. Р.М. Алексахин – лауреат высших ведомственных

знаков Госкорпорации «Росатом» «Е.П. Славский» и «Академик И.В. Курчатов» I степени.

Более 40 лет Р.М. Алексахин работает во Всероссийском НИИ радиологии и агроэкологии, из них более 26 лет был директором, с 2015 г. он является научным руководителем института. В 1988 г. он был избран академиком ВАСХНИЛ, а с 2014 г. он – академик РАН. В 1995 г. Рудольф Михайлович избран иностранным членом Национальной академии аграрных наук Украины.

Р.М. Алексахин достойно представляет интересы страны в ведущих международных радиологических организациях – МАГАТЭ, Научном комитете по действию атомной радиации при ООН. В течение 12 лет он был членом Комитета 4 МКРЗ, а в 2001–2005 гг. – членом Главной комиссии МКРЗ. Р.М. Алексахин с 2001 г. – вице-президент Международного союза радиоэкологии.

Рудольф Михайлович – автор и соавтор более 20 монографий, около 950 научных публикаций. Под его руководством защищены 19 докторских и 27 кандидатских диссертаций. Практически все его работы находятся на стыке разных областей науки, основаны на богатом теоретическом и практическом материале, дающем возможность синтезировать разнообразные знания.

Р.М. Алексахин – член редколлегий 10 научных журналов, в том числе «Атомная энергия», «Медицинская радиология и радиационная безопасность», «Радиационная биология. Радиоэкология», «Радиация и риск». Рудольф Михайлович – инициатор организации и бессменный руководитель традиционных ежегодных Радиоэкологических чтений имени В.М. Клечковского (к 2016 г. их проведено 45). По его инициативе Президиум Россельхозакадемии учредил (2001 г.) Золотую медаль имени В.М. Клечковского за выдающиеся достижения в области радиологии и агроэкологии (ныне медаль РАН).

Р.М. Алексахин – создатель и научный руководитель ведущей научной школы Российской Федерации в области сельскохозяйственной радиоэкологии. Его ученики работают не только в Российской Федерации, но и в республиках СНГ.

Желаем Вам, Рудольф Михайлович, крепкого здоровья, бодрости духа и долгих лет плодотворной творческой деятельности!

Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»

К 90-ЛЕТИЮ Е.И. КОМАРОВА

28 декабря 2016 года исполнилось 90 лет со дня рождения и 65 лет научной деятельности Евгения Ивановича Комарова.

Главная особенность научной деятельности Евгения Ивановича состоит в том, что наряду с научно-исследовательской работой в России он принимал активное участие в развитии международного сотрудничества ученых в решении проблем радиобиологии, медицинской радиологии и радиационной защиты. В качестве международного чиновника-ученого он проработал более 16 лет в пяти Международных организациях системы ООН: Международном агентстве по атомной энергии 1961–1964 гг., Международной организации труда 1967–1968 гг., Научном комитете по действию атомной радиации 1969 г., Всемирной организации здравоохранения 1969–1973 гг. и 1977–1983 гг., а также в Международной комиссии радиологической защиты 1968–1969 гг.

После окончания в 1948 году 1-го Ленинградского медицинского института Е.И. Комаров завершил образование в аспирантуре Института физиологии АН СССР под руководством академика В.Н. Черниговского с защитой в 1953 г. кандидатской диссертации.

С 1953 года по 1961 год он – старший научный сотрудник лаборатории радиационной патофизиологии Центрального научно-исследовательского рентгено-радиологического института МЗ СССР (ЦНИРРИ). С 1961 по 1964 г. работал в Секретариате МАГАТЭ. После окончания контракта в МАГАТЭ Е.И. Комаров в 1964 г. назначен заместителем директора по научной работе ЦНИРРИ.

В 1967 г. избран в секретариат МОТ (Международная организация труда, Женева), где отвечал за программную деятельность по профессиональному облучению и применению международной конвенции по радиационной защите.

В 1969 г. был избран по конкурсу в Отдел радиационного здоровья ВОЗ, где отвечал за вопросы прикладной радиобиологии, радиационной защиты и радиофармацевтики. В 1973 г. вернулся в ЦНИРРИ на должность заместителя директора по научной работе.

С 1977 по 1983 гг. Е.И. Комаров был вновь приглашен в ВОЗ в Департамент охраны окружающей среды для руководства Программой по вопросам радиационной защиты населения и профессионалов.

В течение 8 лет (1987–1995) являлся членом 3-го Комитета МКРЗ. В 1983 г. после выхода на пенсию ООН и по завершении работы в ВОЗ Е.И. Комаров вернулся в Ленинград на должность заместителя директора по научной работе ЦНИРРИ МЗ СССР и продолжил работу по ранее начатым направлениям с основной задачей обеспечения ввода в строй медицинского циклотрона, строительство которого было успешно завершено

Опыт работы в ВОЗ позволил Е.И. Комарову включиться в решение проблем ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (1986–1999 г.) в качестве члена Научного совета АМН СССР.

В 1992 г. Е.И. Комаров перешел на работу в НИИ радиационной гигиены, где занимался вопросами научного и международного сотрудничества в области радиационной гигиены и защиты.

Является автором свыше 150 публикаций. В 1968 г. избран членом Английского королевского медицинского общества, является также членом ряда международных научных обществ. Руководил выполнением семи кандидатских диссертаций.

Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» желает юбиляру долгих лет жизни и здоровья.

К 90-ЛЕТИЮ Н.А. КОШУРНИКОВОЙ

24 декабря 2016 г. исполнилось 90 лет со дня рождения главного научного сотрудника Южно-Уральского института биофизики ФМБА России, доктора медицинских наук, профессора Нины Александровны Кошурниковой.

Нина Александровна всю свою трудовую деятельность посвятила науке, которой безгранично предана уже более 60 лет. После окончания в 1949 г. Новосибирского медицинского института она была направлена в Челябинск-40, где работала врачом акушером-гинекологом, заведующей родильным отделением МСЧ №71 Третьего главного управления Минздрава СССР. В 1953–1956 гг. обучалась в клинической ординатуре и аспирантуре по специальности «акушерство и гинекология» при НИИ акушерства и гинекологии Минздрава СССР. С 1958 г. работает в Южно-Уральском институте биофизики, пройдя путь от младшего до главного научного сотрудника, и сейчас она продолжает трудиться. Нина Александровна – врач, главный научный сотрудник, кандидат медицинских наук (1959), доктор медицинских наук (1980), старший научный сотрудник (1967), профессор по специальности «гигиена» (2006).

Н.А. Кошурникова – высококвалифицированный специалист в области профессиональной патологии и радиационной эпидемиологии. Под ее руководством и при ее непосредственном участии разрабатываются и решаются важнейшие научные и практические вопросы профессиональной патологии. Она является одним из пионеров исследования медицинских последствий профессионального воздействия трансураниевых нуклидов, в первую очередь плутония-239. Коллективом авторов, в который входила Нина Александровна, был впервые раскрыт патогенез индуцированного плутонием пневмосклероза и показано, что данное заболевание является одним из видов пневмонита.

Нина Александровна занимается изучением отдаленных эффектов радиационного воздействия в эксперименте и в эпидемиологических исследованиях, которые проводятся среди персонала ПО «Маяк» и населения, проживающего вблизи первого атомного предприятия страны. По инициативе Нины Александровны в Южно-Уральском институте биофизики организована лаборатория радиационной эпидемиологии, в которой создан медико-дозиметрический регистр работников ПО «Маяк», один из первых в стране. Радиационно-эпидемиологические исследования, проведенные в регистре, позволили получить оценки онкологического риска, свидетельствующие о

недостаточности существующих ныне стандартов радиационной безопасности при работе с плутонием-239 и необходимости их совершенствования. В лаборатории созданы медико-дозиметрические регистры детей Озерска, ликвидаторов аварии на ПО «Маяк» 1957 г., онкологический регистр города. Нина Александровна явилась инициатором исследований состояния щитовидной железы у населения Озерска, подвергнутого в детском возрасте воздействию газо-аэрозольных выбросов ПО «Маяк», в том числе йода-131. Под ее руководством осуществляется ряд важнейших исследований в рамках государственных заказов, а также в сотрудничестве с ведущими центрами радиационно-эпидемиологических исследований Японии, США, Англии, Франции, Германии и других стран. Она является признанным и заслуженным авторитетом в зарубежном научном мире, иностранные ученые активно цитируют её работы. Научные совещания, конференции, симпозиумы как в России, так и за рубежом немалымы без ее участия. Она является автором и соавтором более 230 научных работ, опубликованных в ведущих научных изданиях.

Нина Александровна уделяет много внимания молодым специалистам: под ее руководством успешно защищены семь диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Она также была консультантом диссертации на соискание ученой степени доктора наук. Большую научно-педагогическую работу она успешно сочетает с общественной деятельностью: много лет была членом горкома профсоюза, внештатным лектором в общественном университете профсоюзного движения.

Многогранная научная, организаторская и общественная деятельность Н.А. Кошурниковой отмечена государственными наградами – орденом Трудового Красного Знамени (1971), медалью «Ветеран труда» (1984), орденом «За заслуги перед Отечеством IV степени» (2003) и ведомственными знаками – «Отличнику здравоохранения» (1964), «Ветеран атомной энергетики и промышленности» (2002), нагрудным знаком «Академик А.И. Бурназян» (2011).

От всей души поздравляем Нину Александровну с юбилеем и желаем ей здоровья, прекрасного настроения, радости и дальнейших творческих успехов.

*Коллектив Южно-Уральского
института биофизики
Редакция журнала «Медицинская радиология
и радиационная безопасность»*

ПАМЯТИ И.А. ЛИХТАРЕВА



14 января 2017 г. ушел из жизни профессор Илья Аронович Лихтарев, крупнейший ученый в области радиационной защиты и биофизики. Он – активный участник ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, создатель и директор Научно-исследовательского института радиационной защиты (г. Киев).

Илья Аронович Лихтарев – доктор физико-математических наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, член Национальной Комиссии по радиационной защите населения Украины, лауреат Государственных премий СССР и Украины.

И.А. Лихтарёв родился 1 февраля 1935 в г. Прилуки Черниговской области на Украине. Детство провел в Киеве, который стал его родным городом на всю жизнь. В 1955 г. окончил с отличием Киевский геолого-разведывательный техникум. В 1956 г. стал студентом-геофизиком геологического факультета Среднеазиатского политехнического института (Ташкент). С 3-го курса

стал работать в Киеве: сначала в геофизических партиях, а с 1960 по 1964 г. – инженером-физиком радиологической группы Киевской областной СЭС. В 1962 г. закончил с отличием Всесоюзный заочный политехнический институт в Москве по специальности инженер-физик.

В 1964 г. И.А. Лихтарев поступил в аспирантуру Ленинградского института радиационной гигиены МЗ РСФСР (ныне – Санкт-Петербургский НИИ радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Роспотребнадзора). Руководители его аспирантуры, известные ученые профессора Л.А. Ильин и В.П. Шамов, поручили ему экспериментальную и теоретическую работу по вопросам обеспечения безопасности радиоактивных изотопов йода. Она включала исследования на добровольцах и эксперименты на животных, а также разработку модели обмена йода в организме. Одним из добровольцев, которым вводили



Сотрудники лаборатории защиты, радиационной безопасности, радиационной биофизики ЛенНИИРГа в 1966–1986 гг., ученики и друзья Ильи Ароновича из СПб НИИ радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева

радиоактивный йод, был сам Лихтарев. Им были исследованы процессы обмена радиоiodа в организме в нормальных условиях и при введении препаратов стабильного йода. Он – один из разработчиков методики профилактики поражения щитовидной железы при поступлении радиоизотопов йода в организм человека. После успешного завершения этой работы в 1968 г. ученый совет Института Биофизики МЗ СССР присудил ему степень кандидата технических наук.

В 1966 г. И.А. Лихтарев создал лабораторию радиационной биофизики НИИРГ, которая занималась изучением метаболизма йода, трития, стронция, кальция, плутония – наиболее биологически значимых радионуклидов.

Под руководством И.А. Лихтарева получили учёную степень кандидата наук 10 сотрудников института и сотрудничающих организаций. В 1976 г. И.А. Лихтарев защитил докторскую диссертацию по специальности «биофизика», вскоре после этого ему было присвоено звание профессора. В 1983 г. И.А. Лихтареву в составе коллектива была присуждена Государственная премия СССР в области науки и техники за участие в разработке системы радиационного контроля для советских атомных центров Челябинска, Красноярска, Новосибирска и Томска.

Сразу после аварии на ЧАЭС И.А. Лихтарев возвратился на Украину. С мая 1986 г. распоряжением Кабинета министров Украины он был назначен экспертом Министерства здравоохранения Украины. В сжатые сроки И.А. Лихтарев подготовил кадры и создал здесь научную школу дозиметрии и радиационной безопасности.

И.А. Лихтарев принял активное участие в организации Всесоюзного научного центра радиационной медицины Академии медицинских наук СССР (ныне – Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины). За участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. он был награжден орденом Дружбы народов.

В октябре 1986 г. создал и возглавил Отдел дозиметрии и радиационной гигиены ВНЦРМ, которым руководил до последнего дня своей жизни.

С первых месяцев работы отдел начал накапливать огромные массивы данных радиологического мониторинга. Уже к началу 1989 г. были оцифрованы и прошли первичный анализ результаты свыше 150 тыс. прямых измерений содержания йода-131 в щитовидной железе, измерений содержания радионуклидов в окружающей среде, продуктах питания, теле человека и другие данные.

Под руководством И.А. Лихтарева была осуществлена масштабная реконструкция индивидуальных доз облучения эвакуированного населения Припяти и других населенных пунктов 30-км зоны. При этом, путем анкетного опроса и компьютерного моделирования, были восстановлены дозы аварийного облучения более 35 тысяч эвакуантов.

И.А. Лихтарёву принадлежит приоритет в разработке и внедрении национальной системы общедозиметрической паспортизации населенных пунктов Украины, подвергшихся радиоактивному загрязнению. Она включает методологию проведения текущих, а также ретроспективных и прогнозных дозовых оценок облучения населения в зависимости от возраста, пола, места проживания человека, отдельно для каждого года за прошедший период и для каждого года в будущем (до 2055 г.). За 1991–2013 гг. под редакцией профессора И.А. Лихтарёва изданы 15 сборников «Общедозиметрическая паспортизация и результаты СИЧ-мониторинга в населенных пунктах Украины, подвергшихся радиоактивному загрязнению после Чернобыльской аварии».

Со своими учениками Илья Аронович обосновал и внедрил систему ретроспективного восстановления доз облучения щитовидной железы всего населения Украины, позволившую обосновать адресное оказание медицинской помощи населению и организацию мониторинга здоровья, в первую очередь для лиц, которые были детьми и подростками во время Чернобыльской аварии. Первые результаты были опубликованы в журнале Health Physics в 1993 г. и вызвали значительный интерес специалистов во всем мире.

В 2007 г. И.А. Лихтарёв стал инициатором, а потом и возглавил работы по обеспечению индивидуализированными оценками доз облучения Государственного регистра Украины (ГРУ) лиц, пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы. В течение последующих 10 лет индивидуализация доз восстановлена для 250 тыс. субъектов ГРУ.

Создание новых дозиметрических моделей и алгоритмов расчетов дало возможность профессору И.А. Лихтарёву подойти к одной из своих основных научных целей – дать ответ на вопрос о рисках возникновения индуцированных облучением заболеваний, в первую очередь рака щитовидной железы. Уже первый анализ, выполненный совместно с коллегами из НИИ эндокринологии и обмена веществ НАМН Украины профессорами Т.И. Богдановой и Н.Д. Тронько, – показал наличие существенной корреляции между дозовой нагрузкой на щитовидную железу и частотой возникновения рака щитовидной железы. Результаты анализа были опубликованы в 1995 году в наиболее престижном научном журнале – «Nature» и вызвали интерес у исследователей из разных стран.

Признанием научного авторитета И.А. Лихтарева стало избрание его членом Национальной комиссии радиационной защиты СССР (с 1978 по 1991 г.), а в 1993 г. – членом Комитета 2 (Дозиметрия) Международной комиссии радиационной защиты (МКРЗ), где он успешно работал до 2005 г., став соавтором ряда важных документов МКРЗ, выпущенных в этот период.

Под руководством профессора И.А. Лихтарева были воплощены в практику национальные законодательные документы: «Нормы радиационной безопасности Украины», «Основные санитарные правила



Горячие дискуссии в Национальном институте радиологических наук (Япония, 1989 г.)

обеспечения радиационной безопасности Украины» и другие.

В 1995 г. он создал и возглавил негосударственный Научно-следователский институт радиационной защиты. В круг задач института входило: моделирование процессов переноса радионуклидов в окружающей среде и организме человека; дозиметрия внутреннего и внешнего облучения; радиационная защита и безопасность, нормирование облучения человека; радиационная безопасность в случае аварии на АЭС и объектах зоны отчуждения; влияние последствий аварии на Чернобыльской АЭС на окружающую среду; радиационная эпидемиология. На протяжении пятнадцати последних лет коллектив Института радиационной защиты, ведущими сотрудниками которого стали его ученики Н.Н. Ковган, В.В. Чумак, В.Б. Берковский и др., сопровождает решение сложнейшей научно-практической задачи – обеспечение безопасности персонала, занятого строительством нового конфайнмента над разрушенным 4-м блоком ЧАЭС и преобразованием объекта «Укрытие» в экологически безопасную систему. Организована беспрецедентная по масштабу и сложности система индивидуального мониторинга доз внутреннего облучения персонала широким спектром радионуклидов, включая трансураниевые и трансплутониевые элементы.

И.А. Лихтарев осуществлял обширное международное сотрудничество еще со времен СССР, в 1989 г.

первым из советских дозиметристов наладил совместные исследования с японскими учеными (см. фото), руководил многими международными проектами (СЕС-CIS, INCO COPERNICUS, COSYMA).

Научное наследие И.А. Лихтарева включает более 600 научных работ, среди них публикации МКРЗ, Научного комитета ООН по действию атомной радиации, Всемирной организации здравоохранения, национальные доклады к годовщинам Чернобыльской катастрофы, ключевые нормативно-правовые документы Украины в сфере радиологической защиты. Научные работы опубликованы в известных международных научных изданиях (среди них Health Physics, Radiation Research, Radiation Protection Dosimetry), а также в Германии, Японии, России, Белоруссии, США, Австрии, Израиле, Китае, Аргентине, Бразилии. Под его руководством подготовлена большая научная школа из 25 кандидатов и 10 докторов наук.

Друзья и коллеги сохраняют память об Илье Ароновиче, его неравнодушии и заинтересованности в каждом человеке, внимании и интересе к его внутреннему миру, соучастию и готовности помочь в трудные моменты жизни.

Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»

ПАМЯТИ В.А. КОСТЫЛЕВА



С глубоким прискорбием извещаем, что 28 февраля 2017 года после тяжелой продолжительной болезни скончался Президент Ассоциации медицинских физиков России, профессор, доктор физико-математических наук Валерий Александрович КОСТЫЛЕВ.

В.А. Костылев родился 12 февраля 1943 г. в Москве. С 1968 г. после окончания Московского инженерно-физического института работал старшим инженером, затем научным сотрудником и старшим научным сотрудником отделения радионуклидной диагностики Российского онкологического научного центра (РОНЦ) им. Н.Н.Блохина РАМН. В 1972 г. защитил кандидатскую, а в 1985 г. – докторскую диссертации, которые были посвящены исследованиям в области оптимизации измерений и обработки скинтиграфических изображений. В 1985 г. он стал руководителем отделения медицинской физики РОНЦ и занялся научными исследованиями и образовательной деятельностью в области медицинской физики, радиационной терапии и ядерной медицины. В 1993 г. он организовал и возглавлял по настоящее время Ассоциацию медицинских физиков России (АМФР), в 1995 г. создал и возглавил журнал «Медицинская физика». В.А. Костылев – ведущий специалист России в области медицинской радиационной физики, лучевой терапии и ядерной медицины, автор более 250 научных работ в этой области, научный руководитель более 60 проектов по разработке новых медицинских радиационных аппаратов и технологий для лучевой терапии и ядерной медицины, по созданию и клинической эксплуатации радиологических центров, один из основа-

телей российской школы медицинской радиационной физики и воспитатель нескольких поколений квалифицированных специалистов в этой области на базе РОНЦ им. Н.Н.Блохина, организатор большого числа Евразийских и национальных конгрессов и конференций, симпозиумов и школ по медицинской физике, радиационной онкологии и ядерной медицине.

В.А. Костылев по настоящее время являлся Президентом Ассоциации медицинских физиков России, ректором Международного учебного центра по медицинской физике, радиационной онкологии и ядерной медицине, экспертом МАГАТЭ, главным редактором журнала «Медицинская физика», председателем международной рабочей группы «Модернизация и развитие радиационной терапии и ядерной медицины» Комиссии государств – участников Содружества Независимых Государств по использованию атомной энергии в мирных целях, членом научно-технических и экспертных советов при Минпромторге РФ, Росатоме и Федеральной антимонопольной службе.

Выдающийся ученый, блестящий организатор научных исследований, веселый и обаятельный человек, пользовавшийся заслуженным авторитетом и любовью у коллег и друзей, Валерий Александрович Костылев таким останется в нашей памяти.

*Коллеги по работе, друзья и товарищи,
Ассоциация медицинских физиков России
Редакция журнала «Медицинская радиология и
радиационная безопасность»*

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ»

1. Для опубликования принимаются статьи по всем разделам медицинской радиологии и радиационной безопасности. Статьи могут быть экспериментальными или клиническими, теоретическими или концептуальными, обзорными по материалам литературы, дискуссионного, исторического или хроникального характера, информации о проблемах медицинской радиологии и радиационной безопасности, а также в виде рецензий, хроники и т.п.

2. Редакция использует электронный документооборот. Статьи нужно присылать по электронной почте: medradiol@yandex.ru, medradiol@fromru.com.

3. Рекомендуются использовать редактор *Word for Windows*, **обязательно сохранять документ в формате Document Word 97–2003** (выполняется через команду “save as”, выбрать требуемое расширение из выпадающего меню); шрифт *Times New Roman* 12 обычный; интервал полуторный. Абзацный отступ 0,6 см устанавливается командами компьютера: «Формат – Абзац – Абзацный отступ». Выравнивание производится по левому краю, без переносов слов; поля документа 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится.

4. Первая страница (не нумеруется) начинается с **инициалов и фамилии авторов** (именно в таком порядке, в конце точка не ставится). Если соавторы относятся к различным учреждениям, то необходимо в конце фамилии каждого соавтора указывать ссылку ^{1,2} и т.д., которая воспроизводится перед названием соответствующих учреждений.

Через одну строку прописными буквами следует **НАЗВАНИЕ СТАТЬИ**.

Ключевые слова: [сами слова светлым *курсивом*].

Внизу страницы приводится наименование учреждения/учреждений (обязательно для всех работающих) и адрес электронной почты ответственного автора.

В связи с предстоящим включением журнала в библиографическую базу данных Scopus необходимо дополнительно указать ФИО каждого автора, его должность, ученую степень, ученое звание, членство в международных профессиональных сообществах и организациях.

Пример:

Л.К. Петров – зам. директора по научной работе, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н., член НКДАР ООН

L.K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., D. Sc. Med., UNSCEAR Member

Внизу страницы приводятся данные для связи с автором/авторами при решении редакционных вопросов: фамилия, имя и отчество ответственного автора/авторов, почтовый адрес с индексом, номера телефонов и обязательно адрес/адреса электронной почты. **Эта информация предназначена только для редакции.**

5. На второй странице (уже пронумерованной) располагается реферат на русском языке.

РЕФЕРАТ

Цель:

Материал и методы:

Результаты:

Выводы:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с Прописной буквы. Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию и **иметь объем не более одной страницы текста** через полтора интервала. При превышении этого объема реферат будет направляться на переделку.

6. На третьей странице располагается английский текст:

1) **инициалы авторов и фамилии;**

2) **название статьи строчными буквами** (все слова в английском названии, кроме предлогов, связок и артиклей, начинаются с прописных букв);

3) далее через три строки – ключевые слова на английском языке:

Key words: [сами слова светлым *курсивом*]

4) реферат на английском языке, причем буквального соответствия английского и русского рефератов не требуется.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

5) ФИО каждого автора, его должность, ученая степень, ученое звание, членство в международных профессиональных сообществах и организациях. Пример:
L.K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., D. Sc. Med., UNSCEAR Member

Придерживайтесь следующих сокращений:

вед.н.с. – Leading Researcher; м.н.с. – Junior Researcher; с.н.с. – Senior Researcher; н.с. – Research worker, Research officer, Research fellow, Research assistant; к.б.н. (биологических) – PhD in Biol. Sc.; к.м.н. (математических наук) – PhD in Mathem. Sc.; к.м.н. (медицинских наук) – PhD in Med. Sc.; к.т.н. (технических) – PhD in Tech. Sc.; д.м.н. – D. Sc. Med.; д.т.н. – D. Sc. Tech.; аспирант – Post-graduate Student; доцент кафедры – Assoc. Prof.; профессор – Prof.; академик – Academician; член-корреспондент – Corr. Member.

6) наименование учреждения на английском языке.

Обращаем внимание на необходимость указывать фамилии всех соавторов и их инициалы, а также наименование учреждения на английском языке. Фамилии и имена (для нас важны инициалы) на английском языке могут быть написаны несколькими способами, но редакция хотела бы отразить Ваше предпочтение. Наименование учреждения на английском языке должно соответствовать официальному наименова-

нию, указанному в Уставе. Сама редакция не может сделать адекватный перевод наименования, например, из-за того, что различные учреждения, которые по-русски называются «Научный центр», в одних случаях называют по-английски как *Scientific Center*, в других – как *Research Center*; в названиях используется как американское написание *Centre*, так и английское – *Center*.

7. Текст статьи начинается на четвертой странице. Статьи экспериментального, клинического или теоретического плана, как правило, не должны превышать в целом 15 страниц, обзоры – в целом 25 страниц. Статьи экспериментального или клинического характера имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, шрифт полужирный, размер 12):

Введение

Материал и методы

Результаты и обсуждение

Выводы (по пунктам 1, 2, 3 ...)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

REFERENCES (транслитерированный список литературы)

Статьи теоретического и концептуального характера обычно не имеют раздела **Материал и методы**.

Обзоры литературы имеют: **Введение**, **Разделы** по отдельным обсуждаемым вопросам и **Выводы**. Вместо реферата приводится **СОДЕРЖАНИЕ (CONTENTS)** со списком этих разделов. Количество литературных ссылок в оригинальных статьях не должно превышать 10–15, в обзорах – 50–60.

Следует различать тире «-» и дефис «-» (в составных словах). Для ввода тире – сочетание клавиш Ctrl + тире вверху справа на правой (цифровой) клавиатуре, для ввода дефиса (-) – знак на основной или на правой цифровой клавиатуре.

8. Слово Таблица, например, таблица 1, располагают над таблицей у левого поля светлым курсивом. Строкой ниже следует тематическое название таблицы жирным шрифтом (строчные буквы) с выравниванием по центру, заливка полей таблицы не производится. При отсутствии данных в какой-либо ячейке (ячейках) таблицы ставится прочерк в виде тире «-», а не «-». Расшифровка входящих в таблицу символов и (или) сокращений приводится в **Примечании**: (Слово Примечание с прописной буквы, шрифт полужирный), которое располагают под левым нижним углом таблицы. Текст самого примечания – светлый, без подчеркивания. Все формулы должны быть набраны в математическом редакторе Word MS Equation. Номера формул пишут прямым шрифтом у правого поля рукописи и заключаются в круглые скобки.

9. Графики и диаграммы принимаются к печати в MS Excel или как диаграммы Word. Редакция постарается воспроизводить в журнале цветные графики и иллюстрации. Во всех случаях диаграммы и графики следует размещать на белом поле.

Цветные рисунки, фотографии с высоким разрешением в форматах tiff/jpeg/jpg/png/gif должны быть приложены отдельными файлами, а не только вставлены в документ Word. Обозначьте для верстальщика

верх и низ фотографии, если это может представлять трудности при верстке. Рекомендуются не перегружать рисунки надписями в поле самого рисунка: предпочтительно различные элементы изображения пронумеровать, а расшифровку каждого номера привести в подписи под рисунком. Фрагменты рисунка должны помечаться строчными буквами кириллицы: а, б, в и т.д. Все подписи на рисунках, графиках и диаграммах, в том числе и надписи на осях координат, должны быть выполнены на русском языке. Десятичные дроби на осях координат и на поле самого рисунка пишутся через запятую, а не через точку.

На рисунки и таблицы в тексте ссылаются так: рис. 4, табл. 2.

10. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ размещается после текста статьи и формируется в виде библиографических ссылок в порядке их упоминания в тексте, независимо от того, на каком языке они написаны. При наличии четырех авторов упоминайте всех, а при большем числе – только первых трех и далее пишете: «и соавт.» или «et al.» Затем следуют название работы и библиографические данные. Названию периодического издания (журнала) или сборника предшествует символ // (две наклонные). Журналы называются в принятых сокращениях, а монографии и сборники цитируются полностью.

В 2016 г. введено упрощенное оформление библиографического описания литературных ссылок, принятое в отечественных академических журналах и большинстве зарубежных журналов.

После названия журнала указывают год, том (Т. или Vol.), номер журнала, начальная и конечная страницы цитируемой статьи, разделенные тире без пробелов. За названием монографии, отдельного отчета, диссертаций и т.п. указывают место издания, издательство или организацию, год выпуска. После названия сборника пишут инициалы и фамилию редактора или составителя. Курсив и полужирный шрифт при оформлении списка литературы не используются.

Следуйте примерам:

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А. и соавт. Лучевая терапия рака пищевода // Мед. радиол. и радиационная безопасность. 1996. Т. 41. № 6. С. 14–17.

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Коломийцев Н.П. Стресс при подготовке статей. – СПб.: Медицина. 2000. 820 с.

Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С. Опасности облучения плода // В сб.: «Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением». Под ред. М.Я. Федорова, В.И. Краснополянского. – М.: Медицина. 1997. С. 246–260.

Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. – М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2007. 32 с.

Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation // In: Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. Ed. by T. Sugahara, K. Torizuka, S. Kobayashi, Y. Ishii. Kyoto: Health Research Foundation. 1992. P. 172–175.

Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health // Lancet. 1999. Vol. 109. Suppl. 3. № 5, P. 2–5.

Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. Hiroshima: RERF. 1992. 87 pp.

World Health Organization. Environmental Health Criteria *2.5, Selected Radionuclides. Geneva: WHO, 1983, 234 pp.

При цитировании ссылок из Интернета действуют те же правила оформления. Однако надо обязательно указывать дату обращения к электронному ресурсу, т.к. большинство сайтов имеет ограниченный срок существования.

При ссылке на наш журнал требуется указывать его том. Напоминаем тома по годам: 1980 – Т. 25; 1981 – Т. 26; ... 2008 – Т. 53; 2009 – Т. 54; 2010 – Т. 55; 2011 – Т. 56; 2012 – Т. 57; 2013 – Т. 58; 2014 – Т. 59; 2015 – Т. 60; 2016 – Т. 61; 2017 – Т. 62.

В конце статьи приводится тот же список источников, только русскоязычные издания даются в транслитерации. Например:

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипов В.В., Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., Федоров В.П. Действие факторов космического полета на центральную нервную систему: структурно-функциональные аспекты радиомодифицирующего влияния // Проблемы космической биологии. 1989. Т. 66. – Л.: Наука. 328 с.

REFERENCES

1. Antipov V.V., Davydov B.I., Ushakov I.B., Fedorov V.P. Dejstvie faktorov kosmicheskogo poleta na central'nuju nervnuju sistemu: strukturno-funkcional'nye aspekty radiomodificirujushhego vlijanija: monografija // Problemy kosmicheskoy biologii. T. 66. – L.: Nauka, 1989. 328 s.

Для отправки материала в редакцию по электронной почте рекомендуется создать отдельную папку, в которой находятся файл статьи (формат doc) и файлы рисунков (форматы gif/tiff/png/jpeg). Перед отправлением по электронной почте папку нужно сжать архиватором zip/tar. Высылать сразу всю архивированную папку.

11. Принятые в журнале сокращения и символы соответствуют существующим стандартам. Допускаются и другие сокращения. Обращаем внимание на отсутствие точек после многих сокращений.

Общие сокращения: год – г., годы – гг.; тысяча – тыс.; абсолютная единица – абс. ед.; другие – др.; единицы – ед.; область – обл.; сборник – сб.; книга – кн.; смотри – см.; то есть – т.е.; так как – т.к.; и так далее – и т.д.; тому подобное – т.п.; часть – ч.; экземпляр – экз.; объемные проценты – об. %;

НО месяц – мес; неделя – нед; сутки – сут; час – ч; минута – мин; секунда – с; килограмм – кг; грамм – г; миллиграмм – мг; микрограмм – мкг; литр – л; миллилитр – мл; микролитр – мкл; километр – км; метр – м; сантиметр – см; миллиметр – мм; микрометр – мкм; нанометр – нм; миллиард – млрд; миллион – млн; молярность раствора (при цифре) – М, mM; район – р-н; температура – 42 °C или 315 K (раздельно от числа, как и обозначение процентов %); паскаль – Па; килоом –

кОм; вольт – В; киловольт – кВ; ампер – А; миллиампер – mA; дроби типа нмоль/л, мг/кг, МБк/км² даются с использованием косой черты.

ЗАТО – закрытое административно-территориальное образование; **МКРЗ** – Международная комиссия по радиационной защите; **МКРЕ** – Международная комиссия по радиологическим единицам и измерениям; **МАГАТЭ** – Международное агентство по атомной энергии; **НКДАР ООН** – Научный комитет по действию атомной радиации Организации Объединенных Наций.

Радиационная физика: беккерель – Бк; мегабеккерель – МБк; килобеккерель – кБк; грей – Гр; использование внесистемных единиц активности кюри (Ки), милликюри (мКи), микрокюри (мкКи), а также системной единицы поглощенной дозы сГр не рекомендуется; зиверт – Зв; миллизиверт – мЗв; тесла – Тл; электронвольт – эВ; килоэлектронвольт – кэВ; мегаэлектронвольт – МэВ; символы радионуклидов пишутся как ¹³⁷Cs, ^{99m}Tc (m – латинское!) или цезий-137, технеций-99m, но не Cs¹³⁷, Tc^{99m}; гамма-излучение, бета-частицы, альфа-частицы; допускается написание с использованием греческого алфавита – γ-облучение, β-излучение, α-частицы; напряжение на рентгеновской трубке в пиковых киловольтах – кВп; слой половинного ослабления – СПО; тормозное излучение 6 МВ, но тормозное излучение с максимальной энергией 6 МэВ; фотоэлектронный умножитель – ФЭУ; полупроводниковый детектор – ППД; термолюминесцентный детектор (дозиметр) – ТЛД; ИК – инфракрасный; УФ – ультрафиолетовый; ВЧ – высокочастотный; СВЧ – сверхвысокочастотный; атомная электростанция – АЭС.

Лучевая диагностика: УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; МРС – магнитно-резонансная спектроскопия; ЭПР – электронный парамагнитный резонанс; КТ (РКТ) – компьютерная томография (рентгеновская компьютерная томография); цифровая субтракционная (разностная) ангиография – ЦСА; усилитель рентгеновского изображения – УРИ; приборы с зарядовой связью – ПЗС (например, цифровой детектор рентгеновского излучения на основе ПЗС-матрицы); металл-оксид-полупроводник – МОП (например, МОП-конденсатор); электронно-оптический преобразователь – ЭОП; экспозиция измеряется в единицах мАс; система архивирования и передачи изображений – САПИ (в английской транскрипции – PACS).

Ядерная медицина: однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ; комбинированный ОФЭКТ/КТ-сканер; позитронная эмиссионная томография – ПЭТ; комбинированный ПЭТ/КТ-сканер; радиоиммунологический анализ – РИА; гамма-камера, гамма-томограф; радионуклидная диагностика – РНД; кривая «время-активность»; радионуклидная терапия – РНТ; радиофармпрепарат – РФП; функция передачи модуляции – ФПМ; пространственное разрешение измеряется в единицах мм FWHM (полная ширина на половине высоты пика функции чувствительности точечного источника излучения); фтордезоксиглюкоза – ФДГ.

Радиобиология: относительная биологическая эффективность – ОБЭ; линейная передача энергии – ЛПЭ; кумулятивный радиационный эффект – КРЭ; коэффициент кислородного усиления – ККУ; ФИД – фактор изменения дозы; линейно-квадратичная модель – ЛКМ; летальная доза – ЛД; острая лучевая болезнь – ОЛБ; хроническая лучевая болезнь – ХЛБ; зависимость «доза–эффект».

Лучевая терапия: лучевая терапия – ЛТ; интраоперационная лучевая терапия – ИОЛТ; лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка излучения и лучевая терапия с управлением по излучениям – вместо русских аббревиатур повсеместно используются английские аббревиатуры IMRT и IGRT соответственно; суммарная очаговая доза – СОД; разовая очаговая доза – РОД; расстояние источник – поверхность – РИП; многоспектральный коллиматор – МЛК; фактор время – доза – фракция – ВДФ; гистограмма «доза – объем» – ГДО.

Радиационная безопасность: радиационная безопасность – РБ; радиоактивные отходы – РАО; минимально значимая активность (на рабочем месте) – МЗА; радиационная авария – РА; нормы радиационной безопасности – НРБ; санитарные правила и нормы – СанПиН; источник ионизирующего излучения – ИИИ.

Не рекомендуется использовать единицы сантигрей (сГр) и сантизиверт (сЗв), вместо них следует использовать либо Гр и Зв, либо мГр и мЗв.

Общая медицина: центральная нервная система – ЦНС; артериальное давление – АД; ишемическая болезнь сердца – ИБС; объем циркулирующей крови – ОЦК; скорость оседания эритроцитов – СОЭ; электрокардиограмма – ЭКГ; красный костный мозг – ККМ; гематоэнцефалический барьер – ГЭБ; желудочно-кишечный тракт – ЖКТ; головной мозг – ГМ; артериальная гипертензия – АГ; инфаркт миокарда – ИМ; простатический специфический антиген – ПСА.

Следует избегать нестандартных сокращений, которые авторы считают общепринятыми, но на самом деле неизвестны большинству читателей журнала. Сокращение следует вводить в скобках только после первого упоминания полной формы данного термина в реферате и (или) в основном тексте статьи. Употребление любых, даже общепринятых, сокращений в названии статьи недопустимо. Обще количество сокращений в статье не должно быть более 5.

12. Оставляйте только значащие цифры. Например, если ожидаемое число случаев болезни 7,2, а наблюдали всего 11 случаев, то их отношение выражается как 1,53 или даже 1,5, но не 1,5277. Для результатов измерений в виде десятичной дроби указывайте не более двух цифр после запятой. У среднеквадратического отклонения или ошибки среднего не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего. При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности (ошибке) среднего. Указывайте название статистического критерия при суждении о достоверности.

Несколько напоминаний: 3, 5, 7 и 8-я позиции; 5-й, 5-е, 5-го и 5-му; 5-литровый, 20 %-ный, не рекомендуется писать: у 25-и больных, в 35-и случаях и т.п. МечеНый препарат, но мечеННый технецием-99m (на-пример) препарат.

«Одиночные» числа в пределах 10 в тексте рекомендуется писать словами, а не цифрами. Десятичные дроби в реферате и в основном тексте статьи (в том числе в таблицах и на рисунках) пишутся только через запятую, но в реферате на английском языке (Abstract) – только через точку.

13. Стиль изложения материала в статье должен отвечать общепринятым нормам русского литературного языка. Перед отправкой статьи в редакцию тщательно прочтите весь текст и исправьте все выявленные ошибки. Особенно следите за правильностью использования знаков препинания.

Журнал «Медицинская радиология и радиационная безопасность», издаваемый с 1956 г. и распространяемый как по подписке, так и через Книжную палату, является открытым научным журналом и включен в перечень ВАК ведущих научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.

Редакция журнала сообщает, что она не несет ответственности за информацию, представленную авторами, возможно, содержащую сведения, составляющие гостайну или ограниченного распространения, а также сведения конфиденциального характера или научно-технические достижения, которые могут составить предмет изобретения или ноу-хау.

В случае каких-либо затруднений при пересылке рукописи статьи звоните в редакцию по тел. 8-499-190-95-51 (Эмме Саркисовне Зубенковой).

Formatting Rules for Articles for Publication in the Journal «Medical Radiology and Radiation Safety»

1. Papers on all areas of medical radiology and radiation safety are acceptable for publication. Papers can be experimental, clinical, theoretical or conceptual ones as well as reviews of literature of discussible, historical or chronicle character and information on issues of medical radiology and radiation safety; overviews or chronicles are acceptable too.

2. Editorial board uses electronic documents. Articles should be sent by the e-mail: medradiol@yandex.ru, medradiol@fromru.com.

3. The word processor software of *Word for Windows* is recommended, save as Version Document Word 97–2003 (via the command save as -> select the desired extension from the drop-down menu); the font of *Times New Roman 12 regular* and 1.5 line spacing are recommended. The paragraph spacing of 0.6 cm should be pre-established applying “Format – Paragraph – Paragraph Spacing”. The left margin levelling of the page text should be done without word’s breaks; document margins are 2 cm. Dots at the end of headers (including author family names) as well as at the end of separate sentences (headers of tables, pictures, picture inscriptions etc.) should not be placed.

4. The first page of the paper (no number) should be started from initials and family names of authors (this very order); the endpoint dot is absent and the bold font is used. If co-authors are affiliated by different institutions, the footnote 1, 2 etc. should be put at the end of co-author family name with correspondent link number at the beginning of the institution name. In one line spacing, the upper case letters should be used to print the TITLE OF THE PAPER. The next items (in one line spacing) are initials and family names of authors (in English) and (after one more line spacing) the title of paper (in English) written in upper case letters. All the words in English title, except prepositions, ligaments and articles, should start with capital letters. Then (after three lines spacing) keywords (in Russian and then in English) should be provided:

Keywords: [in light *italic* font] (in Russian)

In the bottom of page the name(s) of institution(s) and the e-mail address of the author in-charge should be provided (obligatory for all employees).

In connection with the forthcoming inclusion of the journal in the Scopus bibliographic database it is necessary additionally to write name of each author, position, academic degree, academic title, membership in international professional associations and organizations.

For example:

L.K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., D. Sc. Med., UNSCEAR Member

At the bottom of the page the author communication information should be provided to solve the editorial issues: mail address (including post index), numbers of telephone (including home telephone number), facsimile and e-mail address. This information is only for the editorial board.

5. On the second page (with page number) the Russian language abstract should be placed.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

The names of abstract parts should be underlined. After the colon the text should start from Upper case letter. The abstract should contain the essence of work done as well as the major numerical information; the size of the abstract should be less than one page (1.5 line spacing). Any abstracts exceeding the word limit will be sent back for adaptation.

6. On the third page there is the English text:

1) surname and initials of authors;

2) name of article in lower-case type (all words in the English name of articles should be named with an uppercase except prepositions, links and articles);

3) three lines below – key words in English:

Keywords: [in light *italic* font] (in English)

4) Abstract in English and literal compliance between Russian and English abstracts are not required.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

5) Name of each author, position, academic degree, academic title, membership in international professional associations and organizations. For example:

L. K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., D. Sc. Med., UNSCEAR Member

6) Name of the institution

7. The paper body text should be started at page 4. As a rule, papers of experimental, clinical and theoretical conceptual character should not exceed a total of 15 pages, reviews should not exceed a total of 25 pages. Papers of experimental or clinical character should have the following parts (no dots after part titles, levelling on left margin, bold font of 12):

Introduction

Material and methods

Results and discussion

Conclusions (list of items)

LITERATURE REFERENCES

REFERENCES (Transliterated list of references).

Papers of theoretical and conceptual character usually do not have section of Material and methods.

Literature reviews have: Introduction, Sections on separate issues under discussion and Conclusions.

Instead of Abstract, the CONTENTS should be provided and include list of these sections. The number of references in the original papers should not exceed 10–15, in the reviews it should not be more than 50–60.

The long (“-”) and short (“-.”, in multiple part word) dashes should be distinguished. All syntax signs should be followed by space. To enter a dash press Ctrl + hyphen at the top right on the right (digital) keypad, to enter a hyphen press a sign on the base or on the right numeric keypad.

8. The words of *Table 1* should be written in light italic and placed at the left above the table. The next line should

contain the topical name of the table (in bold lower case letters) with central levelling; the table cells should not be shaded. The decoding of symbols and/or acronyms given in the table should be done by Note: (started from the upper case letter and written in bold font), which should be placed under the left lower corner of the table. The note text should not be underlined. If the table cell(s) does not contain any data the long dash “–” should be placed (no short dash “-” should be placed). The text itself of the note should be light, without underscores. All formulas should be typed in a mathematical editor Word MS Equation. Formulas should be written in regular font at the right margin of the manuscript, and enclosed in parentheses. Each table and each figure should be on separate pages.

9. All graphs and diagrams in the picture are accepted in black – white or colour and they should be done applying MS Excel or MS Word diagrams. The editors will try to reproduce color graphics illustrations in the magazine. In all cases, charts and graphs should be placed on a white field. The grey or colour scale pictures and photographs of good clarity and contrast and resolution of 300 pixels/inch at least should be saved in tiff/jpeg/png/gif format and attached as separate files (pictures should not be placed just into the Word document!). Mark for the maker-up the top and bottom of the photo if it may be difficult for layout. It is recommended not to overload pictures with inscriptions in picture field: it is preferable to number different elements of image and decode these numbers in the picture underneath text. Similar fragments of the picture should be marked by lower case Cyrillic letters: *a, б, в* etc.; picture files can be compressed by common used archive software. All inscriptions on pictures, graphs and diagrams (including coordinate axis inscriptions) should be done in Russian only. Decimal fractions in the coordinate axes and on the pitch of the pattern are separated by commas, not by a point. The text reference to the pictures and tables should be as follows: Fig. 4 or Table 2.

10. LITERATURE REFERENCES should be placed after the body text and formatted as the numbered list of bibliography references in the reference order in the body text of the paper irrespectively to their language of quoting or inscription. In case of four and more authors only 3 first authors should be written and «*et al*» should be added. Than the title of paper and bibliography data should be provided. The name of periodical publication (journal) or compendium should be preceded by // (double slash). Journals should be named according to common used acronyms; monographs and compendium names should be given in full.

After the name of journal the year, volume (bold regular font, “Vol.” should not be written), number of issue (no brackets), initial and final page numbers of quoted paper (separated by long dash and without spacing) should be given. The name of monograph, separate report, dissertation etc. should be followed by the place of publishing, publisher or organization, and the year of publication. Italics and bold are not used for the references

Please, follow to the examples below:

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А. и соавт. Лучевая терапия рака пищевода // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1996. Т. 41. № 6. С. 14–17.

Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Коломийцев Н.П. Стресс при подготовке статей. – СПб.: Медицина. 2000. 820 с.

Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С. Опасности облучения плода // В сб.: «Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением». Под. ред. М.Я. Федорова, В.И. Краснопольского. – М.: Медицина. 1997. С. 246–260.

Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. – М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2007. 32 с.

Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation // In: Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. Ed. by T. Sugahara, K. Torizuka, S. Kobayashi, Y. Ishii. Kyoto: Health Research Foundation. 1992. P. 172–175.

Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health // Lancet. 1999. Vol. 109. Suppl. 3. № 5, P. 2–5.

Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. Hiroshima: RERF. 1992. 87 pp.

World Health Organization. Environmental Health Criteria *2.5, Selected Radionuclides. Geneva: WHO, 1983, 234 pp.

For citations from the Internet, the same rules are applied. However, it is necessary to indicate the date of access to electronic resources as the existence of most websites is limited.

When referencing to our journal it is necessary to write its volume referenced. Please, see below volume numbers according to years: 2008 – Vol. 53; 2009 – Vol. 54; 2010 – Vol. 55; 2011 – Vol. 56; 2012 – Vol. 57; 2013 – Vol. 58; 2014 – Vol. 59; 2015 – Vol. 60; 2016 – Vol. 61; 2017 – Vol. 62.

At the end of the article there is the same list of sources, only Russian-language publications are transliterated. For example:

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипов В.В., Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., Федоров В.П. Действие факторов космического полета на центральную нервную систему: структурно-функциональные аспекты радиомодифицирующего влияния // Проблемы космической биологии. 1989. Т. 66. – Л.: Наука. 328 с.

REFERENCES

1. Antipov V.V., Davydov B.I., Ushakov I.B., Fedorov V.P. Dejstvie faktorov kosmicheskogo poleta na central'nuju nervnuju sistemu: strukturno-funkcional'nye aspekty radiomodificirujushhego vlijaniya: monografija // Problemy kosmicheskoy biologii. T. 66. – L.: Nauka, 1989. 328 s.

In order to send the materials to the editorial board via email, it is recommended to create a separate folder with the files of the article (.doc format) and the images (formats gif / tiff / png / jpeg). You should compress your files to the ZIP/RAR format and send them as one document.

11. There are accepted abridgements, acronyms and symbols that correspond to existing standards. Other abridgements are permitted. Please, note the absence of dots after the majority of abridgements.

General: year – y. (with dot); years – yy. (with dot); thousand – th. (with dot); absolute unit – abs. unit; units – u.; that is – i.e.; and so on – etc.; part – p.; volumetric percentage – vol. % (with dot); month – mo; week – wk; day – d;

hour – h; minute – min; second – s; kilogram – kg; gram – g; milligram – mg; microgram – μg ; litre – L; millilitre – mL; microliter – μL ; kilometre – km; metre – m; centimetre – cm; millimetre – mm; micrometre – μm ; nanometre – nm; billion – bn; million – mn; temperature – 42 °C or 315 K (separately from the number as same as percentage, %); pascal – Pa; kilohm – kOhm; volt – V; kilovolt – kV; amper – A; milliampere – mA; fractions like nmol/L, mg/kg, MBq/km² are written with dash.

ICRP – International Commission on Radiological Protection; ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements; IAEA – International Atomic Energy Agency; UNSCEAR – United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.

Radiation physics: becquerel – Bq; megabecquerel – MBq; gray – Gy; application of non-SI units of radioactivity, curie (Ci), millicurie (mCi), microcurie (μCi) is not recommended; sievert – Sv, millisievert – mSv; tesla – T; electron-volt – eV, kiloelectronvolt – keV, megaelectronvolt – MeV; radionuclide symbols are written as ¹³⁷Cs, ^{99m}Tc (“m” is Latin!) or cesium – 137, technetium – 99m but not like Cs¹³⁷, Tc^{99m}; gamma radiation, beta particles, alpha particles – Greek letters are permitted; potential on X ray tube in peak kilovolts – kVp; half attenuation layer – HAL; 6 MV bremsstrahlung radiation but bremsstrahlung radiation of 6 MeV maximum energy; photoelectric multiplier – PEM; semiconductor detector – SCD; thermoluminescent dosimeter – TLD; IR – infrared; UV – ultraviolet; HF – high frequency; UHF – ultra-high frequency; nuclear power plant – NPP.

Diagnostic radiology: USI – ultrasound imaging; MRI – magnetic resonance imaging; MRS – magnetic resonance spectrometry; ESR – electron spin resonance; X-ray CT – computer tomography (X ray computer tomography); digital subtraction angiography – DSA; X ray image amplifier (IA); devices with charge sensitive response – CCD (for instance, digital X ray detector with CCD matrix); metal – oxide – semiconductor – MOS (for instance, MOS capacitor); electronic optical transformer – EOT; exposition is measured in mAs; picture archive and communication system – PACS.

Nuclear medicine: single photon emission computer tomography – SPECT; combined SPECT – CT scanner; positron emission tomography – PET; radioimmunological assay – RIA; gamma camera, gamma tomography machine; radionuclide diagnosis – RND; radionuclide therapy – RNT; radiopharmaceutical agent – RPA, modulation transfer function – MTF; spatial resolution is measured in mm of FWHM (full width at half maximum of sensitivity function peak for point radiation source); fluoride desoxyglucose – FDG.

Radiobiology: relative biological efficiency – RBE; linear energy transfer – LET; cumulative radiation effect – CRE; oxygen amplification factor – OAF; deoxyribonucleic acid – DNA; ribonucleic acid – RNA; linear quadratic model – LQM; lethal dose – LD; acute radiation syndrome – ARS, chronic radiation disease – CRD.

Radiation therapy: radiation therapy – RT; intraoperational radiation therapy – IORT; intensity modulated radiation therapy and image guided radiation therapy – IMRT and IGRT; total focal dose – TFD; single focal dose – SFD; source

to skin distance – SSD; multileaf collimator – MLC; dose – time fractionation factor – DTF; dose – volume histogram – DVH. It is not recommended to use centigray (cGy) and centisievert (cSv) units, Gy and Sv or mGy and mSv should be used instead.

Radiation safety: radiation safety – RS; radioactive waste – RW; minimal significant activity (at the workplace) – MSA; radiation accident – RA; radiation safety standards – RSS; sanitary rules and norms – SRN; ionizing radiation source – IRS.

General medicine: central nervous system – CNS; arterial tension – AT; ischemic cardiac disease – ICD; circulated blood volume – CBV; erythrocyte sedimentation rate – ESR; electrocardiogram – ECG; red bone marrow – RBM; blood-brain barrier – BBB; gastrointestinal tract – GL; myocardial infarction – MI; prostate specific antigen – PSA.

Non-standard acronyms should be avoided, when authors consider them as common used but they are not familiar to the journal audience majority. The abridgement should be introduced in brackets only at first inclusion of this term in the abstract and/or in the paper body text. The application of any (even common used) acronyms is not permitted in the title of paper.

The total number of abridgements in the article should not be more than five .

12. Leave only significant numbers. For example, if the expected number of cases is 7.2, and there were only 11 observed cases, their ratio is expressed as 1.53 or even 1.5, but not as 1.5277. Please indicate no more than two figures in the decimal point for the measurement results. In the standard deviation or error of the mean there should be not more decimal places than the average. For statistical processing please explain whether it is a standard deviation or standard error (error) average. Specify the name of the statistical criterion for judging the authenticity.

“Single” numbers up to 10 are recommended to write in words, rather than in numbers.

13. The style of the paper material presentation should correspond to generally accepted literature language norms. Please, read thoroughly the paper text before dispatching it to the journal and correct all revealed mistakes.

The magazine “Medical Radiology and Radiation Safety”, published since 1956 and distributed by subscription as well as through the Chamber of Books, is an open scientific journal and is included in the Russian High Attestation Commission list of scientific journals recommended for publications of the research results.

Editorial board of the journal informs that it is not responsible for the information presented by the authors referring to state-secret information or to the information of restricted distribution, as well as confidential information of scientific and technological advances which may be the subject of an invention or know-how.

In case of any difficulties of the paper formatting, please, take the recent year issue of the journal as the template or call to editors: telephone number: +7(499) 190 9551.