

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditinskaiia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2015

Том 60

№ 6

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

Москва

Медицинская радиология и радиационная безопасность Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал Scientific Journal

Издатель:

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства

Главный редактор В.В. УЙБА

Заместитель главного редактора В.Б. Назаров

Заместитель главного редактора А.С. Самойлов (оперативное руководство)

Редакционная коллегия (по рубрикам журнала):

Радиационная биология: А.А. Вайнсон (выпускающий редактор), П.К. Казымбет, А.Н. Котеров, В.А. Саенко

Радиационная безопасность: Р.М. Алексахин, С.С. Алексанин, М.И. Балонов, Л.А. Ильин, И.П. Коренков

Радиационная медицина: А.Ю. Бушманов, С.И. Иванов, Н.М. Оганесян, А.В. Рожко, Г.М. Румянцева

Лучевая терапия: А.В. Бойко, С.И. Ткачев

Лучевая диагностика: И.Е. Тюрин

Ядерная медицина: Б.Я. Наркевич (научный редактор)

Радиационная эпидемиология: А.П. Бирюков, В.Ф. Демин, В.К. Иванов, Н.К. Шандала

Радиационная физика, техника и дозиметрия: И.А. Гусев, С.М. Шинкарев

Зарубежные связи: В.Б. Назаров, В.В. Романов

Обзоры, краткие сообщения, письма в редакцию, дискуссии, хроника, юбилеи: ответственные по соответствующим рубрикам

Помощь практическому врачу: А.Ю. Бушманов

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова

Компьютерная верстка В.В. Колесниченко

Адрес редакции журнала:

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

Address of Editorial Board:

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

E-mail: medradiol@fromru.com

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

Подписано в печать 30.11.2015. Формат 60 × 88/8
Печать офсетная. 10,5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №
Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, 46

СОДЕРЖАНИЕ № 6 – 2015

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	5	Повышает ли новая версия ОСПОРБ-99/2010 уровень радиационной безопасности в ядерной медицине? <i>Б.Я. Наркевич, С.В. Ширяев, В.В. Крылов</i>
	10	Радиационная обстановка в городе Краснокаменске <i>Н.К. Шандала, Д.В. Исаев, Т.И. Гимадова, С.М. Киселёв, М.П. Семенова, В.А. Серегин, А.В. Титов, С.Б. Золотухина, Л.А. Журавлёва, Е.А. Хохлова</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	15	Оценка пролиферативной и секреторной активности фибробластов кожи у пациентов с хроническим радиационным облучением <i>Т.А. Астрелина, А.Ю. Бушманов, И.В. Кобзева, А.В. Акеев, Г.П. Димов, П.С. Еремин, А.С. Самойлов</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	20	Оценки пожизненного радиогенного риска онкологической смертности и заболеваемости <i>Л.Н. Бельх, А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, В.П. Невзоров</i>
	27	Сравнительный анализ риска при радиационно-эпидемиологическом исследовании лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, с использованием различных видов облучения <i>А.Р. Туков, А.П. Бирюков, И.Л. Шафранский, А.А. Фомин</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	34	Моделирование температурных полей в костной ткани позвонков при стабилизирующей вертебропластике <i>Н.К. Вознесенский, Н.В. Богданов, С.Л. Дорохович, Ю.Г. Забарянский, Ю.А. Кураченко, Е.С. Матусевич, В.А. Левченко, Ю.С. Мардынский, Н.Н. Вознесенская</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	42	Математическое моделирование кинетики транспорта радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -цитрат для визуализации воспалений <i>А.С. Лунёв</i>
ОБЗОР	48	Позитронно-эмиссионная томография с кислородом-15 в неврологии. Часть 1. Основные сведения и исторический обзор <i>И.А. Знаменский, А.К. Кондаков, А.В. Гречко</i>
ДИСКУССИЯ	54	О некоторых подходах к определению понятия «радиотерапевтический интервал» в лучевой терапии злокачественных новообразований <i>В.А. Лисин</i>
	60	Проблемы оценки канцерогенного риска медицинского облучения в когорте персонала предприятия ядерно-промышленного комплекса <i>М.В. Осипов, М.Э. Сокольников</i>
	67	Комментарий к статье М.В. Осипова, М.Э. Сокольников «Проблемы оценки канцерогенного риска медицинского облучения в когорте персонала предприятия ядерно-промышленного комплекса» <i>А.Р. Туков</i>
ХРОНИКА	69	Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии: Российская научная конференция с международным участием
	73	О награждении профессора М.И. Балонина медалью Синклера
	75	IV Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология»
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	76	Заболевание от воздействия ионизирующего излучения: несчастный случай на производстве или профессиональное заболевание — как отличить? <i>А.Ю. Бушманов, А.С. Кретов</i>
НОВЫЕ КНИГИ	80	Ю.Г. Григорьев. Алгоритмы радиобиологии: атомная радиация, космос, звук, радиочастоты, мобильная связь; Очерки научного пути. — М., 2015, 263 с.
	81	Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Сидоров Д.А. и соавт. Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф: Учебник для курсантов и студентов медицинских и фармацевтических вузов (факультетов). Под ред. А.Н. Гребенюка. — Том II. Медицина катастроф. — СПб., 2015, 300 с.
БИБЛИОГРАФИЯ	82	Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2015 году

CONTENTS № 6 – 2015

RADIATION SAFETY	5	Does the New Version OSPORB-99/2010 Increase Radiation Safety in Nuclear Medicine? <i>B.Ja. Narkevich, S.V. Shiryayev, V.V. Krylov</i>
	10	Current Radiation Situation in Krasnokamensk <i>N.K. Shandala, D.V. Isaev, T.I. Gimadova, S.M. Kiselev, M.P. Semenova, V.A. Seregin, A.V. Titov, S.B. Zolotukhina, L.A. Zhuravleva, E.A. Khohlova</i>
RADIATION MEDICINE	15	Evaluation of Skin Fibroblasts Proliferation and Secretion from Patients with Chronic Radiation Exposure <i>T.A. Astrelina, A.Yu. Bushmanov, I.V. Kobzeva, A.V. Akleyev, G.P. Dimov, P.S. Eremin, A.S. Samoilov</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	20	Assessment of Lifetime Radiogenic Risk of Cancer Mortality and Morbidity <i>L.N. Belyh, A.P. Biryukov, E.V. Vasiliev, V.P. Nevzorov</i>
	27	Comparative Risk Analysis of Radiation-Epidemiological Studies of Liquidators of the Chernobyl Disaster Exposed to Different Types of Radiation <i>A.R. Tukov, A.P. Birukov, I.L. Shafransky, A.A. Fomin</i>
RADIATION THERAPY	34	The Modeling of Temperature Fields in Vertebra Bone at Stabilizing Vertebroplasty <i>N.K. Voznesensky, N.V. Bogdanov, S.L. Dorohovich, Yu.G. Zabaryansky, Yu.A. Kurachenko, Eu.S. Matusevich, V.A. Levchenko, Yu.S. Mardynsky, N.N. Voznesenskaya</i>
NUCLEAR MEDICINE	42	Mathematical Simulation of Transport Kinetics of Radiopharmaceutical ⁶⁸Ga-Citrate for PET Imaging of Inflammation <i>A.S. Lunev</i>
REVIEW	48	Positron Emission Tomography with Oxygen-15 in Neurology. Part 1. Basic and Historical Review <i>I.A. Znamenskiy, A.K. Kondakov, A.V. Grechko</i>
DISCUSSION	54	Some Approaches to the Definition of the Concept of “Radiotherapy Interval” in Radiation Therapy for Cancer <i>V.A. Lisin</i>
	60	Challenges in Carcinogenic Risk Assessment of Medical Radiation Exposure among Workers at a Nuclear Power Plant <i>M.V. Osipov, M.E. Sokolnikov</i>
	67	A Comment on the article by M.V. Osipov, M.E. Sokolnikov «Challenges in Carcinogenic Risk Assessment of Medical Radiation Exposure among Workers at a Nuclear Power Plant» <i>A.R. Tukov</i>
CHRONICLE	69	Medical-Biological Problems of Toxicology and Radiobiology: Russian scientific conference with international participation
	73	Mikhail Balonov Recelves NCRP Sincler Medal
	75	VI International Congress and school for doctors «Cardiothoracic Radiology
MEDICAL PRACTICE ISSUE	76	Ionizing Radiation Related Disease: Occupational Disease or Accident at Work – How to Distinguish? <i>A.Y. Bushmanov, A.S. Kretov</i>
NEW BOOKS	80	Y.G. Grigoriev. Algorithms of radiology. Atomic radiation, space, sound, radiofrequencies, mobile communications: One life in science. – Moscow, 2015, 263 pp.
	81	Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Sidorov D.A. et al. Life Safety. Emergency Medicine: A Textbook for Students of Military, Medical and Pharmaceutical Universities (faculties). Ed. A.N. Grebenyuk. Volume II. Emergency Medicine. – Saint Petersburg, 2015, 300 pp.
BIBLIOGRAPHY	82	Index of papers, published in 2015 issues of Medical Radiology and Radiation Safety Journal

Б.Я. Наркевич^{1,2}, С.В. Ширяев², В.В. Крылов³**ПОВЫШАЕТ ЛИ НОВАЯ ВЕРСИЯ ОСПОРБ-99/2010 УРОВЕНЬ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ?****B.Ja. Narkevich^{1,2}, S.V. Shiryaev², V.V. Krylov³****Does the New Version OSPORB-99/2010 Increase Radiation Safety in Nuclear Medicine?**

РЕФЕРАТ

Рассмотрено влияние нормативов по сбросу жидких радиоактивных отходов (РАО), установленных последней версией ОСПОРБ-99/2010 в редакции 2013 года, на состояние радиационной безопасности в радионуклидной диагностике *in vivo*, радионуклидной диагностике *in vitro* и в радионуклидной терапии. Показано, что новая версия ОСПОРБ устанавливает существенно более жесткие нормативы для жидких РАО без какого-либо радиобиологического или радиоэкологического обоснования. Новые нормативы приводят к неоправданным экономическим затратам и (или) к снижению пропускной способности отделений радионуклидной терапии без какого-либо повышения уровня радиационной безопасности для населения и окружающей среды, но со снижением того же уровня для персонала. Кроме того, новая версия ОСПОРБ противоречит ряду отечественных нормативных документов и международных рекомендаций.

Ключевые слова: новая версия ОСПОРБ-99/2010, ядерная медицина, радиационная безопасность

ABSTRACT

The effect of the regulations established in the latest version of OSPORB-99/2010, edition of 2013, of the discharge of liquid radioactive waste (RW), radiation safety in radionuclide diagnostics *in vivo*, radionuclide diagnostics *in vitro*, and in radionuclide therapy was studied. It is shown that the new version of OSPORB sets much more stringent standards for liquid radioactive waste without any radiobiological or radioecological ground. New regulations lead to unnecessary economic costs and (or) reduces bandwidth of radionuclide therapy departments without increasing the level of radiation safety for the population and the environment, while decreasing radiation safety for staff. In addition, the new version of OSPORB contradicts a number of domestic regulations and international recommendations.

Key words: new version OSPORB-99/2010, nuclear medicine, radiation safety

Введение

Следует априорно полагать, что разработка новых версий основополагающих нормативных документов в области радиационной гигиены должна быть направлена на повышение уровня радиационной безопасности без необоснованных ограничений использования источников ионизирующих излучений.

Рассмотрим с этой точки зрения, насколько новая версия ОСПОРБ-99/2010 в редакции 2013 г. [1] превосходит ее прежнюю версию в редакции 2010 г. [2]. Помимо тех изменений, которые непосредственно не относятся к предмету настоящего сообщения, в [1] также внесены принципиальные изменения относительно обращения с радиоактивными отходами (РАО), к наиболее важным из которых для ядерной медицины относятся следующие:

1. Для идентификации отходов в качестве радиоактивных отходов (РАО) вместо единых нормативов введены отдельные нормативы для жидких и твердых РАО. Вопрос относительно обоснованности

подобного разделения здесь не обсуждается. При этом норматив для β -излучающих твердых РАО (100 кБк/кг) остался прежним, для α -излучающих твердых РАО (1 кБк/кг) он был ужесточен в 10 раз по сравнению с прежним (10 кБк/кг). В то же время для β -излучающих жидких РАО теперь установлен норматив 0,5 кБк/кг (т.е. с ужесточением в 200 (!) раз), как и для α -излучающих РАО (10 и 0,05 кБк/кг соответственно).

2. Полностью из всех пунктов исключено упоминание о Приложении 3 прежней версии ОСПОРБ, в котором были указаны удельные активности радионуклидов, для которых допускается неограниченное использование материалов.
3. Введены в рассмотрение не три, как ранее, а четыре категории твердых РАО, что вполне соответствует международным рекомендациям [3].

Легко видеть, что первое и второе изменения из этих трех будут существенно влиять не только на уровень радиационной безопасности в ядерной медицине, но и на само существование отечественной

¹ Институт медицинской физики и инженерии, Москва.
E-mail: narvik@yandex.ru

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Калужская обл., Обнинск

¹ Institute of Medical Physics and Engineering, Moscow, Russia.
E-mail: narvik@yandex.ru

² N.N. Blokhin Cancer Research Center of RAMS, Moscow, Russia

³ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Kaluga reg., Obninsk

ядерной медицины. Дело в том, что по всем трем направлениям ядерной медицины, а именно в радионуклидной диагностике *in vivo* (РНД), радионуклидной диагностике *in vitro* (РИА) и радионуклидной терапии (РНТ), все работы проводятся с открытыми радионуклидными источниками с неизбежным образованием жидких РАО, и новые нормативы будут решающим фактором влияния для существования и развития ядерной медицины в России.

Радионуклидная диагностика *in vivo*

Данное направление ядерной медицины основано на введении в организм пациента того или иного диагностического радиофармпрепарата (РФП) с последующей визуализацией пространственно-временного распределения РФП в организме методами планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ и ПЭТ. Отметим, что 95–98 % всех радиодиагностических исследований *in vivo* проводится в амбулаторном режиме. Другая особенность этих исследований — образование сравнительно большого объема низкоактивных жидких РАО в виде радиоактивной мочи от исследуемых больных. При этом примерно 30–40 % от введенной активности РФП пациент выделяет, еще находясь в стенах подразделения РНД, поскольку перед измерениями его всегда посылают помочиться в туалет для больных для исключения наложения изображения мочевого пузыря с радиоактивным содержимым на изображения находящихся в той же области тела других анатомических структур. Но остальную часть введенной активности пациент уносит внутри своего тела домой, где постепенно выделяет радиоактивную мочу в городскую хозяйственно-бытовую канализацию.

Описанная ситуация формально противоречит требованиям как [1], так и [2], поскольку удельная радиоактивность мочи, испускаемой в туалете для больных, составляет от $(2 - 5) \times 10^5$ кБк/кг, а общий объем подобных жидких РАО в подразделении РНД даже средней мощности (20–30 пациентов в день) превышает 300 – 400 л в день (в основном, это РАО с ^{99m}Tc и ^{123}I , реже с ^{111}In , ^{67}Ga , ^{18}F , ^{75}Se , ^{201}Tl). В соответствии с п. 3.12.10 обеих версий ОСПОРБ такие жидкие РАО относятся к среднеактивным, причем для ряда из них в документе [1] установлены критерии отнесения к ЖРО, в связи с чем формально требуется организовывать сбор этих РАО в системе спецканализации. Тем не менее, в отечественных подразделениях РНД этого никто не делает по следующим двум причинам: 1) наибольшая доля введенной активности поступает в городскую хозяйственно-бытовую канализацию не от медицинского учреждения, а из коммунальной сети той же системы канализации от амбулаторных пациентов, находящихся у себя дома после радионуклидного исследования; 2) активность в составе сточ-

ных вод из обоих мест своего поступления подвергается сильнейшему разбавлению на своем пути по стокам и коллекторам до городской станции аэрации, особенно в городах-миллионниках. Обе эти причины приводят к тому, что сбор радиоактивной мочи теряет всякий смысл не только в домашних условиях каждого пациента, но и в клинике, где этот пациент проходил радионуклидное исследование.

Есть и еще одно обстоятельство, способствующее сохранению статус-кво с отсутствием сбора радиоактивной мочи как в клиниках, так и дома. Практически все диагностические РФП метят радионуклидами, распадающимися с испусканием только γ -излучения без эмиссии β -частиц. К ним относятся, прежде всего, ^{99m}Tc (до 80 % всех радионуклидных исследований), а также ^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{113m}In , ^{199}Tl , ^{201}Tl и др. Поэтому радиоактивная моча с такими РФП не попадает под действие табл. 3.12.1 в [1], где «чистые» γ -излучающие радионуклиды просто проигнорированы. Иначе говоря, такую γ -радиоактивную мочу в соответствии с [1, 2] формально можно вообще не считать жидкими РАО.

Легитимность данной ситуации подтверждается наличием пункта 3.14.5 в методических указаниях [4], в соответствии с которыми наличие спецканализации в подразделениях РНД *in vivo* не требуется, в том числе и в ПЭТ-центрах, а все жидкие РАО можно спускать непосредственно в хозяйственно-бытовую канализацию, но в противоречии с действовавшим тогда ОСПОРБ-99, пп. 3.12.10 и 3.12.11.

По-видимому, совокупность всех перечисленных здесь причин обуславливает факт умолчания в документах [1, 2] относительно ситуации с жидкими РАО в отечественной радионуклидной диагностике *in vivo*. Данное обстоятельство весьма удобно для действующих подразделений РНД, т.к. не вынуждает их идти на неоправданные экономические затраты по созданию и эксплуатации систем спецканализации, которые реально не повысили бы уровень радиационной безопасности для пациентов, персонала, населения и окружающей среды.

Таким образом, появление новой версии ОСПОРБ-99/2010, к счастью, пока практически не влияет на уровень радиационной безопасности и сложившуюся практику обращения с жидкими РАО в отечественных подразделениях РНД *in vivo*, хотя и добавляет некоторую долю неопределенности в легитимность применения основного нормативного документа [4] в РНД — методических указаний МУ 2.6.1.1892–04.

Радионуклидная диагностика *in vitro*

Данное направление ядерной медицины основано на измерении методом радиоиммунного анализа

(РИА) содержания целого ряда биологически активных соединений (гормонов, ферментов, опухолевых маркеров и т.д.) в отобранных у пациентов пробах венозной крови. Как и в РНД *in vivo*, при РИА также образуются жидкие РАО в виде сливаемой из пробирок несвязанной радиоактивности, доля которой обычно составляет 20–40 % от залитой в каждую пробирку активности ^{125}I . Организация работ в РИА до появления нормативного документа [5] базировалась только на Приложении 4 к НРБ-99/2009 [6], где для ^{125}I была указана МЗА = 1 МБк, с учетом того, что реально на рабочем месте при РИА находится активность не более 200–500 кБк ^{125}I .

До появления методических указаний [5] вопрос о сборе жидких РАО в подразделениях РНД *in vitro* разных лечебно-диагностических учреждениях решали различным образом — от непосредственного сброса жидких РАО в хозяйственно-бытовую канализацию с учетом непревышения минимально значимой активности (МЗА) для ^{125}I до сбора РАО во флаконах и передачи их на захоронение в специализированную организацию. В методических указаниях [5] жидкие РАО предписывается спускать в обычную канализацию с предварительным разбавлением (не менее 1 л воды на 20 пробирок), тогда как в соответствии с новым нормативом 0,91 кБк/кг для ^{125}I при разведении потребуется уже 110 л воды на 20 пробирок. И хотя в п.7.5. говорится не о разбавляющей воде, а о дезинфицирующей жидкости, сути дела это не меняет. В реальности практически во всех отечественных подразделениях РНД *in vitro* жидкие РАО теперь сливают непосредственно в канализацию, учитывая их разбавление на несколько порядков на пути к станции аэрации. Такой подход вполне отвечает элементарному здравому смыслу, особенно в случаях, когда *in vitro* и *in vivo* исследования проводятся в одном и том же подразделении ядерной медицины, где радиоактивная моча от больных (сотни МБк) смешивается в одной и той же канализации с жидкими РАО от *in vitro* исследований (всего лишь десятки кБк).

Практически всегда РИА проводится с наборами, где в качестве радиоактивной метки используется радиоизотоп йода ^{125}I . Как и аналогичные метки в РНД *in vivo*, ^{125}I также не относится к β -излучающим радионуклидам, поскольку он распадается путем захвата орбитального электрона, после чего возникает только низкоэнергетическое фотонное излучение. То есть опять же РАО с ^{125}I не попадают под действие табл. 3.12.1 в [1], и формально такие отходы не следует считать жидкими РАО.

Если же считать отходы с ^{125}I жидкими РАО, то документ [5] формально противоречит требованиям как [1], так и [2], поскольку в обеих версиях ОСПОРБ указано, что запрещается разбавление жид-

ких РАО с целью снижения их активности (см. пункт 3.12.17). Кроме того, в [1] ликвидирована ссылка на Приложение 3 документа [2], тогда как методические указания [5] базируются именно на этой ссылке.

Учитывая общее состояние неопределенности с [5] и более низкий юридический статус методических указаний [5] по сравнению с [1], следует сделать вывод о негативном влиянии новой версии ОСПОРБ на ситуацию с правомерностью проведения процедур РИА по установившейся в течение многих лет технологии.

Радионуклидная терапия

Данное направление ядерной медицины основано на введении в организм больного β - или α -излучающего РФП, позволяющего создать в патологических очагах терапевтическую дозу внутреннего облучения.

Радионуклиды ^{89}Sr , ^{153}Sm и ^{188}Re используются для паллиативной обезболивающей терапии костных метастазов рака предстательной и молочной желез. Поскольку ^{89}Sr является «чистым» β -излучателем без эмиссии γ -квантов, то он давно уже разрешен к амбулаторному применению как за рубежом, так и в России. При этом вопрос сбора и хранения на распад радиоактивной мочи со ^{89}Sr в [1], как и при РНД *in vivo*, снова оставлен под умолчанием, хотя в отличие от γ -радиоактивной мочи от диагностических РФП, здесь мы имеем дело с «полноценными» β -излучающими среднеактивными жидкими РАО. После появления нормативного документа НРБ-99/2009 [6] с содержательным разделом медицинского облучения, под тот же статус разрешенного амбулаторного режима смогли попасть и другие остеотропные терапевтические радионуклиды ^{153}Sm и ^{188}Re . Для этих трех радионуклидов в [1] также установлены критерии отнесения к ЖРО. Но получаемая в курсе РНТ радиоактивная моча характеризуется существенно более высокими значениями удельной радиоактивности, чем это регламентируется в Приложении 5 новой версии ОСПОРБ. Тем не менее, как и со ^{89}Sr , нет никаких ограничений и практических рекомендаций по сбору радиоактивной мочи от больных, проходящих в амбулаторном режиме курсы радионуклидной терапии с ^{153}Sm и ^{188}Re , хотя формально данная ситуация в соответствии с [1] требует сбора и хранения в домашних условиях и последующего удаления всей собранной радиоактивной мочи на станцию очистки жидких РАО в центре РНТ. Вполне очевидно, что перечисленные процедуры реализовать в реальной жизни невозможно.

Однако основное количество процедур РНТ в России и за рубежом производится с ^{131}I для лечения больных гипертиреозом и дифференцированным ра-

ком щитовидной железы. Обычно после перорального введения ^{131}I пациентов госпитализируют в стационар с пребыванием на закрытом режиме в «активных» палатах в течение 2–4 суток в зависимости от введенной активности и типа заболевания. Образующиеся жидкие РАО из «активных» палат поступают в систему спецканализации в соответствии с СанПиН [7]. Обычно такая система содержит несколько баков-накопителей, где РАО с ^{131}I выдерживаются с целью снижения удельной радиоактивности до значения, регламентированного в отечественных нормативных документах. До появления новой версии ОСПОРБ мощность станции спецочистки рассчитывалась исходя из норматива 100 кБк/кг, указанного в прежней версии ОСПОРБ [2] и в прежних санитарных правилах [8]. Однако с принятием документа [1] норматив для ^{131}I был ужесточен в 160 раз до 0,62 кБк/кг.

Для действующих подразделений РНТ это обуславливает необходимость модернизации станций спецочистки путем монтажа новых дополнительных баков, в которых отходы будут находиться на распаде существенно более продолжительное время (до 4 месяцев), чем ранее. При невозможности же такого монтажа (отсутствие финансирования, ограниченность рабочей площади станции) придется снижать поток пролечиваемых больных. Возрастание продолжительности выдержки на распад приведет к неоправданному увеличению дозы профессионального облучения персонала, занятого эксплуатацией станции спецочистки жидких РАО, вследствие более продолжительного времени контакта персонала с системой спецканализации.

Катастрофическое ужесточение норматива по сбросу в [1] сразу в 160 раз не имеет никакого внятного научного обоснования, поскольку в отечественной литературе по радиоэкологии и радиационной гигиене отсутствуют соответствующие разъясняющие публикации. В единственной работе [13], посвященной вопросу краткой истории создания нормативного документа [1], подобные научные разъяснения отсутствуют. Решение об ужесточении нормативов для жидких РАО ведет к совершенно неоправданным экономическим затратам и (или) к снижению пропускной способности отделений РНТ без какого-либо повышения уровня радиационной безопасности для населения и окружающей среды, но со снижением того же уровня для персонала.

Новая версия ОСПОРБ и другие нормативные документы

В отличие от ранее существовавших версий ОСПОРБ, в [1] не указывается, какие именно другие нормативные документы подлежат коррекции или даже отмене в связи с новыми нормативами для

жидких РАО. Единственным исключением стали «Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами (СПОРО-2002)» [8], куда в соответствии с [1] были внесены изменения № 2 с новыми нормативами для жидких РАО [9].

Проведенный выше анализ уже показал наличие противоречий требований [1] пока еще действующим нормативным документам [4, 5, 7]. Но, что еще более удивительно, требования [1] не соответствуют и НРБ-99/2009 [6], т.е. документу с более высоким юридическим статусом. В частности, для ^{131}I в НРБ-99/2009 указан норматив по минимально значимой удельной активности (МЗУА), равный 100 кБк/кг. Конечно, величины МЗУА в НРБ и критерии ЖРО в ОСПОРБ имеют принципиально различный смысл и различные области практического применения. Однако в обоих документах отсутствуют какие-либо внятные рекомендации по практическому применению этих величин в той или иной ситуации. Об устранении указанного противоречия авторы новой версии ОСПОРБ никак не озаботились.

Что касается несоответствия требований [1] международным рекомендациям, то и здесь имеются противоречия. В частности, в [10] для ^{131}I указан норматив 10 кБк/кг, в отличие от норматива 0,62 кБк/кг в новой версии ОСПОРБ. В рекомендациях [11, 12] вообще указывается, что проектирование, строительство и эксплуатация станций спецочистки жидких РАО в подразделениях РНТ экономически нецелесообразны, т.к. не обеспечивают повышения уровня радиационной безопасности, т.е. не соответствуют известному принципу ALARA. Это означает, что МКРЗ и МАГАТЭ не только не видят необходимости в каком-либо ужесточении рекомендаций по сбросу отходов с ^{131}I в общую канализацию, но и вообще придерживаются мнения о разумности и допустимости подобного сброса без какой-либо выдержки жидких РАО на распад. В соответствии с основными концепциями деятельности МКРЗ и МАГАТЭ указанные рекомендации жестко не навязываются, и вопрос о целесообразности выдержки на распад жидких РАО в подразделениях РНТ предлагается решать в соответствии с национальным законодательством по радиационной безопасности.

В работе [13] кратко изложена история разработки и принятия новой версии ОСПОРБ. При этом отмечается, что инициаторами ужесточения нормативов для жидких РАО выступали Минприроды России, Госкорпорация «Росатом», Ростехнадзор и Институт безопасного развития атомной энергетики РАН, тогда как Роспотребнадзор, ФМБА России и Санкт-Петербургский НИИ радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева выступали за сохранение прежних нормативов. К сожалению, возобладала консервативная точка зрения, в результате чего и появились

нормативные документы [1, 9]. Однако, как уже указывалось выше, в отечественной литературе отсутствуют какие-либо разумные обоснования принятого решения об ужесточении нормативов для жидких РАО как вообще в радиоэкологии, так и, в частности, в ядерной медицине, в связи с чем эти нормативы следует считать научно необоснованными. В работе [13] из Санкт-Петербургского НИИ радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева Роспотребнадзора также отмечается, что «введение волонтаристского определения жидких радиоактивных отходов следует признать неоправданным».

Выводы

1. Наличие кардинальных противоречий в новой версии ОСПОРБ с целым рядом отечественных и международных нормативных документов и рекомендаций показывает слабую профессиональную проработку требований документа [1] его авторами, а совершенно нелепый по величине разрыв между старыми и новыми нормативами (до 160 раз для ^{131}I и до 200 раз для других радионуклидов) наводит на мысль о конъюнктурном, а не научном, характере принятых изменений.

2. Противоречивость требований [1] методическим указаниям [4, 5, 7] и, в определенном смысле, Нормам НРБ-99/2009 [6], а также неопределенность приоритетов того или иного документа в оценке уровня радиационной безопасности могут привести к произволу в правоприменимости различных нормативов при контроле подразделений ядерной медицины органами Роспотребнадзора и Ростехнадзора.

3. Особенно выражено негативное влияние новой версии ОСПОРБ на работу подразделений радионуклидной терапии, вынужденных прибегать к неоправданным экономическим затратам без повышения уровня радиационной безопасности для пациентов, населения и окружающей среды при одновременном реальном снижении уровня радиационной безопасности для персонала этих подразделений.

4. Проанализированная здесь ситуация обуславливает необходимость отмены необоснованных нормативов по жидким РАО, а также разработки отдельного нормативного документа (желательно СанПиНа) по обращению с жидкими РАО в подразделениях радионуклидной диагностики *in vivo*, *in vitro* и радионуклидной терапии. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности в этом документе должны быть гармонизированы, прежде всего, с НРБ-99/2009 и с международными рекомендациями, а также должны отвечать сложившейся многолетней практике отечественной и зарубежной ядерной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612-10. (в ред. изменений № 1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43).
2. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612-10.
3. IAEA. Classification of Radioactive Waste: Safety Guide. STI/PUB/1419. — Vienna: International Atomic Energy Agency, 2009.
4. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов. МУ 2.6.1.1892-04.
5. Обеспечение радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики методами радиоиммунного анализа *in vitro*. МУ 2.6.1.2808-10.
6. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. СанПиН 2.6.1.2523-09.
7. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. СанПиН 2.6.1.2368-07.
8. Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами СПОРО-2002. Изменения и дополнения № 1 к СП 2.6.6.1168-02. СанПиН 2.6.6.2796-10.
9. Изменения № 2 в СП 2.6.6.1168-02 «Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами (СПОРО-2002)».
10. Применение концепций исключения, изъятия и освобождения от контроля. STI/PUB 1202. — Вена, Международное агентство по атомной энергии, 2006.
11. Release of Nuclear Medicine Patients after Therapy with Unsealed Sources. ICRP Publication 94. // *Annals of ICRP*, 2004, **34**, No. 2, P. 1–80.
12. Обращение с радиоактивными отходами перед захоронением. STI/PUB/1368. — Вена, Международное агентство по атомной энергии, 2010.
13. Романович И.К., Барковский А.Н. О новых критериях отнесения отходов к радиоактивным и об изменениях, внесенных в ОСПОРБ-99/2010 и СПОРО-2002. // *Радиационная гигиена*, 2014, **7**, № 1, С. 30–35.

Поступила: 16.04.2015

Принята к публикации: 28.10.2015

**Н.К. Шандала¹, Д.В. Исаев¹, Т.И. Гимадова¹, С.М. Киселёв¹,
М.П. Семенова¹, В.А. Серегин¹, А.В. Титов¹, С.Б. Золотухина²,
Л.А. Журавлёва², Е.А. Хохлова³**

РАДИАЦИОННАЯ ОБСТАНОВКА В ГОРОДЕ КРАСНОКАМЕНСКЕ

**N.K. Shandala¹, D.V. Isaev¹, T.I. Gimadova¹, S.M. Kiselev¹,
M.P. Semenova¹, V.A. Seregin¹, A.V. Titov¹, S.B. Zolotukhina²,
L.A. Zhuravleva², E.A. Khohlova³**

Current Radiation Situation in Krasnokamensk

РЕФЕРАТ

Цель: Получить данные об уровне радиационного воздействия естественных радионуклидов (ЕРН) на население г. Краснокаменск.

Материал и методы: При проведении обследования радиационной обстановки в г. Краснокаменске использовались методы пешеходной гамма-съемки, гамма-спектрометрических измерений естественных радионуклидов в объектах окружающей среды с помощью переносных и стационарных установок, радиохимических выделений радионуклидов с последующим измерением их активности на радиометрических установках.

Результаты: Обследования проведены в 2010–2012 гг. Получены данные о мощности дозы гамма-излучения на территории города и в жилых помещениях, удельной активности естественных радионуклидов в почве, удельной активности радионуклидов в пищевых продуктах. По результатам исследований проведены оценки дозы облучения населения от естественных источников ионизирующего излучения (внешнее облучение, внутреннее облучение от перорального поступления радионуклидов с пищевыми продуктами).

Выводы: Отмечены превышения уровней вмешательства, установленных в НРБ-99/2009 для питьевой воды, по сумме естественных радионуклидов и по содержанию ²²²Rn в воде. Среднегодовая эффективная доза облучения населения ЕРН по всем путям воздействия составляет 4,8 мЗв. В соответствии с ОСПОРБ-99/2010 облучение населения г. Краснокаменска природными источниками излучения находится на границе приемлемого и повышенного облучения.

Ключевые слова: естественные радионуклиды, мощность дозы гамма-излучения, население, радиационная обстановка, среднегодовая эффективная доза, удельная активность

ABSTRACT

Purpose: to obtain data on radiation exposure of natural radionuclides for Krasnokamensk inhabitants.

Materials and methods: For the purpose of the radiation survey in Krasnokamensk, we used methods of foot gamma shooting, gamma-spectrometric measurements of natural radionuclides in the environment using portable and stationary devices, radiochemical separation of radionuclides and its radiometric measurement.

Results: The survey was carried out in 2011–2013. The following data have been received: gamma dose rate at the area of the city and its neighborhood; specific activities of natural radionuclides in soil; specific activities of radionuclides in foodstuffs. Based on these data, radiation exposure for the inhabitants from natural radiation sources (external exposure, internal exposure due to ingestion of radionuclides via food) was assessed.

Conclusions: The level of intervention (which was established in NRS-99/2009) for drinking water has increased by the total number of natural radionuclides and ²²²Ra concentration in water. The average annual effective dose of the exposure of the inhabitants is 4.8 mSv. According to OSPORB-99/2010, the natural radiation exposure of the inhabitants of Krasnokamensk is somewhere at the boundary of acceptable and increased exposure.

Key words: natural radionuclides, gamma dose rate, inhabitants, radiation situation, average annual effective dose, specific activity

Введение

Город Краснокаменск находится в Забайкальском крае, в 500 км на юго-восток от Читы. Он был построен в 1968 г. одновременно с Приаргунским производственным горно-химическим комбинатом, ныне Публичное акционерное общество «Приаргунское производственное горно-химическое объединение» (ПАО «ППГХО»), и по численности населения является вторым городом Забайкальского края после Читы.

Город находится на расстоянии около 15 км от основных производств, карьеров и шахт по добыче урана

ПАО «ППГХО». В настоящее время Краснокаменск представляет собой развитое городское образование, разделенное на девять микрорайонов. Население города в 2013 г. составляло 55418 человек [1], пятая часть которых работает на объектах, входящих в состав ПАО «ППГХО».

В данной работе представлены результаты радиационных исследований, проведенных на территории Краснокаменска, с целью оценки доз облучения населения естественными радионуклидами (ЕРН).

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: titov_fmhc@mail.ru

² Центр гигиены и эпидемиологии № 107 ФМБА России, Краснокаменск

³ Межрегиональное управление № 107 ФМБА России, Краснокаменск

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: titov_fmhc@mail.ru

² Center for Hygiene and Epidemiology No.107 of FMBA, Krasnokamensk, Russia

³ Inter-regional Management Center No.107 of FMBA, Krasnokamensk, Russia

Материал и методы

Отбор проб почвы, пищевых продуктов и питьевой воды проводился в соответствии с требованиями «Методических рекомендаций по санитарному контролю за содержанием радиоактивных веществ в объектах внешней среды» [2].

Пробы объектов окружающей и водной среды и продуктов питания на содержание ЕРН исследовали с помощью гамма-спектрометрического метода на гамма-спектрометре фирмы Canberra b10188 с блоком детектирования BE5030 b10188. Перед проведением измерений пробы выдерживались в течение 30–40 сут в герметичных емкостях для установления равновесия между дочерними и материнскими радионуклидами.

Определение удельной активности ^{210}Pb и ^{210}Po проводилось на радиометрических установках УМФ-2000 после радиохимического выделения радионуклидов в соответствии с МУК 4.3.051-2011 «Свинец-210 и полоний-210. Определение удельной активности в пробах почвы, растительности и пищевых продуктах после электролитического осаждения на никелевом диске» [3].

Мощность дозы гамма-излучения на территории Краснокаменска исследовалась методом пешеходной и автомобильной гамма-съемки с помощью:

- портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М», позволяющего проводить измерение активности радионуклидов спектрометрическим методом, определение радионуклидного состава исследуемых объектов, гамма-сканирование помещений и открытых площадей с привязкой к географическим координатам с использованием глобальных навигационных систем GPS;
- дозиметра Colibry (фирма Canberra).

Измерения мощности дозы гамма-излучения в помещении проводились радиометром СРП-88 и с помощью интегральных термолюминесцентных дозиметров (время экспозиции около 8 мес).

Оценка доз облучения населения проводилась в соответствии с методическими указаниями МУ 2.6.1.1088-02 [4].

Результаты обследований

Исследование радиационной обстановки проводилось в 2010–2012 гг. В процессе исследований проводились измерения:

- мощности амбиентного эквивалента эффективной дозы гамма-излучения на территории города и в жилых помещениях;
- удельной активности ЕРН в почве;
- удельной активности ЕРН в пищевых продуктах местного производства и привозных;
- объемной активности ЕРН в питьевой воде;

- удельной активности ЕРН в грибах и рыбе.

Результаты измерения мощности дозы гамма-излучения на открытой местности приведены на рис. 1.

На большей части территории города мощность дозы не превышает 0,2 мкЗв/ч. На территории микрорайона 5 имеются локальные участки с мощностью дозы до 0,3 мкЗв/ч.

В помещениях жилых зданий, равномерно распределенных по территории города, были проведены измерения мощности дозы гамма-излучения. Полученные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики распределения мощности дозы гамма-излучения по территории и по жилым помещениям Краснокаменска

Параметры распределения, мкЗв/ч			
По территории Краснокаменска			
Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
0,19	0,15	0,24	0,011
По жилым помещениям Краснокаменска			
0,18	0,10	0,29	0,04

Во всех случаях мощность дозы в помещениях не превышала мощность дозы на открытой местности более чем на 0,3 мкЗв/ч.

Измерение удельной активности ЕРН (^{226}Ra , ^{232}Th и ^{40}K) в почве на территории города проводилось в основном методом полевой спектрометрии. Для оценки содержания других радионуклидов естественного происхождения в различных частях города были отобраны пробы почвы, которые измерялись на стационарном гамма-спектрометре.

На рис. 2 представлены результаты измерения ^{226}Ra в почве на территории города (полевая спектрометрия). Повышенные значения удельной активности ^{226}Ra в почве зарегистрированы на территории микрорайона 5.

Из сопоставления данных по ЭРОА района в помещениях из работы [5] с содержанием ^{226}Ra в почве, получено, что ЭРОА района в помещениях коррелируют с содержанием ^{226}Ra в почве.

Характеристики, полученных распределений ЕРН в почве города представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристики распределений удельной активности ЕРН в почве по территории города (полевая спектрометрия)

Радионуклид	Характеристика распределения, Бк/кг			
	Среднее	Минимальное	Максимальное	Стандартное отклонение
^{226}Ra	66	4,7	200	31
^{232}Th	77	19,4	150	21
^{40}K	940	324	1540	150

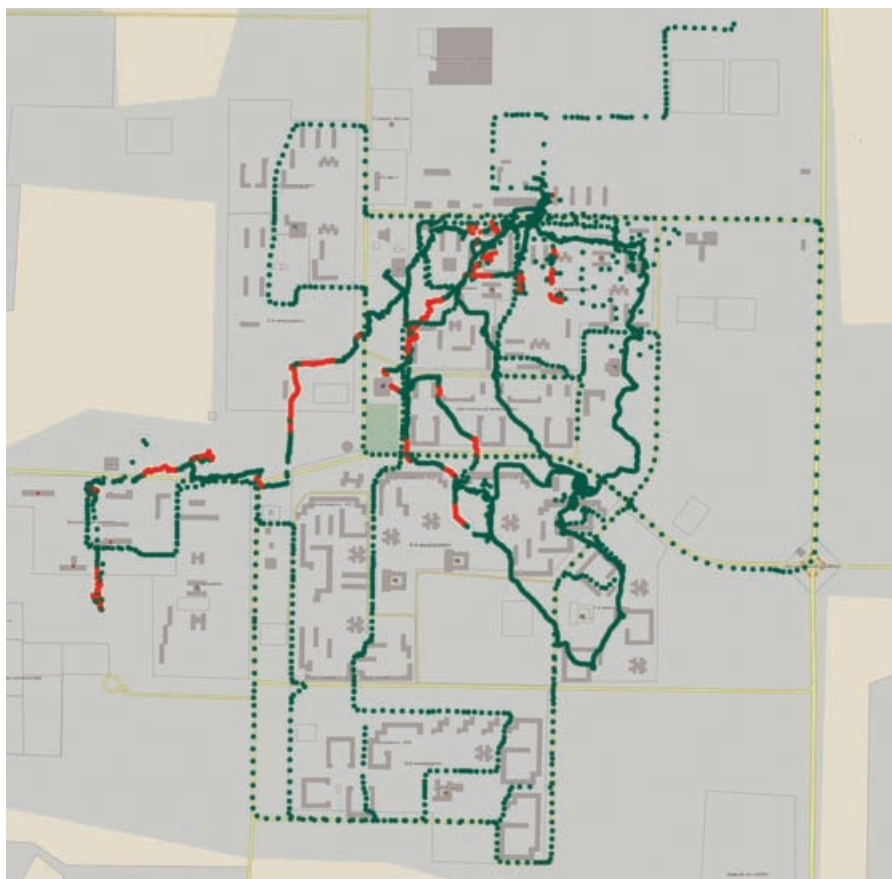


Рис. 1. Мощности дозы гамма-излучения на территории Краснокаменска

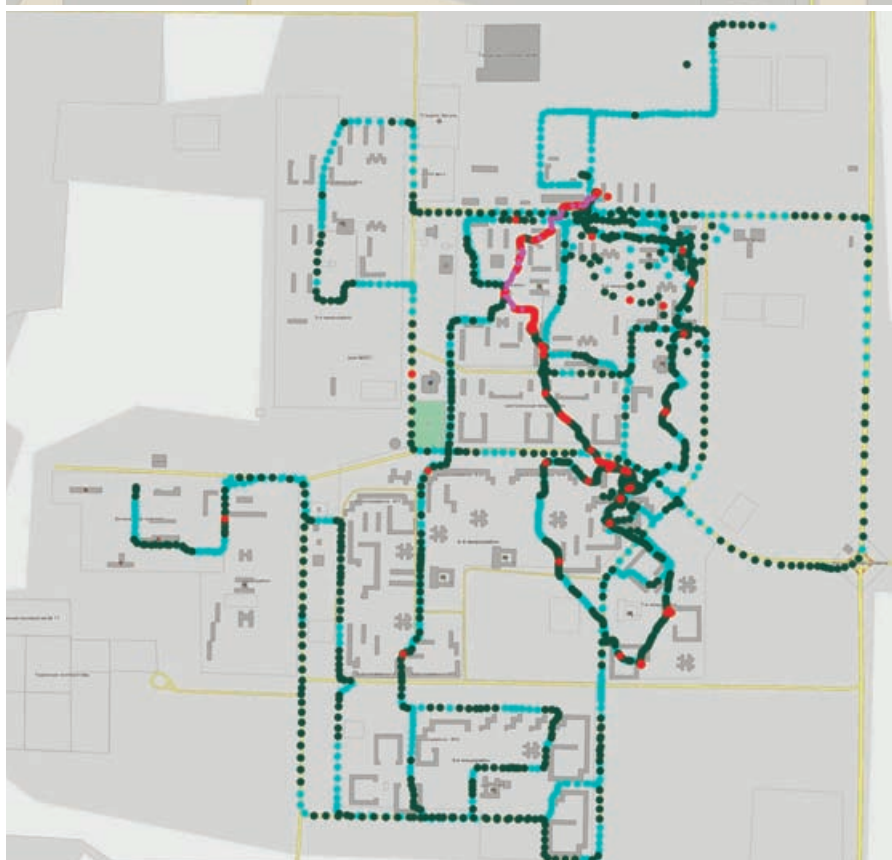


Рис. 2. Удельная активность ^{226}Ra в почве на территории Краснокаменска

Результаты измерения проб почвы, отобранных на территории города, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Удельные активности радионуклидов в пробах почвы на территории города

Радионуклид	Удельная активность, Бк/кг		
	Средняя	Минимальная	Максимальная
^{226}Ra	66	51	89
^{232}Th	29	27	35
^{235}U	3,4	—	—
^{210}Pb	29	9,4	44
^{210}Po	23	5,9	35
^{40}K	800	730	900

По данным ЦГиЭ № 107 ФМБА России, суммарная бета-активность в питьевой воде в течение года может варьировать в пределах от 0,14 до 0,54 Бк/л (при этом установленные в НРБ-99/2009 нормативы

не превышаются). Суммарная альфа-активность в питьевой воде варьируется от 0,3 до 4,3 Бк/л, а удельная активность ^{222}Rn от 20 до 220 Бк/л. При этом в течение большого периода времени в году наблюдается превышения нормативов, установленных в НРБ-99/2009 (0,2 Бк/л для суммарной альфа-активности и 60 Бк/кг для ^{222}Rn).

В табл. 4 представлены результаты измерения объемной активности радионуклидов в питьевой воде, проведенные в различные годы.

Наиболее близкие к УВ значения объемной активности наблюдаются у ^{238}U и ^{234}U , а в отдельных случаях у ^{226}Ra и ^{210}Pb .

Было исследовано содержание ЕРН в пищевых продуктах местного производства в сравнении с привозными пищевыми продуктами из торговой сети (всего измерено 60 проб, из которых около 80 % приходится на молоко и картофель).

Полученные результаты приведены в табл. 5.

Таблица 4

Содержание ЕРН в питьевой воде распределительной сети Краснокаменска

Радионуклид	Удельная активность радионуклида, Бк/кг						УВ, Бк/кг
	29.04.2010 ¹	06.05.2011 ¹	2009 ²	2010 ²	2011 ²	2012 ²	
^{234}U	0,96 ± 0,11	0,87 ± 0,10	—	—	—	—	2,8
^{238}U	0,71 ± 0,09	0,59 ± 0,07	2,3	1,6	1,9	2,0	3,0
^{235}U	—	—	0,12	0,046	0,095	0,0711	2,9
^{210}Po	<0,02	<0,02	—	—	—	<0,006	0,11
^{210}Pb	<0,05	0,13 ± 0,04	—	0,0128	0,64	<0,003	0,2
^{228}Th	<0,01	<0,1	—	—	—	—	1,9
^{230}Th	<0,02	<0,1	—	—	—	—	0,65
^{232}Th	<0,01	<0,1	0,034	0,013	0,027	0,017	0,60
^{226}Ra	0,08 ± 0,02	<0,1	0,086	0,05	0,33	0,061	0,49
^{228}Ra	0,07 ± 0,02	<0,1	0,038	—	0,055	—	0,2

Примечание:

¹ — измерения выполнены Центром гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае;

² — измерения выполнены ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Таблица 5

Содержание радионуклидов в пищевых продуктах

Пищевой продукт	Удельная активность, Бк/кг(л)						
	^{210}Pb	^{210}Po	^{238}U	^{226}Ra	^{232}Th	^{228}Ra	^{235}U
Картофель ¹	<0,014–0,08	0,014	3,9–8,0	0,1–0,34	0,027–0,072	0,044–0,094	0,02–0,081
Картофель ²	0,06–0,48	0,04–0,06	3,5–5,0	0,07–0,24	0,031–0,062	0,1–0,13	0,039–0,19
Корнеплоды ¹	<0,015–0,14	<0,003–0,01	2,0–3,3	0,11–0,16	0,033–0,086	0,16	0,027–0,051
Корнеплоды ²	0,21–0,28	<0,007–0,035	2,1–4,2	0,17–0,26	0,095	0,22	0,047–0,070
Мясо ¹			2,8–4,3	0,089–0,17	0,032–0,041		0,022–0,054
Мясо ²	0,14–1,2		5,9	0,14–1,5	0,58	0,51	0,042–0,22
Молоко ¹	<0,016–0,22	<0,002–0,012	3,7	0,035–0,26	0,042		0,15
Молоко ²	0,04	<0,006	2,6–3,5	0,035–0,15	0,0087–0,025	0,047–0,086	0,023–0,11
Рыба	<0,0013	<0,005	3,5	0,057–0,16	0,021–0,047	0,1	0,033
Грибы (сыр.вес)			4,1	0,10	0,032	0,095	0,062

Примечание:

¹ — пищевые продукты из торговой сети (привозные);

² — местного производства

Содержание ЕРН в пищевых продуктах местного производства, за исключением мяса, практически не отличаются от содержания в привозных пищевых продуктах.

В табл. 5 приведены также удельная активность ЕРН в рыбе (сазан), выловленной в озере Цаган системы Умыкеевских озер, и в грибах (шампиньоны) собранных на прибрежной территории этого озера. Доза внутреннего облучения от потребления таких грибов и рыбы незначительна (менее 10 мкЗв/год).

Расчет среднегодовых эффективных доз выполнен в соответствии с требованиями МУ 2.6.1.1088-02 [4].

Одним из основных факторов радиационного природного воздействия на населения является ингаляционное поступление радона и продуктов его распада в жилых помещениях. Данный фактор для населения Краснокаменска рассмотрен в работе [5]. Результаты, полученные в этой работе, были использованы для оценки среднегодовых эффективных доз облучения населения Краснокаменска.

Оцененные среднегодовые значения эффективной дозы облучения населения приведены в табл. 6.

Таблица 6

**Среднегодовые дозы облучения населения
Краснокаменска**

Путь облучения	Среднегодовая доза, мЗв
Внешнее облучение на открытой местности	0,3
Внешнее облучение в помещении	1,3
Ингаляционное поступление радона и продуктов его распада в жилых помещениях	2,5
Потребление пищевых продуктов	0,4
Потребление питьевой воды	0,3
Всего	4,8

Как видно из данных, приведенных в таблице, основным природным фактором радиационного воздействия на населения является радон и продукты его распада, ингаляционное поступление которых формирует более 50 % среднегодовой дозы.

Выводы

Исследование радиационной обстановки Краснокаменска показало следующее:

1. Превышаются уровни вмешательства, установленные в НРБ-99/2009 [6] для питьевой воды, по сумме естественных радионуклидов и по содержанию ^{222}Rn . Среднегодовая эффективная доза облучения населения за счет потребления такой воды составляет 0,4 мЗв (менее 10 % от суммарной среднегодовой дозы).

2. Удельная активность ЕРН в пищевых продуктах местного производства практически не отличается от удельной активности привозных продуктов.

3. Среднегодовая эффективная доза облучения населения ЕРН по всем путям воздействия составляет 4,8 мЗв. Более половины дозы формируется в результате ингаляционного поступления радона и продуктов его распада при нахождении в помещениях.

4. В соответствии с ОСПОРБ 99/2010 [7] облучение населения Краснокаменска природными источниками излучения находится на границе приемлемого и повышенного облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2013 года. — М.: Федеральная служба государственной статистики Росстат, 2013, 528 с.
2. Методические рекомендации по санитарному контролю за содержанием радиоактивных веществ в объектах внешней среды. Под общей редакцией А.Н. Мареев и А.С. Зыковой. Утверждены Главным государственным санитарным врачом СССР 03.12.1979 г. — М.: Минздрав СССР, 1980, 335с.
3. МУК 4.3.051-2011 Свинец-210 и полоний-210. Определение удельной активности в пробах почвы, растительности и пищевых продуктах после электролитического осаждения на никелевом диске. ФР.1.38.2012.11971. Москва, 2011.
4. МУ 2.6.1.1088-02 Оценка индивидуальных эффективных доз облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002, 22 с.
5. Маренный А.М., Киселев С.М., Титов А.В. и соавт. Обследование города Краснокаменска на содержание радона в помещениях. // Радиационная гигиена, 2013, 6, № 3, С. 47–53.
6. 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.
7. СП 2.6.1.2612-10 Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. Санитарные правила и нормативы. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010, 83 с.

Поступила: 17.09.2015

Принята к публикации: 23.11.2015

Т.А. Астрелина¹, А.Ю. Бушманов¹, И.В. Кобзева¹, А.В. Аклеев^{2,3},
Г.П. Димов², П.С. Еремин¹, А.С. Самойлов¹

ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ И СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РАДИАЦИОННЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ

T.A. Astrelina¹, A.Yu. Bushmanov¹, I.V. Kobzeva¹, A.V. Akleyev^{2,3},
G.P. Dimov², P.S. Eremin¹, A.S. Samoilov¹

Evaluation of Skin Fibroblasts Proliferation and Secretion from Patients with Chronic Radiation Exposure

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить пролиферативную и секреторную активность фибробластов кожи у лиц с хроническим радиационным облучением, проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях вдоль прибрежных сел реки Течи.

Материал и методы: В исследование включены 19 образцов фибробластов биоптатов кожи, полученных у случайно отобранных лиц – жителей прибрежных сел р. Течи; средний возраст $66,1 \pm 7,6$ лет. Контрольную группу составили 15 добровольцев, не подвергавшихся воздействию хронического радиационного облучения, распределение по возрасту и национальному признаку были идентичны таковым в исследуемой группе. Средняя доза, накопленная во время хронического облучения на мягкие ткани в исследуемой группе лиц составила $0,03 \pm 0,03$ Гр, на костный мозг – $0,53 \pm 0,75$ Гр. Культивирование фибробластов кожи проводили по стандартной методике. Изучение пролиферативной активности фибробластов кожи проводили по клеточному и нормализованному клеточному индексу дельта (Delta Cell Index (DCI) и Normalized Delta Cell Index (NDCI) соответственно) для нормализованной временной точки с углом наклона кривой на стадии экспоненциального роста с использованием клеточного анализатора xCELLigence. Исследование секреторной активности в культуральной среде (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкин 6 (IL-6), нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста фибробластов (FGF)) проводили с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты: Установлено, что нормализованный клеточный индекс дельта по нормализованной временной точке фибробластов кожи выше у исследуемой группы по сравнению с контрольной группой ($189,91 \pm 21,35$ усл.ед. и $108,67 \pm 4,25$ усл.ед., $p = 0,04$), что говорит о снижении пролиферативной активности в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой. Секреторная активность фибробластов кожи изменена, так уровень концентрации VEGF и BDNF выше в контрольной группе по сравнению с исследуемой группой – $174,22 \pm 12,21$ и $86,37 \pm 6,81$ пг/мл при $p = 0,04$; $80,10 \pm 7,22$ и $12,66 \pm 2,35$ пг/мл при $p = 0,03$ соответственно. Концентрация IL-6 в культуральной среде в контрольной группе ниже, чем в исследуемой группе ($26,45 \pm 5,16$ и $116,68 \pm 10,01$ пг/мл при $p = 0,03$). Установлена зависимость между дозой, накопленной во время хронического облучения фибробластов кожи, и с изученными биохимическими параметрами метаболизма.

Выводы: Доза, накопленная во время хронического облучения, влияет на пролиферативную и секреторную активность фибробластов кожи и коррелирует с сыровоточными уровнями биохимических маркеров. Установлена взаимосвязь клинико-лабораторных параметров с пролиферативной и секреторной активностью фибробластов кожи.

Ключевые слова: пролиферативная активность, секреторная активность, фибробласты кожи, хроническое радиационное облучение

ABSTRACT

Purpose: To investigate skin fibroblasts proliferation and activity in patients with chronic radiation exposure.

Material and methods: The study of skin fibroblasts bioplates from patients with chronic radiation exposure (19 samples, the mean age was 66.1 ± 7.6 years) and healthy donors (15 samples). Culturing of skin fibroblasts were performed by standard methods. The average dose accumulated during chronic radiation exposure of the soft tissue was 0.03 ± 0.03 Gy in the study group, and 0.53 ± 0.75 Gy of the bone marrow. Study of proliferative activity of skin fibroblasts was carried out by Delta Cell Index for the normalized time point with the slope of the curve in the exponential growth phase using cell analyzer xCELLigence. Investigation of the secretory activity of skin fibroblasts (concentration vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin 6 (IL-6), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), fibroblast growth factor (FGF) in the cultural medium were determined by ELISA kits (R & D Systems, USA).

Results: It is found that the normalized cell index delta of skin fibroblasts was higher in the skin fibroblasts of patients compared with the healthy donors (189.91 ± 21.35 EU and 108.67 ± 4.25 EU, respectively, $p = 0.04$), that is, the decrease of proliferative activity in the patients compared to the control group. The secretory activity of skin fibroblasts is different: the concentration level of VEGF and BDNF was higher in the healthy donors compared with patients – 174.22 ± 12.21 and 86.37 ± 6.81 pg/ml, $p = 0.04$; 80.10 ± 7.22 and 12.66 ± 2.35 pg/ml, $p = 0.03$, respectively. The concentration of IL-6 in the culture medium of the healthy donors is lower than in the patients (26.45 ± 5.16 and 116.68 ± 10.01 pg/ml, $p = 0.03$). It was found that there is the correlation between the dose of chronic radiation exposure and the fibroblasts secretion activity and proliferative potential.

Conclusion: The dose accumulated during chronic radiation exposure affects the proliferation and activity of skin fibroblasts. The dose accumulated during chronic radiation exposure correlates with biochemical markers.

Key words: proliferation, secretion, skin fibroblasts, chronic radiation exposure

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: t_astrelina@mail.ru

² Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск

³ Челябинский государственный университет, Челябинск

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: t_astrelina@mail.ru

² Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

³ Chelyabinsk State University, Russia

Введение

На сегодняшний день широкое использование атомных технологий является неотъемлемой частью прогресса в современном мире. Это позволяет открывать новые области в экономических и социальных сферах развития.

Однако история освоения атомных технологий была сопряжена с рядом техногенных катастроф, которые повлекли негативные воздействия для здоровья человека и окружающей среды. Одним из таких инцидентов, связанных с освоением атомной энергии, был взрыв в 1957 г. в городе Кыштым на хранилище радиоактивных отходов ПО «Маяк», где содержалось около 80 м³ высокорadioактивных ядерных отходов [1]. В результате загрязненными оказались 217 населенных пунктов с общей численностью населения 272 тыс. человек. Часть радиоактивных отходов аварийно была сброшена в реку Течу, что привело к радиоактивному загрязнению близлежащих населенных пунктов. В результате данной катастрофы жители прибрежных сел подверглись длительному хроническому комбинированному (внешнему и внутреннему) радиационному воздействию [1]. Таким образом, радиационное облучение низкой мощности дозы превратилось в постоянный фактор окружающей среды в данной местности.

Способность биологических объектов реагировать на действие радиационное облучение процессами деструкции и нарушением функций у каждого вида ткани индивидуальна. Длительное хроническое воздействие радиационного облучения способно привести к изменению функциональных свойств фибробластов кожи.

Фибробласты кожи представляют собой гетерогенную популяцию клеток мезенхимального ряда, которые играют ключевую роль в биологии кожи и является основой этого вида ткани [2–4].

Фибробласты кожи являются основными секреторными клетками, участвующими в синтезе основных компонентов межклеточного матрикса дермы и обеспечивающими его ремоделирование, организацию и гомеостаз [4]. Продуцируя проколлаген, фибронектин, гликозаминогликаны, проэластин, нидоген, ламинин, хондроитин-4-сульфат, тинасцин [5, 6], они формируют волосяной каркас ткани, межклеточный матрикс и взаимную ориентацию клеток в ткани [7, 8]. Синтезируя коллаген типов IV, VII, глипротеины, ламинин и энтактин/нидоген, фибробласты участвуют в формировании базальной мембраны [9–11].

За счет способности фибробластов продуцировать цитокины и различные факторы роста они оказывают аутокринный и паракринный эффекты. Реализация паракринного эффекта осуществляется за счет синтеза KGF-1 (фактор роста кератицитов), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колониестиму-

лирующего роста), эпидермального фактора роста (EGF), IL-6, фактора роста фибробластов (FGF) [12–14]. Это позволяет фибробластам взаимодействовать с эпителиальными клетками и участвовать в эпидермальном морфогенезе. Синтез проангиогенных факторов, а именно фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста (TGF), фактора роста гепатоцитов (HGF) и ангиопоэтина-1 [15, 16], индуцирует дифференцировку эндотелиальных клеток, что способствует образованию и стабилизации сосудов, а также поддержанию трофики всех слоев кожи и гиподермы. Аутокринный эффект фибробластов реализуется за счет синтеза фактора роста соединительной ткани, который стимулирует TGF- β (трансформирующий фактор роста), отвечающий за хемотаксис фибробластов и продукцию ими коллагена и фибронектина [17, 18].

Немаловажную роль фибробласты играют в поддержании иммунитета кожи, организуют ответ ткани на инфекцию или повреждение, участвуют в эпителизации и заживлении ран [20]. Начиная с первой фазы заживления ран (воспаления), запускается каскад реакций по взаимодействию кератицитов с фибробластами, в результате формируется эпителий с признаками, присущими эпителию данного участка кожи [19].

В качестве одного из методов определения функционального состояния фибробластов используется оценка их регенеративного потенциала. Фибробласты кожи в культуре клеток сохраняют диплоидный кариотип, имеют ограниченную продолжительность жизни и не экспрессируют HLA-антигены класса II. Они обладают способностью прикрепляться к поверхности культуральной посуды и длительно сохранять регенеративный потенциал [20].

Таким образом, угнетение функции фибробластов кожи под действием хронического радиационного облучения приведет к существенным нарушениям в физиологии кожи и ее гомеостаза.

Целью нашего исследования явилось изучение пролиферативной и секреторной активности фибробластов кожи у лиц с хроническим радиационным облучением, проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях вдоль прибрежных сел реки Течи.

Материал и методы

В исследование была включена исследуемая группа в виде 19 образцов фибробластов биоптатов кожи, полученных у случайно отобранных лиц — жителей прибрежных сел реки Течи в возрасте от 48 до 87 лет (средний возраст составил $66,1 \pm 7,6$ лет, 12 женщин и 8 мужчин; 8 славян и 12 тюрков), зарегистрированных в медико-дозиметрической базе данных УНПЦ РМ. Исследуемые лица подвергались многолетнему

внешнему (повышенным γ - фоном в пойме реки и на территории населенных пунктов) и внутреннему радиационному облучению (^{90}Sr с речной водой и продуктами питания местного производства). У исследуемой группы на основании проведенного комплексного клинико-лабораторного обследования до включения их в исследование отсутствовали аутоиммунные, острые и хронические инфекционные заболевания, лихорадочные состояния, онкологические заболевания в анамнезе, заболевания соединительной ткани, хронические заболевания печени и почек в стадии обострения. Исследования с использованием рентгенологических методов у исследуемой группы не проводились в течение 6 мес до включения их в исследование. В исследуемой группе лиц отмечалась сопутствующая патология в виде хронического гастрита, гипертонической болезни I–II ст., ИБС, однако не было зарегистрировано заболеваний, которые могли бы значимым образом влиять на состояние фибробластов кожи. Была представлена информация по клиническому и биохимическому анализу крови в исследуемой группе.

Средняя доза, накопленная во время хронического облучения, для мягких тканей (МТ) в исследуемой группе лиц составила $0,03 \pm 0,03$ Гр, а для костного мозга (КМ) – $0,53 \pm 0,75$ Гр.

Контрольную группу составили 15 добровольцев, не подвергавшихся воздействию хронического радиационного облучения, распределение по возрасту и национальному признаку были идентичны таковым в исследуемой группе.

Культивирование фибробластов кожи проводили по стандартной методике [21, 22]. Изучение пролиферативной активности фибробластов кожи проводили по клеточному – и нормализованному клеточному индексу дельта (Delta Cell Index (DCI) и Normalized Delta Cell Index (NDCI)), которые рассчитывались как клеточный индекс по нормализованной временной точки при угле наклона кривой на стадии экспоненциального роста с помощью клеточного анализатора xCELLigence (ACEA Biosciences, США), а секреторной активности в культуральной среде – по фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкину-6 (IL-6), нейротрофическому фактору мозга (BDNF) и фактору роста фибробластов (FGF) с использованием наборов для иммуноферментного анализа (R&D Systems, США).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Excel, Microsoft Access, Biostat 2009. Корреляционный анализ проводили с использованием уравнений линейной регрессии и по методу Спирмена для рядов с непараметрическим распределением. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Иммунологические оценки фибробластов кожи в контрольной и исследуемой группе показали, что в обеих группах отмечался высокий уровень экспрессии CD44, CD116, CD13, CD90, CD105, CD73, низкий уровень экспрессии молекулы адгезии (CD54) и отсутствовали экспрессии прогениторных, гемопоэтических (CD34, CD45, CD14, CD117) маркеров (табл. 1).

Таблица 1

Иммунологическая характеристика фибробластов кожи в исследуемой и контрольной группах

Маркер	Уровень экспрессии маркеров, %	
	Контрольная группа (n = 15)	Исследуемая группа (n = 19)
CD13	$95,16 \pm 1,07$	$96,22 \pm 1,09$
CD 14	$0,3 \pm 0,17$	$0,5 \pm 0,11$
CD 34	$0,83 \pm 0,38$	$0,92 \pm 0,45$
CD 44	$94,86 \pm 1,81$	$93,51 \pm 1,16$
CD 45	$1,02 \pm 0,45$	$0,93 \pm 0,56$
CD 54	$4,21 \pm 1,59$	$3,54 \pm 1,20$
CD 90	$97,63 \pm 1,38$	$95,22 \pm 1,02$
CD 105	$98,82 \pm 0,39$	$99,01 \pm 0,41$
CD 117	$0,35 \pm 0,20$	$0,61 \pm 0,31$
CD 73	$96,86 \pm 0,82$	$94,58 \pm 0,33$

Скорость роста фибробластов кожи в экспоненциальной фазе для контрольной и исследуемой групп не различалась. Нормализованный клеточный индекс дельта по нормализованной временной точке фибробластов кожи был выше в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой ($189,91 \pm 21,35$ и $108,67 \pm 4,25$ усл.ед., $p = 0,04$), что говорит о снижении пролиферативной активности в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой.

Секреторная активность фибробластов кожи в контрольной и исследуемой группах была изменена. Так, выявлен высокий уровень концентрации VEGF и BDNF в контрольной группе по сравнению с исследуемой группой ($174,22 \pm 12,21$ и $80,10 \pm 7,22$ пг/мл, $p = 0,04$; $86,37 \pm 6,81$ и $12,66 \pm 2,35$ пг/мл, $p = 0,03$ соответственно). Концентрация IL-6 в культуральной среде в контрольной группе была, напротив ниже, чем в исследуемой группе – $26,45 \pm 5,16$ против $116,68 \pm 10,01$ пг/мл, $p = 0,03$ (рис. 1).

При анализе корреляции исследуемых параметров установлены зависимости между пролиферативной и секреторной активностью фибробластов кожи и дозой, накопленной во время хронического облучения, в том числе отрицательная корреляция между концентрацией BDNF и дозой, накопленной во время хронического облучения для МТ ($-0,71$) и КМ ($-0,73$), положительная корреляция между нормализованным клеточным индексом дельта и дозой,

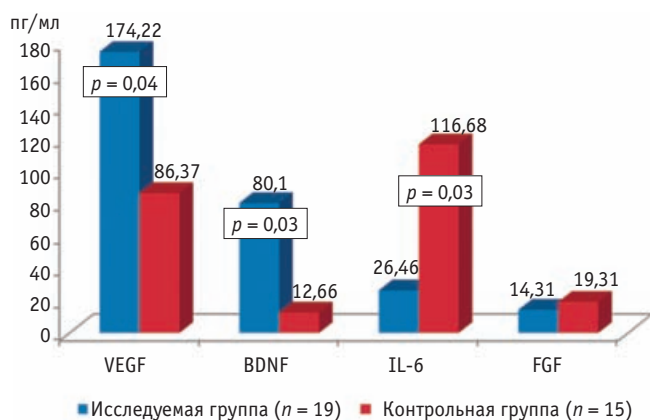


Рис. 1. Секреторная активность фибробластов кожи в исследуемой и контрольной группах

накопленной во время хронического облучения для МТ (0,55) и КМ (0,67), а также между стадией экспоненциального роста культуры клеток (Slope) и дозой, накопленной во время хронического облучения для МТ (–0,45) (табл. 2).

В проведенном исследовании выявлено снижение секреторной и пролиферативной активности фибробластов кожи у исследуемой группы. Учитывая, что выборки исследуемой и контрольной групп небольшие, оценить пролиферативную и секреторную ак-

тивность фибробластов кожи в зависимости от малой и большой дозы, накопленной во время хронического облучения, не представлялось возможным. Таким образом, при оценке влияния общей дозы, накопленной во время хронического облучения, для МТ и КМ выявлено снижение секреторной и пролиферативной активности фибробластов кожи в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой. Полученные данные корреляции между дозой облучения с изученными биохимическими параметрами метаболизма и секреторной и пролиферативной активностью фибробластов кожи, между параметрами метаболизма и показателями пролиферативной активности фибробластов кожи свидетельствует о целесообразности проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Доза, накопленная во время хронического облучения, влияет на секреторную и пролиферативную активность фибробластов кожи и коррелирует с сывороточными уровнями биохимических маркеров лиц, подвергшихся хроническому радиационному облучению.
2. Установлена взаимосвязь клинико-лабораторных параметров с секреторной и пролиферативной активностью фибробластов кожи.

Таблица 2

Корреляция анализируемых параметров в исследуемой группе

	Доза на МТ	Доза на КМ	Креатинин	Холестерин	Триглицериды	НД Триглицериды	LD Триглицериды	Общий белок	Сист. АД	VEGF, пг/мл	BDNF, пг/мл	IL-6, пг/мл	FGF, пг/мл	Время адгезии, ч	DT, ч	Slope, 1/ч
Доза на МТ	1,00	0,91	0,17	–0,28	–0,07	0,09	–0,53	–0,46	0,32	–0,54*	–0,71*	0,24	–0,24	–0,10	0,55*	–0,46*
Доза на КМ	0,91*	1,00	–0,08	–0,20	–0,01	–0,27	–0,59	–0,50	0,35	–0,57*	–0,73*	0,37	–0,34	–0,09	0,67*	–0,25
Креатинин	0,17	–0,08	1,00	0,18	0,42	0,03	0,23	–0,23	–0,33	–0,16	0,19	0,72*	–0,45	–0,09	0,25	–0,66
Холестерин	–0,28	–0,20	0,18	1,00	–0,01	0,46	0,55	0,12	0,26	–0,48	–0,32	–0,20	0,01	0,14	–0,02	–0,04
Триглицериды	–0,07	–0,01	0,42	–0,01	1,00	–0,38	0,26	–0,12	–0,24	–0,27	–0,03	0,40	–0,27	0,27	0,33	–0,90*
НД Триглицериды	0,09	–0,27	0,03	0,46	–0,38	1,00	0,51	0,24	0,77*	–0,76*	–0,79*	–0,47	0,65	–0,14	–0,25	0,15
LD Триглицериды	–0,53	–0,59	0,23	0,55	0,26	0,51	1,00	0,11	0,50	–0,80	–0,63	–0,20	0,21	0,63	0,20	–0,60
Общий белок	–0,46	–0,50	–0,23	0,12	–0,12	0,24	0,11	1,00	0,87	–0,40	0,11	–0,40	0,40	–0,95	–0,60	0,20
Сист. АД	0,32	0,35	–0,33	0,26	–0,24	0,77*	0,50	0,87	1,00	–0,41	–0,59	–0,84	0,59	–0,12	–0,55	0,59
VEGF, пг/мл	–0,54*	–0,57*	–0,16	–0,48	–0,27	–0,76*	–0,80	–0,40	–0,41	1,00	0,83	–0,07	–0,04	0,29	–0,64*	0,34
BDNF, пг/мл	–0,71*	–0,73*	0,19	–0,32	–0,03	–0,79*	–0,63	0,11	–0,59	0,83*	1,00	–0,31	0,16	0,08	–0,84*	0,49*
IL-6, пг/мл	0,24	0,37	0,72*	–0,20	0,40	–0,47	–0,20	–0,40	–0,84*	–0,07	–0,31	1,00	–0,30	–0,19	0,34	0,08
FGF, пг/мл	–0,24	–0,34	–0,45	0,01	–0,27	0,65	0,21	0,40	0,59	–0,04	0,16	–0,30	1,00	–0,37	–0,35	0,37
Время адгезии, ч	–0,10	–0,09	–0,09	0,14	0,27	–0,14	0,63	–0,95	–0,12	0,29	0,08	–0,19	–0,37	1,00	0,10	–0,30
DT, ч	0,55*	0,67*	0,25	–0,02	0,33	–0,25	0,20	–0,60	–0,55	–0,64*	–0,84*	0,34	–0,35	0,10	1,00	–0,43
Slope, 1/ч	–0,46*	–0,25	–0,66	–0,04	–0,90*	0,15	–0,60	0,20	0,59	0,34	0,49*	0,08	0,37	–0,30	–0,43	1,00

Примечание:

* – различия достоверны $p \leq 0,05$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никипелов Б.В., Романов Г.Н., Булдаков Л.А. и соавт. Радиационная авария на Южном Урале. // Атомная энергия, 1989, **67**, № 2, С.11–20.
2. Sorrell J.M., Baber M.A., Caplan A.I. Site-matched papillary and reticular human dermal fibroblasts differ in their release of specific growth factors/cytokines and in their interaction with keratinocytes. // J. Cell Physiol., 2004, **200**, No.1, P. 134–145.
3. Sorrell M., Caplan A.I. Fibroblasts – a diverse population at the center of it all. // Int. Rev. Cell Molec. Boil., 2009, **276**, P. 161–214.
4. Клименко Н.А., Онищенко Н.И. Фибробластическая реакция очага хронического воспаления при воздействии низкоинтенсивного γ -излучения. // Сибир. онкол. журнал, 2005, **13**, № 1, С. 53–57.
5. König A., Lauharanta J., Bruckner-Tuderman L. Keratinocytes and fibroblasts from a patient with mutilating dystrophic epidermolysis bullosa synthesize drastically reduced amounts of collagen VII: lack of effect of transforming growth factor-beta. // J. Invest. Dermatol., 1992, **99**, No. 6, P. 808–812.
6. Гайер Г. Электронная гистохимия. — М.: Медицина, 1974.
7. Глуценко Е.В., Заец Т.П., Серов Г.Г. Динамика синтеза фибронектина фибробластами человека в культуре. // Бюлл. exper. биол. и мед., 1996, № 5, С. 61–63.
8. Гаврилюк Б.К., Рочев Ю.А., Николаева Т.Н. Культура клеток и реконструкция тканей (на примере кожи). — Пушино, 1988, 123 с.
9. Златопольский А.Д., Чубнина А.Н., Зайнценбер М.А. Влияние ферментов фибронектина на пролиферативную активность фибробластов. // Биохимия, 1989, **54**, № 1, С. 74–79.
10. Marchese C., Felici A., Visco V. et al. Fibroblast growth factor 10 induces proliferation and differentiation of human primary cultured keratinocytes. // J. Invest. Dermatol., 2001, **116**, No. 4, С. 623–628.
11. Sorrell J.M., Caplan A.I. Fibroblast heterogeneity more than skin deep. // J. Cell Sci., 2004, **117**, P. 667–675.
12. Stephens P., Genever P. Non-epithelial oral mucosal progenitor cell populations. // Oral Diseases, 2007, **13**, P. 1–10.
13. Blomme E.A., Sugimoto Y, Lin Y.C. et al. Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts. // Mol. Cell Endocrinol., 1999, **152**, P. 189–197.
14. Parsonage G., Filer A.D., Haworth O. et al. A stromal address code defined by fibroblasts. // Trends Immunol., 2005, **26**, P. 150–156.
15. Werner S., Krieg T., Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. // J. Invest. Dermatol., 2007, **127**, No. 5, P. 998–1008.
16. Tomasek J., Gabbiani G., Hinz B. et al. Myofibroblasts and mechanoregulation of connective tissue remodelling. // Mol. Cell Biol., 2002, No. 3, P. 349–363.
17. Boxman I., Löwik C., Aarden L., et al. Modulation of IL-6 production and IL-1 activity by keratinocyte-fibroblast interaction. // J. Invest Dermatol., 1993, **101**, No. 3, P. 316–324.
18. Maas-Szabowski N., Shimotoyodome A., Fusenig N.E. Keratinocyte growth regulation in fibroblast cocultures via a double paracrine mechanism. // J. Cell Sci., 1999, **112**, No.12, P. 1843–1853.
19. Kalluri R., Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. // Nature Publishing Group, 2006, P.392–401.
20. Trompezinski S., Berthier-Vergnes O., Denis A. et al. Comparative expression of vascular endothelial growth factor family members, VEGF-B, -C and -D, by normal human keratinocytes and fibroblasts. // Exp. Dermatol., 2004, **13**, No. 2, P. 98–105.
21. Schafer I.A., Pandey M., Ferguson R. et al. Comparative observation of fibroblasts derived from the papillary and reticular dermis of infants and adults: growth kinetics, packing density at confluence and surface morphology. // Mech. Ageing. Dev., 1985, 31, P. 275–293.
22. Lennon D.P., Haynesworth S.E., Armstrong D.M. et al. Dilution of human mesenchymal stem cells with dermal fibroblasts and the effects on *in vitro* and *in vivo* osteochondrogenesis. // Developmental dynamics, 2000, **219**, No. 1. P. 50–62.

Поступила: 12.10.2015

Принята к публикации: 28.10.2015

Л.Н. Белых, А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, В.П. Невзоров**ОЦЕНКИ ПОЖИЗНЕННОГО РАДИОГЕННОГО РИСКА
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ****L.N. Belyh, A.P. Biryukov, E.V. Vasiliev, V.P. Nevzorov****Assessment of Lifetime Radiogenic Risk of Cancer Mortality and Morbidity**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Математически строгое построение аддитивных моделей пожизненного радиационного (радиогенного) риска онкологической смерти и онкологической заболеваемости, основанное на предположении о том, что время наступления смерти (бесповторного заболевания) является непрерывной случайной величиной со своими функциями распределения и плотности распределения, параметризуемыми функцией риска.

Результаты: Доказана аддитивность рисков, определена функция дожития в условиях радиации, строго получены оценки пожизненных радиационно-обусловленных рисков смерти и заболеваемости

Выводы: Приведенный в статье математический аппарат оценки пожизненных рисков универсален и может быть пригоден для оценки рисков от совместно действующих статистически независимых факторов разной природы. Полученные оценки пожизненных радиационно-обусловленных рисков структурно совпадают с оценками специалистов НКДАР ООН.

Ключевые слова: *пожизненный радиационный риск, аддитивные модели, смертность, заболеваемость*

Purpose: To describe in detail the construction of additive models of lifetime radiation risk for cancer mortality and cancer incidence. The model is based on the assumption that the time of death is a continuous random variable that can be parameterized as a risk function.

Results: In this article the additivity of risks was proved. The authors defined a function of survival in conditions of radiation. A rigorous mathematical assessment of lifetime risk of radiation that causes death and disease was received.

Conclusion: The mathematical apparatus evaluating lifetime risk is versatile and may be useful for risk assessment of independent factors of a different nature. The results estimation of lifetime radiation risk structurally coincides with the estimations of experts from UNSCEAR.

Key words: *lifetime radiation risk, additive models, mortality, morbidity*

Введение

Практически важной количественной мерой воздействия определенных доз радиации на организм человека служит оценка пожизненного радиационно-обусловленного (радиационного, радиогенного) риска возникновения стохастических эффектов, наиболее значимыми из которых является добавочная онкологическая смертность и заболеваемость. Именно на оценках пожизненного радиационного риска базируется концепция приемлемого риска и системы управления риском. При этом математическое моделирование создает возможности для определения степени и параметров воздействия, в частности, в случаях развития злокачественных новообразований, когда убедительная диагностика природы возникновения этой патологии невозможна: медицина пока не может отличить радиационно индуцированную опухоль от спорадической. Поэтому усовершенствование знаний об особенностях патогенеза злокачественных новообразований и вкладе ионизирующей радиации в эти процессы возможно только при тщательном изучении количественных закономерностей радиационного поражения, осмысленном применении ма-

тематических моделей, введении дополнительных дескрипторов и детальной интерпретации полученных математических закономерностей [1–3].

Вместе с тем, из доступных литературных источников достаточно трудно составить цельную картину проблемы оценки пожизненных радиационных рисков, т.к. они изобилуют отступлениями, отсылками к другим источникам, различными интерпретациями одних и тех же формул, а описание математических моделей приводится в сокращенном виде, мало пригодном для практического использования.

Поэтому авторы посчитали полезным математически строго изложить методологию построения аддитивных моделей оценки пожизненного радиационного онкологического риска смерти и онкологической заболеваемости исходя из предположения о том, что время наступления бесповторного нежелательного события в жизни человека (смерти, онкологического заболевания) является непрерывной случайной величиной со своими функциями распределения и плотности распределения, параметризуемыми функцией риска. Полученные результаты представлены в форме, максимально упрощающей их практическое применение.

Этот подход предназначен для специалистов, занимающихся проблемой состояния здоровья населения и оценивающих значимость влияния радиационного фактора, корректная оценка которого открывает дорогу для реального практического использования математического моделирования в радиационной эпидемиологии.

1. Общий вид функций рисков смертности и функций дожития и их свойства

1.1. Общий вид интенсивности вероятности смерти $r(t)$ и функции дожития $Q(t)$

Под нежелательным событием будем понимать смерть человека в возрасте $a = t_{\text{см}}$ от любой причины (болезнь, старость, несчастный случай и пр.). Считая время наступления смерти $t_{\text{наст}} = t_{\text{см}}$ непрерывной случайной величиной, уместно ввести вероятность наступления смерти в течение интервала времени $[0, t)$ в виде непрерывной функции распределения

$$R(t) = P(t_{\text{см}} < t) = \int_0^t r(t) dt \quad (1)$$

$$R(0) = 0, R(\infty) = 1,$$

где $r(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq t_{\text{см}} < t + \Delta t)}{\Delta t} = \frac{dR(t)}{dt}$ — кусочно-непрерывная плотность распределения (интенсивность вероятности наступления смерти в интервале $[0, t)$).

Можно показать, что

$$R(t) = 1 - e^{-\int_0^t \lambda(t) dt}, \quad (2)$$

где функция риска (или просто риск) $\lambda(t)$ есть интенсивность вероятности того, что смерть по любой причине наступает в бесконечно малом интервале $[t, t + \Delta t)$, $\Delta t \rightarrow 0$, при условии, что до момента t человек был жив.

Математически это означает, что

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq t_{\text{см}} < t + \Delta t | t_{\text{см}} \geq t)}{\Delta t}, \quad (3)$$

откуда следует, что риск есть

$$\lambda(t) = \frac{r(t)}{1 - R(t)}. \quad (4)$$

В самом деле, вероятность того, что нежелательное событие произойдёт в малом интервале $[t, t + \Delta t)$, при условии, что оно не произошло ранее, равна

$$P(t \leq t_{\text{наст}} < t + \Delta t / t_{\text{наст}} \geq t) = P(A / B),$$

где

$$A = \{t_{\text{наст}} : t \leq t_{\text{наст}} < t + \Delta t\} \text{ и } B = \{t_{\text{наст}} : t_{\text{наст}} \geq t\}.$$

Очевидно, что пересечение $A \cap B = A$ и

$$P(A / B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} = \frac{P(A)}{P(B)},$$

где

$$P(A) = P(t \leq t_{\text{наст}} < t + \Delta t) = R(t + \Delta t) - R(t) = \Delta R(t), \quad (5)$$

$$P(B) = P(t_{\text{наст}} \geq t) = 1 - P(t_{\text{наст}} < t) = 1 - R(t)$$

Определим величину $\lambda(t)$ как

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq t_{\text{наст}} < t + \Delta t / t_{\text{наст}} \geq t)}{\Delta t}$$

и назовём её функцией риска. Согласно этому функция риска — это интенсивность вероятности того, что нежелательное событие наступит в течение короткого интервала времени $[t, t + \Delta t)$, $\Delta t \rightarrow 0$ при условии, что оно не произошло ранее.

Получим

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(A / B)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(A)}{\Delta t \cdot P(B)} = \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta R(t)}{\Delta t (1 - R(t))} = \frac{dR/dt}{1 - R(t)}. \end{aligned}$$

Из последнего равенства следует

$$\lambda(t) = \frac{r(t)}{1 - R(t)}$$

и с учётом $R(0) = 0$

$$R(t) = 1 - e^{-\int_0^t \lambda(t) dt}.$$

Обозначим $Q(t) = 1 - R(t) = 1 - P(t_{\text{см}} < t) = P(t_{\text{см}} \geq t)$ — вероятность того, что человек не умер в течение интервала $[0, t)$, т.е. дожил до возраста $a = t$. Поэтому назовём вероятность $Q(t)$ функцией дожития (до возраста $a = t$). Тогда $\lambda(t) = \frac{r(t)}{Q(t)}$ и, следовательно,

$$r(t) = \lambda(t) \cdot Q(t) \quad (6)$$

и с учётом (2) получим

$$Q(t) = 1 - R(t) = e^{-\int_0^t \lambda(t) dt}. \quad (7)$$

1.2. Аддитивность рисков

Рассмотрим событие $A = \{\text{смерть по любой причине}\}$ как объединение (сумму) несовместных событий $A_i = \{\text{смерть по } i\text{-ой причине}\}$, $i = \overline{1, N}$, N — общее число причин смерти, т.е. $A = \bigcup_{i=1}^N A_i$.

Тогда вероятность смерти вообще $P(A) = P(\bigcup_{i=1}^N A_i) = \sum_{i=1}^N P(A_i)$, т.е. вероятность смерти вообще равняется сумме вероятностей смерти по конкретной i -ой причине, $i = \overline{1, N}$, N — общее число причин смерти. Это означает, что $R(t) = \sum_{i=1}^N R_i(t)$ и $r(t) = \frac{dR}{dt} = \sum_{i=1}^N \frac{dR_i}{dt} = \sum_{i=1}^N r_i(t)$. Здесь $R_i(t)$ — вероятность наступления смерти по i -ой причине в течение интервала $[0, t)$, $r_i(t) = \frac{dR_i(t)}{dt}$ — интенсивность вероятности смерти в интервале $[0, t)$ по i -ой причине. Тогда

$$\lambda(t) = \frac{r(t)}{Q(t)} = \frac{\sum_{i=1}^N r_i(t)}{Q(t)} = \sum_{i=1}^N \lambda_i(t),$$

где $\lambda_i(t) = \frac{r_i(t)}{Q(t)}$ — риск смерти по i -ой причине в интервале $[0, t)$.

Это означает, что риск смерти вообще (по любой причине) обладает свойством аддитивности. Именно в силу этого свойства допустимо представление радиационного риска λ_D в виде суммы фонового риска λ_0 и радиогенного λ_R . Очевидно, что последний есть избыточный абсолютный риск EAR , т.е. $\lambda_D = \lambda_0 + \lambda_R = \lambda_0 + EAR$. Отсюда следует и мультипликативное

представление $\lambda_D = \lambda_0(1 + ERR)$, где $ERR = \frac{EAR}{\lambda_0}$ — избыточный относительный риск. Чтобы не заслонять суть основного анализа излишними пояснениями и обозначениями, принимается, что действие радиации проявляется мгновенно, т.е. латентный период отсутствует: $T_{\text{лат}} = 0$.

1.3. Свойства функций дожития

Согласно формуле (7), функцией дожития при отсутствии облучения ($D = 0$) будет

$$Q_0(t) = Q_0(0, t) = e^{-\int_0^t \lambda_0(t) dt}. \quad (8)$$

Очевидно, что

$$\begin{aligned} Q_0(t) &= Q_0(0, t) = Q_0(0, g) \cdot Q_0(g, t) = \\ &= Q_0(g) \cdot Q_0(g, t), \end{aligned} \quad (9)$$

где g — любое положительное число, меньшее t , а

$$Q_0(g, t) = e^{-\int_g^t \lambda_0(t) dt} \quad (10)$$

есть вероятность оставаться в живых в интервале $[g, t]$.

В самом деле,

$$\begin{aligned} Q_0(t) &= Q_0(0, t) = e^{-\int_0^t \lambda_0(t) dt} = e^{-(\int_0^g \lambda_0(t) dt + \int_g^t \lambda_0(t) dt)} = \\ &= e^{-\int_0^g \lambda_0(t) dt} \cdot e^{-\int_g^t \lambda_0(t) dt} = Q_0(0, g) \cdot Q_0(g, t) = Q_0(g) \cdot Q_0(g, t) \end{aligned}$$

Из (9) также следует

$$Q_0(g, t) = \frac{Q_0(0, t)}{Q_0(0, g)} = \frac{Q_0(t)}{Q_0(g)}. \quad (11)$$

Введём по аналогии с формулой (10) функцию дожития при облучении дозой D в возрасте g :

$$Q_D(t) = e^{-\int_0^t \lambda_D(t) dt}. \quad (12)$$

Так как $\lambda_D = \lambda_0 + EAR$ и $EAR = 0$ при $t < g$, то $\lambda_D = \lambda_0$ при $t < g$ и $Q_D(t) = Q_0(g) \cdot e^{-\int_g^t \lambda_D(t) dt} = Q_0(g) \cdot e^{-\int_g^t (\lambda_0 + EAR) dt} = Q_0(g) \cdot Q_0(g, t) \cdot e^{-\int_g^t EAR(t) dt} = Q_0(t) \cdot e^{-\int_g^t EAR(t) dt}$.

Итак, функция дожития при облучении дозой D в возрасте g при $t \geq g$ равна

$$Q_D(t, g, D) = Q_0(t) \cdot e^{-\int_g^t EAR(t, g, D) dt}. \quad (13)$$

Отсюда, в частности, следует $Q_D(t) = Q_0(t)$ при $t \leq g$ и $Q_D(t) < Q_0(t)$ при $t > g$, так как экспонента с отрицательной степенью меньше единицы. Другими словами, вероятность дожития (выживания) в условиях радиации меньше вероятности дожития при отсутствии облучения. Это означает, что сроки наступления смерти (как радиогенной, так и нерадиогенной) после облучения уменьшаются по сравнению со сроком наступления смерти при отсутствии воздействия радиации. Действительно, математическое ожидание времени наступления смерти T по определению равно $M[T] = \int_0^\infty t \cdot r(t) dt$. Интегрируя по частям, получим $M[T] = \int_0^\infty Q(t) dt$.

Для произвольного начального момента времени g имеем $M[T] = \frac{1}{Q(g)} \int_g^\infty Q(t) dt = \frac{1}{Q(g)} \int_g^\infty Q(g) \cdot Q(g, t) dt =$

$= \int_g^\infty Q(g, t) dt$ [5]. И, если $Q_D(t) < Q_0(t)$ при $t > g$, то и $\int_g^\infty Q_D(g, t) dt < \int_g^\infty Q_0(g, t) dt$.

2. Оценка пожизненного риска смерти

Согласно формуле (6) интенсивность вероятности смерти при отсутствии облучения ($D = 0$) есть

$$r_0(t) = \lambda_0(t) \cdot Q_0(t) \quad (14)$$

Введём по аналогии интенсивность вероятности смерти при облучении дозой D

$$r_D(t) = \lambda_D(t) \cdot Q_D(t).$$

Вычислим вероятность умереть от любой причины при облучении дозой D в возрасте g при условии, что до момента g (в интервале $[0, g]$) человек был жив:

$$P(g \leq t_{\text{см}} < t \mid t_{\text{см}} \geq g) = P(A|B),$$

где $A = \{t_{\text{см}} : g \leq t_{\text{см}} < t\}$, $B = \{t_{\text{см}} : t_{\text{см}} \geq g\}$.

Очевидно, что пересечение $A \cap B = A$ и, следовательно,

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} = \frac{P(A)}{P(B)},$$

где $P(A) = P(g \leq t_{\text{см}} < t) =$

$$\begin{aligned} &= \int_g^t r_D(u) du = \int_g^t \lambda_D(u) \cdot Q_D(u) du = \\ &= \int_g^t \lambda_D(u) \cdot Q_0(g) \cdot Q_0(g, u) \cdot e^{-\int_g^u EAR(v) dv} du = \\ &= Q_0(g) \cdot \int_g^t \lambda_D(u) \cdot Q_0(g, u) \cdot e^{-\int_g^u EAR(v) dv} du, \end{aligned}$$

$$P(B) = 1 - \int_0^g r_D(u) du = 1 - \int_0^g r_0(u) du = Q_0(g).$$

Тогда

$$\begin{aligned} P(g \leq t_{\text{см}} < t \mid t_{\text{см}} \geq g) &= P(A|B) = \frac{P(A)}{P(B)} = \\ &= \int_g^t \lambda_D(u) \cdot Q_0(g, u) \cdot e^{-\int_g^u EAR(v) dv} du = \\ &= \int_g^t \lambda_0(u) \cdot Q_0(g, u) \cdot e^{-\int_g^u EAR(v) dv} du + \\ &+ \int_g^t EAR(u) \cdot Q_0(g, u) \cdot e^{-\int_g^u EAR(v) dv} du. \end{aligned} \quad (15)$$

Таким образом, построена аддитивная модель полного пожизненного радиационного риска как сумма двух слагаемых.

Второе слагаемое (интеграл) есть вероятность радиационно-обусловленной (радиогенной) смерти в интервале $[g, t]$. Что касается первого слагаемого, то это вероятность нерадиогенной смерти в условиях радиации.

Обозначим второе слагаемое через LR и запишем

$$LR(g, t) = \int_g^t EAR(u) \cdot Q_0(g, u) \cdot e^{-\int_g^u EAR(v) dv} du. \quad (16)$$

С учётом очевидных равенств $\lambda_D = \lambda_0 + EAR$ и $Q_D(g, u) = Q_0(g, u) \cdot e^{-\int_g^u EAR(v) dv}$ перепишем оценку (16) в эквивалентном виде

$$LR(g, t) = \int_g^t (\lambda_D(u) - \lambda_0(u)) Q_D(g, u) du. \quad (17)$$

Именно такой вид показателя (17) в пересчёте на единицу дозы облучения предлагают специалисты

НКДАР ООН [4] в качестве оценки пожизненного риска онкологической радиационно-обусловленной смерти $REID(s, g, D)$. Здесь s — пол:

$$REID_c(s, g, D) = \int_g^{a_{max}} (\lambda_{Dc} - \lambda_{0c}) Q_D(g, u) du / D \quad (18)$$

Здесь значок «с» означает конкретный вид рака («сапсер») и принимается, что показатели общей смертности при облучении и без него соответственно равны

$$\begin{aligned} \lambda_D &= \lambda_{Dc} + \sum_{i \neq c} \lambda_i = \lambda_{0c} + EAR_c + \sum_{i \neq c} \lambda_i, \\ \lambda_0 &= \lambda_{0c} + \sum_{i \neq c} \lambda_i \end{aligned} \quad (19)$$

где $\sum_{i \neq c} \lambda_i$ — общий фоновый показатель смертности от других видов рака, всех нераковых болезней, а также других видов причин (старость, несчастный случай и пр.).

3. Оценка пожизненного общего онкологического радиационно-обусловленного риска смерти

В качестве оценки пожизненного онкологического радиационно-обусловленного риска смерти от всех видов раков примем подобный $LR(g, t)$ и $REID(s, g, D)$ показатель $LR_c(s, g, D)$:

$$\begin{aligned} LR_c(s, g, D) &= \\ &= \int_g^{a_{max}} (\lambda_{Dc}(s, t, g, D) - \lambda_{0c}(s, t)) \cdot Q_D(s, g, t, D) dt = \\ &= \int_g^{a_{max}} EAR_c(s, t, g, D) \cdot Q_0(s, g, t) \cdot e^{-\int_g^t EAR_c(s, u, g, D) du} dt = \\ &= \int_g^{a_{max}} \lambda_{0c}(s, t) \cdot ERR_c(s, t, g, D) \cdot Q_0(s, g, t) \cdot \\ &\cdot e^{-\int_g^t \lambda_{0c}(s, u) \cdot ERR_c(s, u, g, D) du} dt. \end{aligned} \quad (20)$$

Здесь

1) λ_{Dc} — риск общей радиационной онкологической смерти от всех видов рака,

λ_{0c} — фоновый риск смерти от всех видов рака,

$EAR_c = \lambda_{Dc} - \lambda_{0c}$ — избыточный абсолютный риск смерти от всех видов рака при облучении,

$ERR_c = EAR_c / \lambda_{0c}$ — избыточный относительный риск смерти от всех видов рака при облучении;

2) $Q_D(s, g, t, D)$, $Q_0(s, g, t)$ — функции дожития, определённые в интервале $[0, t) \subset [0, a_{max})$ соответственно при облучении и без него,

$$Q_D(s, g, t, D) = e^{-\int_g^t \lambda_D(s, t, g, D) dt}$$

где $\lambda_D(s, t, g, D)$ — риск смерти по любой причине при облучении, $\lambda_D = \lambda_{Dc} + \sum_{i \neq c} \lambda_i = \lambda_{0c} + EAR_c + \sum_{i \neq c} \lambda_i$, $\sum_{i \neq c} \lambda_i$ — общий риск смерти по любой причине, за исключением смертей от раков любого вида. Очевидно, что фоновый риск смерти по любой причине (при отсутствии облучения) есть $\lambda_0 = \lambda_{0c} + \sum_{i \neq c} \lambda_i$. Тогда $\lambda_D = \lambda_{Dc} + \sum_{i \neq c} \lambda_i = \lambda_{0c} + EAR_c + \sum_{i \neq c} \lambda_i = \lambda_0 + EAR_c$ и $Q_D(s, g, t, D) = e^{-\int_g^t \lambda_D(t) dt} = e^{-\int_g^t \lambda_0(t) dt} \cdot e^{-\int_g^t EAR_c(t) dt} =$
 $= Q_0(s, g, t) \cdot e^{-\int_g^t EAR_c(s, u, g, D) du}$.

4. Обсуждение проведённого анализа

Нами получены три эквивалентные оценки пожизненного радиационно-обусловленного риска смерти от всех видов рака $LR_c(s, g, D)$:

а) оценка-определение общего вида

$$\begin{aligned} LR_c(s, g, D) &= \\ &= \int_g^{a_{max}} (\lambda_D(s, t, g, D) - \lambda_0(s, t)) \cdot Q_D(s, g, t, D) dt = \\ &= \int_g^{a_{max}} (\lambda_{Dc}(s, t, g, D) - \lambda_{0c}(s, t)) \cdot Q_D(s, g, t, D) dt; \end{aligned} \quad (21)$$

б) оценка для аддитивной (EAR) модели риска

$$LR_c(s, g, D) =$$

$$\int_g^{a_{max}} EAR_c(s, t, g, D) \cdot Q_0(s, g, t) \cdot e^{-\int_g^t EAR_c(s, u, g, D) du} dt; \quad (22)$$

в) оценка для мультипликативной (ERR) модели риска

$$\begin{aligned} LR_c(s, g, D) &= \int_g^{a_{max}} \lambda_{0c}(s, t) \cdot ERR_c(s, t, g, D) \cdot \\ &\cdot Q_0(s, g, t) \cdot e^{-\int_g^t \lambda_{0c} \cdot ERR_c(s, u, g, D) du} dt; \end{aligned} \quad (23)$$

Здесь s — пол, $t = a$ — текущий возраст, a_{max} — максимальный возраст дожития, g — возраст при облучении, D — доза облучения;

λ_D, λ_{Dc} — полные радиационные риски смерти соответственно от всех причин и только от всех раков;

λ_0, λ_{0c} — фоновые риски смерти соответственно от всех причин и только от всех раков;

$Q_D(s, g, t, D) = Q_0(s, g, t) \cdot e^{-\int_g^t EAR_c(s, u, g, D) du}$ — функция дожития, определённая в возрастном интервале $[g, t) \subset [g, a_{max})$ в условиях воздействия радиации;

$Q_0(s, g, t) = e^{-\int_g^t \lambda_0(u) du}$ — функция дожития, определённая в возрастном интервале $[g, t)$ при отсутствии облучения;

EAR_c, ERR_c — избыточные абсолютный и относительные риски смерти от всех видов рака соответственно. Сделаем ряд пояснений.

1. Пожизненный риск онкологической радиогенной смерти (21) есть приращение под действием радиации вероятности умереть от всех видов рака в предстоящей, считая от момента облучения $t = g$, жизни, т.е. в интервале $[g, a_{max}]$. Вывод основан на соотношении общего вида $R(t) = \int r(t) dt = \int \lambda(t) Q(t) dt$ и на виде (структуре) формулы (21), представляющей из себя разность двух подобных интегралов (вероятностей). Поскольку речь идёт о приращении, то оценку (21) и эквивалентные ей оценки (22), (23), по-видимому, можно считать пожизненным атрибутивным (добавочным) риском LAR .

2. Функция дожития $Q(a, g)$ обладает свойством $Q(a, g) = \prod_{i=1}^N Q_i(a, g)$. В самом деле, $Q(a, g) = e^{-\int_g^a \lambda(t) dt} = e^{-\int_g^a \sum_{i=1}^N \lambda_i(t) dt} = e^{-\sum_{i=1}^N \int_g^a \lambda_i(t) dt} = \prod_{i=1}^N e^{-\int_g^a \lambda_i(t) dt} = \prod_{i=1}^N Q_i(a, g)$.

Здесь $Q(a, g)$ — вероятность не умереть в интервале $[g, a]$ от любой причины, а $Q_i(a, g) = e^{-\int_g^a \lambda_i(t) dt}$ — не умереть от конкретной i -ой причины.

3. У нас неявно предполагалось, что радиация влияет только на возникновение раков, а не на какой-либо другой вид болезни, т.е. считалось, что $\lambda_D = \lambda_{Dc} + \sum_{i \neq c} \lambda_i = \lambda_{0c} + EAR_c + \sum_{i \neq c} \lambda_i$. По-видимому, это приближение более реального случая $\lambda_D = \lambda_{Dc} + \sum_{i \neq c} \lambda_{Di} = \lambda_{0c} + EAR_c + \sum_{i \neq c} \lambda_i + \sum_{i \neq c} EAR_i$.

Радиационно-обусловленный пожизненный риск смерти от конкретного вида рака $l (l=1, N)$ можно получить из формулы общего радиогенного пожизненного риска (22), используя свойство аддитивности рисков:

$$\begin{aligned} LR_c(s, g, D) &= \int_g^{a_{max}} EAR_c(s, t, g, D) \cdot Q_D(s, g, t, D) dt = \\ &= \int_g^{a_{max}} \sum_{l=1}^N EAR_{cl}(\dots) \cdot Q_D dt = \\ &= \sum_{l=1}^N \int_g^{a_{max}} EAR_{cl}(\dots) \cdot Q_D dt = \sum_{l=1}^N LR_c(l, s, g, D), \end{aligned} \quad (24)$$

где

$$\begin{aligned} LR_c(l, s, g, D) &= \int_g^{a_{max}} EAR_{cl}(s, t, g, D) \cdot Q_D(s, g, t, D) dt = \\ &= \int_g^{a_{max}} EAR_{cl}(s, t, g, D) \cdot Q_0(s, g, t) \cdot e^{-\int_g^t EAR_c(s, u, g, D) du} dt. \end{aligned} \quad (25)$$

Это и есть радиационно-обусловленный (радиогенный) пожизненный риск смерти для конкретного вида рака $l (l=1, N)$.

Следует отметить, что пожизненный риск смерти от всех причин подчиняется условию нормировки $LR_D(t_0, \infty) = 1$ для любого конечного неотрицательно-го t_0 . Согласно формуле (15)

$$LR_D(g, \infty) = \int_g^{\infty} \lambda_D(u) \cdot e^{-\int_g^u \lambda_D(v) dv} du.$$

Для произвольного достигнутого возраста $t_0 > g$ формула пожизненного риска смерти от всех причин примет вид $LR_D(t_0, \infty) = \int_{t_0}^{\infty} \lambda_D(u) \cdot e^{-\int_{t_0}^u \lambda_D(v) dv} du$. т.к.

$$P(A) = \int_{g+t'}^t r_D(u) du = Q_0(g+t') \cdot Q_D(g, g+t') \int_{g+t'}^t \lambda_D(u) \cdot Q_0(g+t', u) \cdot e^{-\int_{g+t'}^u EAR(v) dv} du$$

$$\begin{aligned} P(B) &= 1 - \int_0^{g+t'} r_D(u) du = Q_D(g+t') = \\ &= Q_0(g+t') \cdot Q_D(g, g+t'), \end{aligned}$$

и следовательно формула (15) верна и для момента времени $t_0 = g + t'$. Другими словами, при вычислении будущего риска предыстория во внимание не принимается.

Выполнение условия нормировки очевидно в частном случае. Пусть $\lambda_D = C = const$.

$$\begin{aligned} \text{Тогда } LR_D(t_0, t) &= \int_{t_0}^t C \cdot e^{-\int_{t_0}^u C dv} du = \\ &= \int_{t_0}^t C \cdot e^{-(Cu - Ct_0)} du = e^{Ct_0} (e^{-Cu} \Big|_{t_0}^t) = 1 - e^{Ct_0} e^{-Ct} \quad \text{и,} \end{aligned}$$

следовательно $\lim_{t \rightarrow \infty} LR_D = 1$. Выражение под знаком интеграла $C \cdot e^{-(Cu - Ct_0)}$ имеет смысл плотности вероятности смерти при условии, что смерть не произошла до момента времени t_0 . Рис. 1 наглядно демонстрирует изменение кривой распределения вероятности смерти при $t_0 = 30$ лет, $C = 0,01$ (кривая 2) относительно момента времени $t_0 = 0$ (кривая 1). Площадь под кривой 1 на интервале $[0, \infty)$ равна площади под кривой 2 на интервале $[30, \infty)$, и равна 1.

Согласно вышеизложенному, формулу (25), предназначенную для расчета радиационно-обусловленного пожизненного риска смерти для конкретного вида рака l , можно модифицировать так, что бы она учитывала любое количество канцерогенных факторов (не только радиационно-обусловленных) с раз-

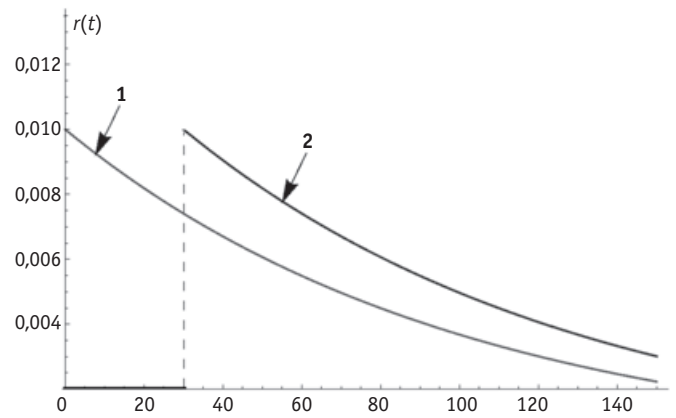


Рис. 1. Кривые распределения вероятности нежелательного события при $\lambda_{\Sigma} = 0,01$ и $t_0 = 0$ и 30

личными моментами начала действия:

$$\begin{aligned} LR_c(l, s, \bar{g}, \bar{F}, \dots) &= \int_{g=\min(g_m)}^{a_{max}} (\sum_{m=1}^k EAR_{clm}(s, t, g_m, F_m, \dots)) \cdot \\ &\cdot Q_{\bar{F}}(s, \bar{g}, t, \bar{F}, \dots) dt, \end{aligned}$$

где EAR_{clm} — функция избыточного абсолютного канцерогенного риска смерти для конкретного вида рака l от действия фактора m с характеристикой F_m (доза облучения, концентрация вредного вещества, дисперсность и т.д.), а $Q_{\bar{F}}$ — вероятность не умереть в интервале $[g, a]$ от любой причины, g_m — возраст начала действия фактора m ($EAR_{clm} = 0 \forall t < g_m$).

Выражение для $LR_c(l, s, \bar{g}, \bar{F}, \dots)$ можно представить также в явной аддитивной форме

$$LR_c(l, s, \bar{g}, \bar{F}, \dots) = \sum_{m=1}^k LR_{cm}(l, s, g_m, F_m, \dots),$$

поскольку Q_F задается одной и той же формулой всех LR_{cm} , а именно $Q_0(s, g, t) \cdot e^{-\int_g^t \sum_{m=1}^k EAR_{clm}(s, t, g_m, F_m, \dots) du}$.

5. Определение радиационного пожизненного риска заболеваемости раком вида l (аддитивная модель)

Запишем классическую аддитивную модель радиационного риска заболеваемости вида l

$$l_{D3a6l}(t) = \lambda_{03a6l}(t) + EAR_{3a6l}(t), \quad (26)$$

умножим обе части равенства (26) на функцию $Q_D^*(g, t)$ — вероятность не заболеть раком l и не умереть от других причин в интервале $[g, t]$ и проинтегрируем левую и правую части в пределах от g до a_{max} . Получим:

$$\int_g^{a_{max}} \lambda_{D3a6l}(t) \cdot Q_D^*(g, t) dt = \int_g^{a_{max}} \lambda_{03a6l}(t) \cdot Q_D^*(g, t) dt + \int_g^{a_{max}} EAR_{3a6l}(t) \cdot Q_D^*(g, t) dt. \quad (27)$$

Тем самым построена аддитивная модель радиационного пожизненного риска заболеваемости вида l , которая аналогична аддитивной модели для смертности (15).

Остаётся уточнить вид функции $Q_D^*(g, t)$. Функция $Q_D^*(g, t)$ есть вероятность не заболеть раком l и не умереть от других причин в интервале $[g, t]$ в условиях воздействия радиации. Очевидно, она равна произведению двух вероятностей: $Q_{Dl}(g, t)$ — вероятности не заболеть l -ым видом рака и $Q_D(g, t)$ — вероятности не умереть от любой другой причины в интервале $[g, t]$.

Первая из них по аналогии с функцией дожития будет:

$$Q_{Dl}(g, t) = e^{-\int_g^t \lambda_{D3a6l}(u) du} = e^{-\int_g^t (\lambda_{03a6l}(u) + EAR_{3a6l}(u)) du} = e^{-\int_g^t \lambda_{03a6l}(u) du} \cdot e^{-\int_g^t EAR_{3a6l}(u) du}. \quad (28)$$

Вторая — это функция дожития с риском смертности $\lambda_{Dcm} = \lambda_{Dcmobш} - \lambda_{Dcmл}$. Т.е.

$$Q_D(g, t) = e^{-\int_g^t \lambda_{Dcm} du} = e^{-\int_g^t (\lambda_{Dcmobш} - \lambda_{Dcmл}) du} = e^{-\int_g^t \lambda_{Dcmobш} du} \cdot e^{-\int_g^t (-\lambda_{Dcmл}) du}.$$

Тогда

$$Q_D^*(g, t) = Q_{Dl}(g, t) \cdot Q_D(g, t) = e^{-\int_g^t (\lambda_{03a6l} - \lambda_{0cmл} + \lambda_{03a6l}) du} \cdot e^{-\int_g^t (EAR_{cmobш} - EAR_{cmл} + EAR_{3a6l}) du}. \quad (29)$$

Перепишем аддитивную модель (27) в виде

$$LR_{D3a6l}(l) = LR_{03a6l}(l, D) + LR_{R3a6l}(l) \quad (30)$$

и определим

1) полный радиационный пожизненный риск заболеваемости l :

$$LR_{D3a6l}(l) = \int_g^{a_{max}} \lambda_{D3a6l}(t) \cdot Q_D^*(g, t) dt; \quad (31)$$

2) фоновый пожизненный риск заболеваемости l в условиях радиации:

$$LR_{03a6l}(l, D) = \int_g^{a_{max}} \lambda_{03a6l}(t) \cdot Q_D^*(g, t) dt; \quad (32)$$

3) радиационно-обусловленный пожизненный риск заболеваемости l :

$$LR_{R3a6l}(l) = \int_g^{a_{max}} EAR_{3a6l}(t) \cdot Q_D^*(g, t) dt. \quad (33)$$

Заключение

Таким образом, используя свойства функций риска и дожития и получив формулу для вычисления вероятности смерти в интервале от момента облучения до максимального возраста, построены оценки пожизненного радиационно-обусловленного (радиогенного) риска смертности от рака (как по всем локализациям в целом, так и по отдельным формам злокачественных новообразований), а также аддитивные модели пожизненного полного радиационного риска онкологической смертности. По аналогии построены как оценка пожизненного полного радиационного риска конкретного вида онкологической заболеваемости, а так и его аддитивная модель.

Следует отметить, что ввиду отсутствия необходимых достижений в объяснении радиобиологической природы злокачественных новообразований и неоднозначности опыта научной оценки последствий аварии на ЧАЭС, будущий прогресс в исследовании стохастических последствий облучения будет, вероятно, достигнут не за счет объема новых результатов, а, скорее, за счет постановки и решения ограниченного числа фундаментальных задач в сочетании с их глубокой теоретической, и в первую очередь, количественной, интерпретацией.

Именно этим целям и служит настоящая публикация, которую нам хотелось бы закончить словами учителя одного из авторов этой статьи — Леонида Никитича Белых, — последнего Президента Академии наук СССР Г.И. Марчука, который сказал: «От ошибок гарантирует теория, апробированная, причем многократно, практикой».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марчук Г.И. Методы вычислительной математики. 3-е изд. — М.: Наука, 1989, 608 с.
2. Белых Л.Н., Марчук Г.И. Математическое моделирование в иммунологии и медицине. — Новосибирск: Наука, 1982, С. 5–27.
3. Осовец С.В. К теории радиационного поражения и восстановления// Мед.радиол. и радиац. безопасность, 2015, **60**, № 4, С. 5–11.
4. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. 2006, 310 p.
5. Horst Rinne. The Hazard Rate — Theory and Inference. Justus—Liebig—University, D 35394 Giessen, German

Поступила: 26.06.2015

Принята к публикации: 28.10.2015



18.02.1953 – 13.04.2015

Леонид Никитич Белых... Наша надежда, наша потеря, наша боль...

Удивительной чистоты человек, классический математик, — простой, добрый, увлекающийся. Один из блестящих умов легендарной «команды» Президента Академии наук СССР Гурия Ивановича Марчука, в которой Белых принимал непосредственное участие в создании математической модели инфекционного гепатита. И это только одна из разработок Леонида Никитича. В радиационную эпидемиологию он принес строгость и красоту безупречности математической логики, представил авторскую версию математических моделей радиационного риска, но так и не успел реализовать и части своих идей. Теперь его планы остались в отголосках наших многочасовых споров, на тетрадных листках, исписанных аккуратным ровным почерком, и в анналах идеальной страны математических законов, в геометрической правильности которой постепенно растворяется тень хрупкого стройного человека с безупречным галстуком и печальными глазами...

Коллектив сотрудников

А.Р. Туков, А.П. Бирюков, И.Л. Шафранский, А.А. Фомин
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РИСКА ПРИ РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЛИЦ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОБЛУЧЕНИЯ

A.R. Tukov, A.P. Birukov, I.L. Shafransky, A.A. Fomin
Comparative Risk Analysis of Radiation-Epidemiological Studies of Liquidators of the Chernobyl Disaster Exposed to Different Types of Radiation

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка риска заболевания злокачественными новообразованиями от доз различных видов воздействия ионизирующего излучения на человека.

Материал и методы: Исследование проведено с использованием информационной базы данных работников АЭС, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Для расчёта риска использованы дозы профессионального облучения и дозы, полученные при работе в 30-км зоне ЧАЭС.

Результаты: Показано, что воздействие доз различных видов ионизирующего излучения на человека приводит к получению различных уровней риска заболевания злокачественными новообразованиями.

Заключение: Только использование суммарной дозы от различных видов ионизирующего излучения может привести к получению корректных результатов оценки риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний.

Ключевые слова: *риск рака, дозы различных видов облучения, суммарная доза*

ABSTRACT

Material and methods: The study carried out with the use of the information on NPP workers participated in recovery operations at the Chernobyl NPP. For risk calculation, the dose of professional exposure and the dose received during operations in 30 km zone were used.

Results: It is shown that the influence on humans of different types of radiation results in different risk levels malignancies.

Conclusion: For correct cancer risk estimation, the total radiation dose should be used.

Key words: *cancer risk, doses of different types of radiation, the total dose*

Введение

Основными регистрами длительного наблюдения за большими когортами лиц, подвергшихся острому облучению, являются японский (Пожизненного наблюдения за жертвами атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки) и чернобыльский (Российский государственный медико-дозиметрический регистр — РГМДР). Сейчас уже можно делать определенные выводы из результатов оценок риска возникновения злокачественных новообразований (ЗНО) солидными формами, а также лимфоидной, клеточной и родственных им тканей среди контингента японского регистра и во многом уже и по данным чернобыльского регистра [1–3]. Вывод этот сводится к тому, что в диапазоне примерно до 200 мЗв имеется область неопределенной зависимости «доза — канцерогенный риск». Существует достаточное число мнений, так или иначе трактующих этот феномен. Не случайно поэтому, что наряду с линейно-квадратичной моделью для аналитического описания дозовой

кривой рисков заболеваемости или смертности от лейкозов в японской когорте была предложена пороговая модель, которая дала аппроксимацию более высокого качества для полученных оценок риска в области малых доз [4]. Однако зачастую подобный факт может быть обусловлен тщательностью выполнения предварительного сбора данных. В этой связи наибольший интерес представляют данные по ликвидаторам последствий аварии на ЧАЭС, поскольку некоторые из этих ликвидаторов в прошлом были работниками предприятий атомной промышленности и, помимо чернобыльской дозы, имеют ещё и дозы профессионального облучения ионизирующей радиацией. Очевидно, что оценка риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний у лиц, не только подвергшихся аварийному радиационному воздействию (авария на ЧАЭС и другие радиационные инциденты), но и имеющих (имевших) контакт с радиоактивными веществами (РВ) или работающими (работавшими) с источниками ионизирующих излу-

чений (ИИИ), должна базироваться на суммарной дозе от всех видов источников излучения [5].

В практике установления межведомственными экспертными советами причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся радиационному воздействию, одним из наиболее важных источников информации являются сведения о дозовой нагрузке, так как негативные изменения в организме человека после облучения зависят от того, какая суммарная доза была получена освидетельствуемым пациентом. Поэтому изучение формирования доз ионизирующего излучения при различных сценариях облучения, условий их сбора, а также совершенствование методик оценки риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний представляет собой важную задачу. Наиболее актуальным является изучение влияния всех видов источников ионизирующего излучения на человека и их суммарной (накопленной) эффективной дозы облучения конкретного лица при проведении радиационно-эпидемиологического анализа.

Так как абсолютное большинство современных медико-дозиметрических регистров не обладает (или не пользуется) полной информацией о суммарном дозовом воздействии, отсутствует возможность проведения корректных исследований по оценке риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний при малых дозах облучения и, соответственно, возникает опасность искажения данных для разработки мероприятий по радиационной безопасности.

В связи с этим нами была предпринята попытка сбора данных о дозах профессионального облучения работников предприятий и организаций Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» (ГК «Росатом»), принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, и оценки риска заболевания солидными раками этого контингента лиц с учётом доз, полученных не только при работе в 30-км зоне, но и с учётом дозы, полученной при профессиональной деятельности.

Материал и методы

В исследовании были использованы персональные значения двух основных для данной выборки видов источников излучения:

- дозы внешнего облучения, полученные ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне;
- дозы профессионального облучения работников основного производства лиц, состоящих (состоявших) на индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК), участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Дозы профессионального облучения были представлены ОАО «Концерн Росэнергоатом» при участии ФМБА России. В разработку включены данные о дозах профессионального облучения работников Балаковской, Белоярской, Билибинской, Калининской, Кольской, Курской, Ленинградской, Нововоронежской, Ростовской и Смоленской АЭС. Кроме того, были собраны данные о дозах профессионального облучения работников других предприятий и организаций ГК «Росатом», на которых работают (работали) ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС.

Дозы профессионального облучения были представлены по годам работы с РВ и ИИИ от начала работы на предприятиях и организациях ГК «Росатом» по 2011 г. Рассчитаны кумулятивные дозы, которые были привязаны к участникам ликвидации аварии, включённых в Отраслевой регистр. Для работы была сформирована база данных с дозами облучения и заболеваниями солидными раками.

Всего в работу включена информация о 12689 мужчинах-ликвидаторах последствий аварии на ЧАЭС, имеющих данные о дозах, полученных во время работы в 30-км зоне. Дозу профессионального облучения удалось установить у 1333 человек (10,5 %).

Данные о дозах внешнего облучения ликвидаторов различных годов пребывания в 30-км зоне представлены в табл. 1.

Таблица 1

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии данными о дозах внешнего облучения, полученных при работе в 30-км зоне

Годы въезда	Кол-во ликвидаторов	Из них есть доза		Среднее значение, мЗв
		число лиц	%	
1986–1990	20678	13420	64	
1986	12122	7537	62	68,5
1987	5530	3748	67	29
1988	1950	1426	73	23,7
1989	834	605	72	14,4
1990	242	104	64	12,7

Средний возраст в 2013 г. составил у мужчин – $61,5 \pm 0,1$ года.

В табл. 2 представлены некоторые характеристики обобщённой базы данных по пяти дозовым группам. Группы формировались из расчёта примерно равного количества лиц и с учётом полученных доз облучения.

На рис. 1–3 представлена структура дозовых нагрузок внешнего облучения работников предприятий и организаций, участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Таблица 2

**Характеристика базы данных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС
(дозы ЧАЭС, профессиональные дозы)**

Дозовая группа (ЧАЭС)	Число ликвидаторов	Средняя доза, мЗв	Дозовая группа (проф)	Число ликвидаторов	Средняя доза, мЗв
0,1–4,9	2929	2,23	0,1–5,9	2983	2,60
5,0–12,9	2270	7,96	6,0–16,7	2248	10,33
13,0–35,1	2497	21,73	17,0–48,8	2478	30,45
36,0–98,8	2509	62,25	49,0–120,5	2485	80,39
99,0–1478,5	2493	180,42	121–1985,6	2504	229,07

Удельный вес доз до 10 мЗв составляет 52 % в структуре доз внешнего облучения, полученных ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС, и 11 % – дозы свыше 50 мЗв.

В структуре доз внешнего облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, полученных в условиях профессиональной деятельности, дозы до 100 мЗв составили 54 %, дозы 500 мЗв и выше – 5 %.

В структуре суммарных доз, полученных ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне и в процессе профессиональной деятельности, 48 % составляют дозы до 100 мЗв, 6 % ликвидаторов имеют дозы, превышающие 500 мЗв.

В табл. 3 представлена информация о средних, минимальных и максимальных дозах внешнего облучения, полученных ими в различных местах работы.

Дозы внешнего облучения, полученные ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне, составили 15,5 % от доз, полученных этими же лицами в процессе своей профессиональной деятельности.

Можно было бы предположить, что работники ГК «Росатом» с большей дозой профессионального облучения получают большие дозы и при работе по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Однако такая связь не подтвердилась, коэффициент корреляции между рядами этих доз равен 0,076.

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников ГК «Росатом», за период наблюдения было выявлено 805 солидных злокачественных новообразований.

В структуре злокачественных новообразований у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС преобладают рак бронхов и лёгкого – 20,3 % и рак желудка – 14,9 %. В исследование включены только солидные раки.

Возрастная структура когорты на начало работы с РВ и ИИИ приведена на рис. 4. Основную часть когорты составляет персонал в возрасте 20–29 лет – 57 %.

Основной возраст на начало работы с РВ и ИИИ составил 20–39 лет – 85 % работников АЭС.

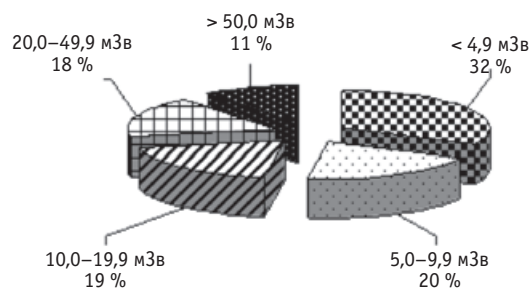


Рис. 1. Структура доз внешнего облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, полученных при работе в 30-км зоне (мужчины)

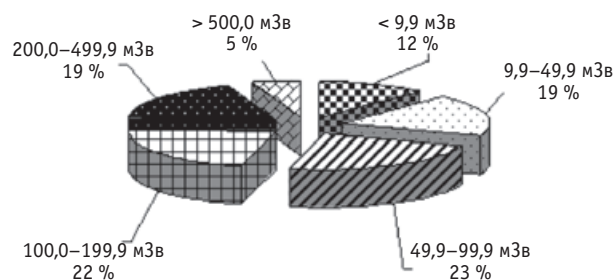


Рис. 2. Структура доз внешнего профессионального облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (мужчины)

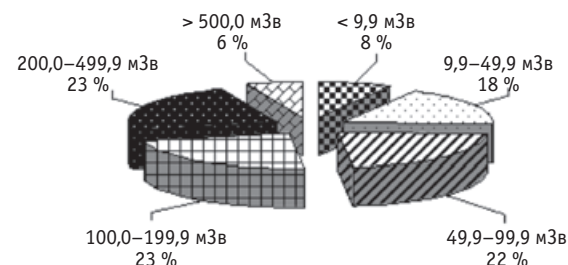


Рис. 3. Структура суммарных доз внешнего облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, полученных при профессиональной работе и работе в 30-км зоне (мужчины)

Таблица 3

**Распределение доз облучения в зависимости
от места работы**

Место получения дозы	Средняя доза, мЗв	Минимальная доза, мЗв	Максимальная доза, мЗв
ЧАЭС	23,0	0,1	1478,5
АЭС РФ	147,97	0,1	1985,6
Сумма доз	171,3	0,2	1580,0

Еще раз следует отметить, что основным отличием данного исследования от подобных исследований других авторов и предыдущих исследований данной группы заключается в том, что оно было проведено с использованием доз, полученных как при ликвидации аварии на ЧАЭС, так и с учетом доз, полученных во время профессиональной деятельности.

Для оценок риска по группированным данным, объединенным в возрастные, дозовые и другие группы, использован пакет прикладных статистических программ EPICURE (модуль AMFIT), широко применяемым в современной радиационно-эпидемиологической практике.

Для расчетов по программе AMFIT необходимо представление группированных данных в виде специальной таблицы и написание специального командного файла (скрипта), содержащего выполняемые команды.

Отсутствие в настоящее время агрегированных дозиметрических данных по медицинскому облучению персонала предприятий атомной промышленности России не позволяет провести такие исследования с хорошей статистической достоверностью. Тем не менее, представляется полезным проведение таких исследований и в рамках отдельного анализа заболеваемости персонала предприятий атомной промышленности только с учетом данных по профессиональному или аварийному облучению и их сумме. Несмотря на ограничения таких исследований, они позволят приближенно оценить эффект облучения и возможность применения моделей НКДАР ООН.

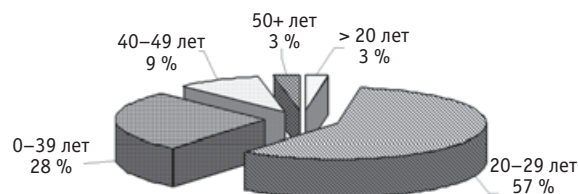


Рис. 4. Распределение ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, состоящих на ИДК, по возрастным группам на начало работы с РВ и ИИИ

Результаты и обсуждение

Исследуемая когорта была сформирована по следующим критериям.

Для случаев заболеваний, если человек продолжал работать после заболевания, год окончания наблюдения приравнивался к году диагноза заболевания. Для лиц, не заболевших злокачественными новообразованиями, окончанием наблюдения был 2012 год или дата снятия с учёта (смерти).

Для расчетов риска возникновения радиационно-индуцированных солидных раков у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по программе AMFIT данные были разделены на 5 дозовых групп соответственно для доз, полученных в результате ликвидации аварии на ЧАЭС и по суммарной дозе (табл. 4, 5).

Отмечается рост риска заболеваемости злокачественными новообразованиями ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (точечные риски) по группам возрастающих доз внешнего облучения (для случая суммарных доз).

Результаты оценки радиационных рисков с использованием программы AMFIT для различных дозовых нагрузок приведены в табл. 6. Наблюдается положительный тренд зависимости заболеваемости от дозы облучения, и этот тренд статистически значим.

Таким образом, имеет место значительное различие в значении добавленного относительного риска на единицу дозы при использовании только данных по дозам, полученным в результате ликвидации аварии на ЧАЭС и при суммарных дозах (в 8,6 раза).

Таблица 4

**Значения стратифицированных показателей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС,
мужчин – работников предприятий и организаций ГК «Росатом»,
суммарные дозы (ЧАЭС + профессиональные), относительный риск**

Дозовая группа	Доза (минимум – максимум, мЗв)	Средняя доза, мЗв	Число ликвидаторов, мужчины	Средний возраст на начало работы с РВ и ИИИ	Чел-лет наблюдения	Число больных ЗНО	Относительный риск
1	0,1–5,9	2,60	2983	36,5	158915	173	1,0
2	6,0–16,7	10,33	2248	36,1	118048	125	0,86
3	17,0–48,8	30,45	2478	35,4	130610	169	1,06
4	49,0–120,5	80,39	2485	35,6	131358	147	0,92
5	121–1985,5	229,07	2504	35,7	136016	191	1,15

Таблица 5

Стратифицированные показатели ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, мужчин – работников предприятий и организаций ГК «Росатом» (дозы ЧАЭС), относительный риск

Дозовая группа	Доза (минимум–максимум, мЗв)	Средняя доза, мЗв	Число ликвидаторов, мужчины	Средний возраст на начало работы с РВ и ИИИ	Чел.-лет наблюдения	Число больных ЗНО	Относительный риск
1	0,1–4,9	2,23	2929	36,4	27246	170	1,0
2	5,0–12,9	7,96	2270	35,7	10003	142	0,98
3	13,0–35,1	21,73	2497	35,9	5323	172	1,07
4	36,0–98,8	62,25	2509	35,6	5306	160	1,01
5	99,0–1478,5	180,42	2493	35,5	6614	165	1,01

Такая разница в величине риска заставляет задуматься о правомерности использования этих данных при оценке влияния дозы внешнего облучения на заболеваемость злокачественными новообразованиями без учета влияния других источников радиации. Вместе с тем, использование суммарных доз внешнего облучения, как профессиональных, так и «чернобыльских»,

Таблица 6

Оценка радиационных рисков с использованием программы AMFIT для различных дозовых нагрузок

Дозы	ERR на 1 Зв	Ошибка показателя	Нижний уровень	Верхний уровень
ЧАЭС + проф	1,127	0,5079	0,1311	2,122
ЧАЭС	0,1310	0,5406	–0,9286	1,190

Таблица 7

Сопоставление профессиональных дозовых нагрузок и доз ОРЧ

Доза ОРЧ, мЗв	Индивидуальные проф. дозы, мЗв	Общая доза, мЗв
5,7	789,9	795,6
5	575,1	580,1
5	502,1	507,1
5	395,0	400,0
5,5	329,6	335,1
5	296,1	301,1
5	248,6	253,6
5	216,8	221,8
5	202,18	207,18
5	200,0	205,0
5	195,4	200,4
5	189,7	194,7
5	169,9	174,9
5	166,7	171,7
5,8	166,08	171,88
5,8	157,71	163,51
5	148,94	153,94
5	148,17	153,17
5,1	146,87	151,97
5	146,5	151,5
5	145,7	150,7
5	142,8	147,8
5	141,5	146,5
5,1	129,6	134,7
5	115,0	120,0
5	108,71	113,71
5	100,94	105,94
5,9	99,2	105,1
5	98,78	103,78
5,7	97,3	103,0
5	96,2	101,2

Продолжение таблицы 7

Доза ОРЧ, мЗв	Индивидуальные проф. дозы, мЗв	Общая доза, мЗв
5	92,87	97,87
5,7	91,4	97,1
5	82,31	87,31
5	81,8	86,8
5,5	78,0	83,5
5	75,35	80,35
5	71,48	76,48
5	56,35	61,35
5	53,6	58,6
5	53,18	58,18
5	52,6	57,6
5	49,5	54,5
5	46,14	51,14
5,2	43,92	49,12
5	43,8	48,8
5	42,49	47,49
5	42,1	47,1
5	38,5	43,5
5	37,8	42,8
5	37,41	42,41
5	36,8	41,8
5	34,1	39,1
5	32,53	37,53
5	31,3	36,3
5,5	29,3	34,8
5	20,17	25,17
5	6,46	11,46
5	5,64	10,64
5	1,4	6,4
5,5	0,37	5,87
5	0,1	5,1

дает несколько завышенные оценки значения риска на 1 Зв. Однако, как и по данным японской когорты, в настоящем исследовании имеет место довольно устойчивый рост риска заболевания с ростом дозы внешнего облучения.

Отметим, что полученные нами результаты только условно согласуются с оценками крупномасштабного исследования [6], проведенного среди рабочих атомной промышленности в 15 индустриально развитых странах (исключая Россию).

Основной проблемой использования только части суммарной дозы облучения для оценки риска возникновения дозово-индуцированных заболеваний – это нарушение этапа группировки данных. Эта ошибка продемонстрирована на примере табл. 7 и 8, в которых отражены в сопоставлении дозовые нагрузки как по результатам работы в ликвидации аварии на ЧАЭС, так и дозы профессионального облучения.

В табл. 7 из Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ОРЧ), выделены 62 работника, имеющие дозы внешнего облучения 5 мЗв, полученные при работе в 30-км зоне ЧАЭС, и находящиеся в контрольной группе монодозного исследования. Вместе с тем, при использовании суммы дозовых нагрузок (при ликвидации аварии на ЧАЭС и дозы профессионального облучения) 60 из 62 ликвидаторов нельзя включать в контрольную группу.

Таблица 8

Сопоставление дозовых нагрузок по ОРЧ и профессиональных доз

Доза ОРЧ, мЗв	Индивидуальные проф. дозы, мЗв	Общая доза, мЗв
4,0	5,0	9,0
1,0	5,0	6,0
20,0	5,1	25,1
3,0	5,3	8,3
2,0	5,37	7,37
318,0	5,4	323,4
1,5	5,69	7,19
2,0	5,79	7,79
1,0	5,9	6,9

В табл. 8 мы видим ту же ситуацию с группой работников, имеющих профессиональную дозу 5 мЗв. Присоединение к ней дозы внешнего облучения, полученной ими при ликвидации аварии на ЧАЭС, включает их всех из контрольной группы.

На примере представленных данных можно видеть значительную некоррелированность тех и других дозовых нагрузок.

Кроме того, дозы от природных источников излучения также могут быть причиной возникновения радиационно-индуцированных заболеваний. В табл.

9 представлены дозы природного облучения по некоторым территориям, обслуживаемым учреждениями здравоохранения ФМБА России [7]. Третья графа сформирована из расчёта проживания на территории в течение 50 лет, учитывая при этом, что средний возраст заболевания ЗНО в России составляет, по популяции в целом, около 60 лет.

Таблица 9

Результаты обработки форм государственного статистического наблюдения, природное облучение № 4 – ДОЗ-ЕСКИД (2010 г.)

Наименование населённого пункта	Средняя индивидуальная доза, мЗв/год	Средняя индивидуальная доза за 50 лет, мЗв
ЗАТО г. Снежинск	5,9	295
г. Обнинск	4,271	213,55
ЗАТО г. Озерск	4,155	207,75
г. Протвино Московской обл.	2,27	113,5
г. Нововоронеж	2,178	108,9
г. Димитровград	1,972	98,6
ЗАТО г. Снежногорск	0,918	45,9
г. Десногорск	0,715	35,75
п. Вольгинский Владимирской обл.	0,57	28,5

Мы видим большое различие в уровнях природного облучения населения территорий, что не позволяет ликвидаторам последствий аварии на ЧАЭС из этих территорий находиться в одной дозовой группе по дозам внешнего облучения, полученными ими при работе в 30 км зоне ЧАЭС. При этом также необходимо принимать во внимание, что в таблице приведены средние дозы, и для индивидуумов она может значительно различаться.

В НРБ-99 даются рекомендации: «Суммарная доза от всех видов облучения используется для оценки радиационной обстановки и ожидаемых медицинских последствий...», однако в НРБ-99/2009 эти рекомендации отсутствуют.

Таким образом, результаты проведенного исследования на более полном материале ещё раз подтвердили выводы предыдущей работы [8], что использование только отдельных компонент дозовой нагрузки человека приводит к получению некорректных результатов в оценке риска возникновения радиационно-индуцированных злокачественных новообразований.

Перспективой дальнейшего исследования на следующем этапе работы следует считать:

1. Продолжение сбора данных о профессиональных дозах облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников всех предприятий и учреждений Росатома, для увеличения статистической мощности исследования.

2. Организацию сбора данных о дозах медицинского и природного облучения ликвидаторов послед-

ствий аварии на ЧАЭС, работников всех предприятий и учреждений ГК «Росатом».

Также необходимо отметить, что в связи с уникальностью Отраслевого регистра сотрудников ГК «Росатом», подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС, необходимо продолжение работ по его совершенствованию в плане сбора информации для корректного проведения исследований и использования его в дальнейшем для проведения исследований по оценке качества различных ведомственных медико-социальных программ.

Заключение

Основным источником получения надежных данных о последствиях облучения людей при низких дозах является детальное исследование долгосрочных последствий для здоровья. Для формирования научного базиса оценки последствий облучения, связанного с чернобыльской аварией, требуется тщательное изучение радиационной аварии на ЧАЭС как с фундаментальных, так и с практических позиций. Одной из важных составляющих радиационно-эпидемиологического анализа и разработки программ профилактических мероприятий являются данные о дозовых нагрузках населения от различных источников ионизирующего излучения, которые вместе с данными о состоянии здоровья служат базой для оценки риска неблагоприятных последствий. Таким образом, важное практическое значение имеют следующие аспекты.

1. Недооценка (недоучет) вкладов в индивидуальную дозу облучения от различных источников ионизирующего излучения приводит к искусственному завышению реальных рисков радиационного воздействия и прогнозированию ожидаемых канцерогенных и иных патогенных эффектов при неоправданно низких значениях дозы, когда вся полнота эффекта соотносится не со всей реально полученной дозой нагрузкой, а только с её частью, иногда весьма незначительной.

2. Получены различающиеся значения рисков возникновения радиационно-индуцированных заболеваний у лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на ЧАЭС, при использовании различных компонент общей дозы облучения (в 8,6 раза).

3. Отмечен положительный тренд зависимости заболеваемости солидными злокачественными ново-

образованиями от дозы облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников предприятий и организаций ГК «Росатом», принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, как при использовании доз внешнего облучения, полученных при работе в 30-км зоне ЧАЭС, так и при суммарной дозе (ЧАЭС + профессиональные).

4. Полученный результат ещё раз подчеркивает актуальность и необходимость создания единого медико-дозиметрического регистра работников предприятий и организаций ГК «Росатом» с информацией о всех видах воздействия ионизирующего излучения на человека, обозначенных в директивных документах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. *Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L. et al. // Radiat. Res., 1996. 146. P. 1–27*
2. *Pierce D. and Preston D.L. // Radiat. Res., 2000, 154. P. 178–186.*
3. *Иванов В.К., Цыб А.Ф., Иванов С.И. и соавт. Ликвидаторы Чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий. — М.: Галанис, 1999, 312 с.*
4. *Little M.P., Muirhead C.R. // Int. J. Radiat. Bio, 1996, 70, P. 83–94.*
5. *Нормы радиационной безопасности (НРБ-99): Гигиенические нормативы. — М.: Минздрав России, 1999, 116 с.*
6. *Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. // BMJ., 2005, 89, P. 1–7.*
7. *Отчёт о прикладной научно-исследовательской работе Обеспечение функционирования «Федерального банка данных индивидуальных доз облучения персонала организаций и населения на территориях, обслуживаемых учреждениями Федерального медико-биологического агентства». Под науч. рук. А.Г. Цовьянова. — М., ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2011, Ц-288, 188 с.*
8. *Туков А.Р., Бирюков А.П., Шафранский И.Л. Использование данных о дозах различного вида облучения в радиационной эпидемиологии. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, 59, № 1, С. 43–49.*

Поступила: 12.10.2015

Принята к публикации: 28.10.2015

**N.K. Voznesensky¹, N.V. Bogdanov¹, S.L. Dorohovich², Yu.G. Zabaryansky³,
Yu.A. Kurachenko³, Eu.S. Matusevich¹, V.A. Levchenko², Yu.S. Mardynsky⁴,
N.N. Voznesenskaya⁵**

THE MODELING OF TEMPERATURE FIELDS IN VERTEBRA BONE AT STABILIZING VERTEBROPLASTY*

**Н.К. Вознесенский¹, Н.В. Богданов¹, С.Л. Дорохович²,
Ю.Г. Забарянский³, Ю.А. Кураченко³, Е.С. Матусевич¹, В.А. Левченко²,
Ю.С. Мардынский⁴, Н.Н. Вознесенская⁵**

Моделирование температурных полей в костной ткани позвонков при стабилизирующей вертебропластике

ABSTRACT

Purpose: To study the temperature fields caused by bone cement polymerization at the stabilizing vertebroplasty. To verify experimental data by thermohydraulic simulation. To modify program codes, applied in nuclear installations in order to adapt them to new object region.

Material and methods: Two groups of experiments involving the non-stationary temperature distribution measurements were done, namely, the cement polymerization: a) in the isolated cuvette; b) in a vertebra. For numerical modeling of experiments, the 3D non-stationary KANAL code applied in thermohydraulics of nuclear power plants is adapted.

Results: The satisfactory coherence of measured data and simulated ones is obtained for temperature distributions, the spatial and time-dependent as well. The most important is the closeness in experimental and simulating temperature maximum values at cement polymerization in a vertebra. The executed study grants the theoretical support of vertebroplasty in two aspects: a) by providing with the developed calculation techniques; b) by estimating the curative effect because of the bone tissue heating.

Ключевые слова: *spinal metastases, vertebroplasty, temperature fields, experimental and simulating modeling, numerical simulation, curative effect*

РЕФЕРАТ

Цель: Применительно к задачам стабилизирующей вертебропластики выполнить исследования температурных полей, обусловленных полимеризацией костного цемента. Верифицировать полученные результаты посредством термогидравлических расчетов. Модифицировать программные коды, используемые для расчета нестационарных температурных полей в ядерных установках, с целью их адаптации к новой предметной области.

Материал и методы: Выполнены две группы экспериментов по измерению нестационарного распределения температуры: а) при полимеризации цемента в изолированной кювете; б) при полимеризации цемента в позвонке. Для расчетного моделирования экспериментов адаптирован 3D нестационарный код КАНАЛ, применяемый в задачах теплогидравлики ядерных энергетических установок.

Результаты: Для обоих экспериментов достигнута удовлетворительная согласованность измеренных и рассчитанных температурных характеристик — как их пространственного, так и временного распределения. Особо существенной является близость экспериментальных и расчетных значений максимума температуры при полимеризации цемента в позвонке: типичные расхождения эксперимента и расчета не превышают 1–2 °С. Выполненное исследование обеспечивает теоретическую поддержку вертебропластики в двух аспектах: а) применением созданных расчетных технологий; б) оценкой степени терапевтического воздействия в результате нагрева костной ткани.

Key words: *метастазы в позвоночнике, вертебропластика, температурные поля, экспериментальное и расчетное моделирование, терапевтический эффект*

Introduction

Percutaneous vertebroplasty (PVP) as a way of vertebral structures stabilization was offered in 1987 by Galibert and Deramond [1, 2], and soon there were publications about its high efficiency for patients with metastatic defeat of vertebra bodies [3]. The first publications, in which the results of PVP were estimated, had very optimistic

character. In them there was reported about disappearance or essential reduction of a pain syndrome for 80–97 % of patients with the lytic and mixed metastasizes in a backbone [3–6]. For 15 % of patients the pain disappeared completely, for 55 % — it was considerably decreased, and for 30 % — the reduction of the pain intensity had moderate type. As result, the PVP technique began to be used widely as a method of pain suppression, at first at

* Данная статья на русском языке опубликована в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность», Т. 60, № 4, С. 62–70.

¹ Институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ, Обнинск

² Экспериментальный научно-исследовательский и методический центр «Моделирующие системы», Обнинск

³ Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского, Обнинск. E-mail: ykurachenko@mail.ru

⁴ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск

⁵ Городская клиническая больница ФМБА, Обнинск

¹ Institute of Nuclear Power Engineering in National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russia.

² Experimental research and methodological center "Simulation Systems Ltd", Obninsk, Russia

³ A.I. Leypunsky Institute for Physics and Power Engineering named after, Obninsk, Russia. E-mail: ykurachenko@mail.ru

⁴ A.F. Tsyb, Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

⁵ City Clinical Hospital of FMBA, Obninsk, Russia

metastatic spinal compression fractures for patients with malignant new growths, and then and at the expressed pain syndrome against metastatic defeat of vertebrae when conservative therapy was inefficient [7–11].

Improvement of patients' life quality, in the main at the expense of the pain reduction and restoration of physical activity [12–18], was noted. In [19] it was claimed that for 75 % of patients the positive changes remained within 6 months. However, the subsequent estimates of PVP at metastatic defeats of a backbone in [20] showed that in 6 months only for about 40 % of the patients who have undergone vertebroplasty the need for anesthetics remained less, than before operation, and satisfactory quality of life remained. All these patients had isolated metastases of the minimum distribution in a vertebra of I, II, III types (K. Tomita [21] classification).

The extended tumors growth for them was not revealed due to the provided composite treatment. The patients with V, VI, and especially VII types of distribution had short-term efficiency of the PVP. In these cases, in 2 ÷ 6 months after vertebroplasty the expressed violations of the vertebra function were developed, quality of life was sharply decreased — it was caused, first of all, by fast increase of a pain syndrome. The metastatic zones tended to growth, settling down on the periphery of implanted bone cement, and they extended towards the vertebral channel, that also led to increase of a pain syndrome.

Summing up, it is possible to note that the positive effect of the stabilizing palliative vertebroplasty is shown only at rather early manifestations of metastatic growth in a vertebra. Thus, the metastatic zone should not overcome the terminate plate (i.e. vertebral arch), be accompanied with pathological fractures, be localized in 2–3 vertebrae or be of multiple distribution mode. In all cases of the stabilizing vertebroplasty the lack of the continued tumor growth can be provided only in the combination therapy [22].

It is supposed in [23, 24] that the necrosis of tumor tissue because of its heating as a result polymerization after cement implantation in the destructed zone is the reason of metastases relapse reduction after vertebroplasty. However, the experiments *ex vivo* [25, 26] as well as *in vivo* [27, 28] don't allow to draw an unambiguous conclusion that temperature in places of the maximum warming up of the bone tissue surrounding a cement kernel, reaches the values capable to cause a tumor tissue necrosis.

Analysis of the results of investigations performed formerly concerning temperature resistance of tumor cells testifies to:

- at 72 °C the necrosis of tumor cells arises immediately;
- at 60 °C — after 5 s exposure;
- at 55 °C — after 30 s exposure;
- at 50 °C — after 5 min exposure;
- at 47 °C — after 7 ÷ 13 min exposure;
- at 46 °C — after 20 ÷ 50 min exposure;
- at 45 °C — after 30 ÷ 60 min exposure;

- at 44 °C — after 45 ÷ 80 min exposure [29–31].

Apoptosis of cells occurs at lower temperatures, but at longer exposure [29, 30 and 32]. It is necessary up-to 4÷20 hours at 42 °C for complete destruction of various tumor cells [31]. Long-term action of insignificant temperature (less than 42 °C) is able to stimulate the proliferation of tumor cells [29–32].

Data published [29, 33 and 34] concerning the temperature characteristics of exothermic polymerization of quick-hardening bone cement on the base of polymethylmethacrylate, which is used at vertebroplasty, vary in wide limits and do not give the chance to define, whether there is enough temperature increase in the bone tissue surrounding the area of malignant growth, for the antitumor effect.

The simulation technique designing and its validation on experimental data which allows to prognosticate the level, depth and duration of a vertebra spongy bone substance warming up at exothermal polymerization of methyl acrylate (to get polymethylmethacrylate) at vertebroplasty was the goal of the work.

A series of experiments on the thermohydraulics characteristics study of bone cement hardening both in experimental cuvettes of various volume (the first stage of experiment) and in spongy tissue of the isolated vertebra (the second stage) is executed.

For the simulation of temperature time-dependence of bone warming up at implantation of bone cement, the calculation technology based on adaptation of the software applied in thermo-hydraulic calculations for nuclear power and another type plants was used.

Comparison of the temperature characteristics obtained at simulation with experimental data is carried out and the conclusion is drawn on possibility of reliable calculation the temperature level and duration of a bone tissue warming.

Experiments

At the first stage (experiment No. 1), measurements of the maximum temperature at bone cement polymerization in experimental cuvettes were carried out. Experiments at the first stage purposed to

- development of measurement technique;
- key parameters identification which influence the energy release under specific conditions of polymerization, which simulate real conditions at vertebroplasty.

Experimental cuvettes represented a set of aluminum cylinders (four pieces), each with two thermocouples. One of thermocouples was fixed on border of cement and a lateral cuvette wall, another — practically in the geometrical center of a cuvette (fig. 1).

Cuvette internal diameter was varied from 1.2 to 2.2 cm, and height of a volume filled with cement in a tube— from 1.5 to 1.8 cm. Cement with a density 1.34 g/cm³ and with heat conductivity coefficient 0.2 W/(m×K)



Fig. 1 Experimental tube with thermocouples (schematic)

was applied. Reference temperature of a mix before cement preparation was 21 °C.

To approach the real vertebroplasty conditions, cement at polymerization was isolated by means of a polyfoam (5 cm thick layer). In fig. 2 the polyfoam box photo, in which an experimental cuvette was placed, is submitted.

Temperature measurement at cement polymerization was carried out by means of the differential thermal analysis. The ZET 210 hardware module [35] with 16 inputs, connected to the computer, was basis of the measuring facility. As the sensing devices, standard normalizing amplifiers were used. The software of the ZET 210 module represents the complex integrated with the graphic interface; the one provides continuous signals registration.

Four series of experiments with four experiments in each were executed. During experiments, the bone cement Surgical Cement For Vertebroplasty “CementoFixx” (OptiMed) [36] was used. Cement was kneaded during 30 s and then it was injected into a cuvette by a syringe. This procedure takes 1 min — 1 min 20 s usually.

Results of measurements are presented in table 1 and in fig. 3. These data show that the temperature both on a cement kernel axis and on experimental cuvettes lateral surface nonlinearly depends on the volume of cement.

At the cuvette’s small volume, there is a great role of a cuvette surface size in temperature formation both on a surface, and in the cuvette center. With the growth of cuvette volume, the role of a cuvette surface in the convective heat exchange decreases, and the cuvette volume effects more and more, therefore the ratio t_a/t_l grows and changes with volume increase not so quickly as at the small cuvette volume.

Table 1

The temperature of cement (°C) on the cuvette axis (t_a) and on its lateral surface (t_l)

Tube No.	Cuvette dimensions*			t _l					t _a , Average value
	h, cm	d, cm	V, cm	Experiment No.				Average value	
				1	2	3	4		
1	1.6	1.2	1.8	92	96	93	96	94 ± 2	101 ± 3
2	1.5	1.6	3.0	104	107	105	106	105 ± 2	109 ± 1
3	1.8	1.8	4.6	107	109	108	109	108 ± 1	120 ± 3
4	1.7	2.2	6.5	110	112	113	113	111 ± 1	123 ± 2
Ambient air temperature, °C				20	19	21	21	20 ± 1	

* h — height; d — diameter; V — volume

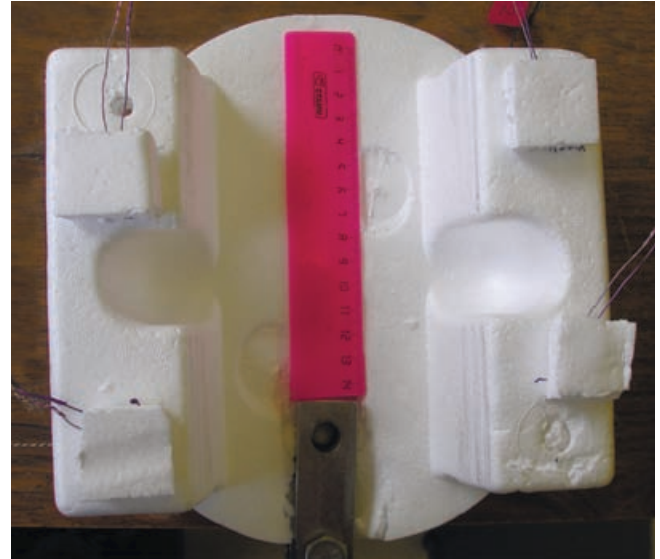


Fig. 2. Polyfoam isolating box for cuvette in the first experiment

At the second stage (experiment No. 2), time-dependence of temperature is obtained at polymerization of bone cement in vertebra cavity.

For measurements at the second stage the cylindrical cavity with $d \times h$ sizes = 1.8×1.8 cm, modeling a lytic metastasis, was formed in the center of the isolated vertebra. This cavity just before measurement was filled with bone cement by the same procedure as in the first experiment. Non-stationary temperature profile in the volume of a vertebral spongy bone was studied.

One of thermocouples in measurements was placed in the center of cement kernel (i.e. in the cylindrical cavity filled with cement) on its axis, other 15 thermocouples were settled down in a bone at various distances from a surface of cement contact with a bone. These thermocouples were located practically in the same plane on the middle of height of a vertebra (fig. 4).

The distance from a surface of a cement kernel is the most essential parameter that influences the sensor indications. The detector distance to a surface of the thermohydraulic characteristics rupture (i.e., to external

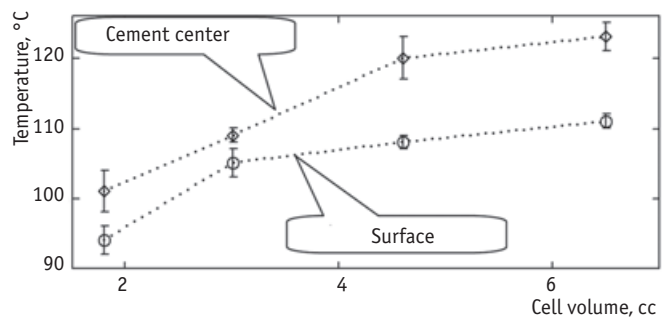


Fig. 3. The maximum temperature of bone cement on a surface and in the cuvette center as a function of its volume



Fig. 4. The vertebra photo with thermocouples (at the left); the 3D-reconstruction based on tomography scans (on the right)

border of a vertebra or to any other heterogeneity) is much less essential.

The vertebra prepared for experiment with the thermocouples installed in it was located in Petri dish filled with formalin isotonic 10 %-solution. Previously the bottom lamina of vertebral arch was removed for providing a uniform liquid elevation which prevents drying of bone tissue of a vertebra body. The specimen was incubated in the thermostat during not less than 3 h up to the uniform temperature in a spongy bone. The specified procedures are directed to (a) approach the experimental conditions to conditions at vertebroplasty, and (b) provide constancy of thermohydraulic conditions during experiment.

Process of polymerization was fixed by measurement instruments and checked visually on the display screen. At a temperature of air (38°C) the temperature of bone tissue was established at lower level ($32.6 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$), that is explained by heat removal at liquid evaporation from a surface of a vertebra body.

The chosen detectors, the distance from which to a cement surface monotonously increases, are conditionally represented in fig. 5, and in fig. 6 the vertebra tomogram is submitted.

The time-dependant temperature in the center of a cement kernel, and also in bone tissue at different distance from a cement surface are given in fig. 7 for the chosen detectors. The characteristics of a spongy bone tissue warming up in experiment are provided in table 2: the maximum temperature in the detector location and an exposure time at a temperature above some value.

Properly both from measurements and from calculations, the effect of a hyperthermia is short-range (inside $2 \div 4$ mm from a surface of a cement kernel); therefore the influence of the actual geometry of a vertebra as well as metastatic «cavity» and its localization on temperature at polymerization is rather insignificant — no more than 10–20 % in a value. It follows that results of measurements possess sufficient generality and

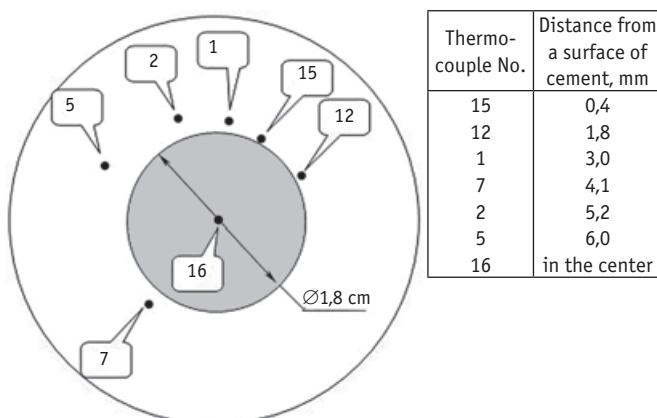


Fig. 5. The thermocouples location in a vertebra (conditionally; not in scale)

Table 2

The characteristics of the vertebra spongy bone's warming up

Distance from border of bone cement, mm	Maximum temperature, °C	Time (min ('), s (")), during which temperature is higher than the specified level			
		50 °C	47.5 °C	45 °C	42.5 °C
Center	118 ± 3				
Bone border	80 ± 3	6'	6'	7'	8'30"
0.4	58 ± 3	3'	4'	6'	7'30"
1.8	52 ± 1.1	1'30"	3'	4'30"	6'30"
2.5	50 ± 0.8	30"	2'30"	3'20"	6'
3.0	$46. \pm 0.3$	—	—	2'30"	5'
3.5	45 ± 0.3	—	—	< 30"	4'
4.1	41.5 ± 0.2	—	—	—	—

are applicable for the wide range of the geometrical characteristics, which are realizing at vertebroplasty.

Simulation

Computation of 2D non-stationary temperature field in the cuvettes was carried out by means of the KANAL code [37] intended for non-stationary thermohydraulic calculations for coolant systems of nuclear reactors. At calculation models design the code was adapted to provide heat generation and heat transfer in spongy bone tissue [38].

Two-dimensional non-stationary calculation of temperature in a vertebra with the cylindrical cement-filled cavity was executed. The data illustrating high consistency degree of temperature values shown in fig. 8, 9 were obtained:

- in experiment No. 1 for heat-insulated cuvette of 4.6 cm³ (fig.8, experimental curve);
- in computational simulation of the experiment No. 1 (fig. 8, calculated curve);
- in experiment No. 2 simulating lytic metastasis cavity of 4.6 cm³ surrounded with spongy bone tissue at a temperature of $32.6 \pm 0.1^\circ\text{C}$ (fig. 9, experimental curve);
- in computational simulation of the experiment No. 2 (fig. 9, calculated curve).

The basic data accepted for calculation of temperature distribution in bone tissue are given in table 3.

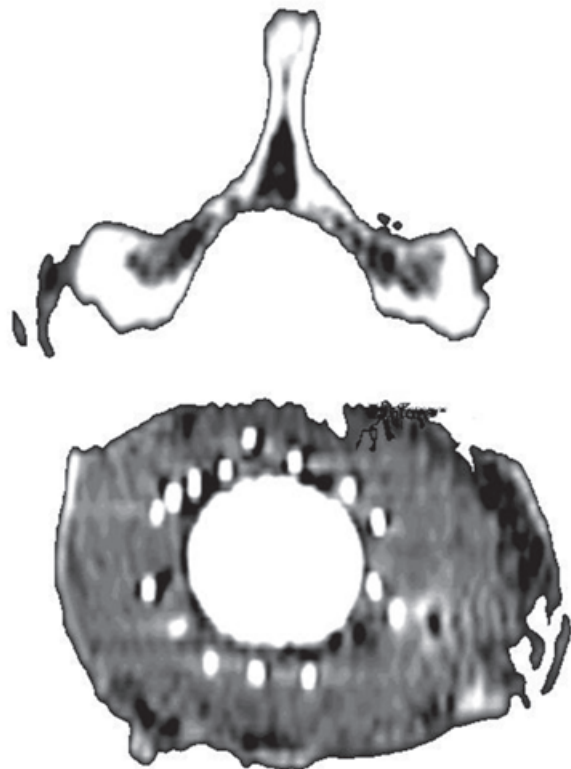


Fig. 6. The vertebra tomogram with the installed thermocouples

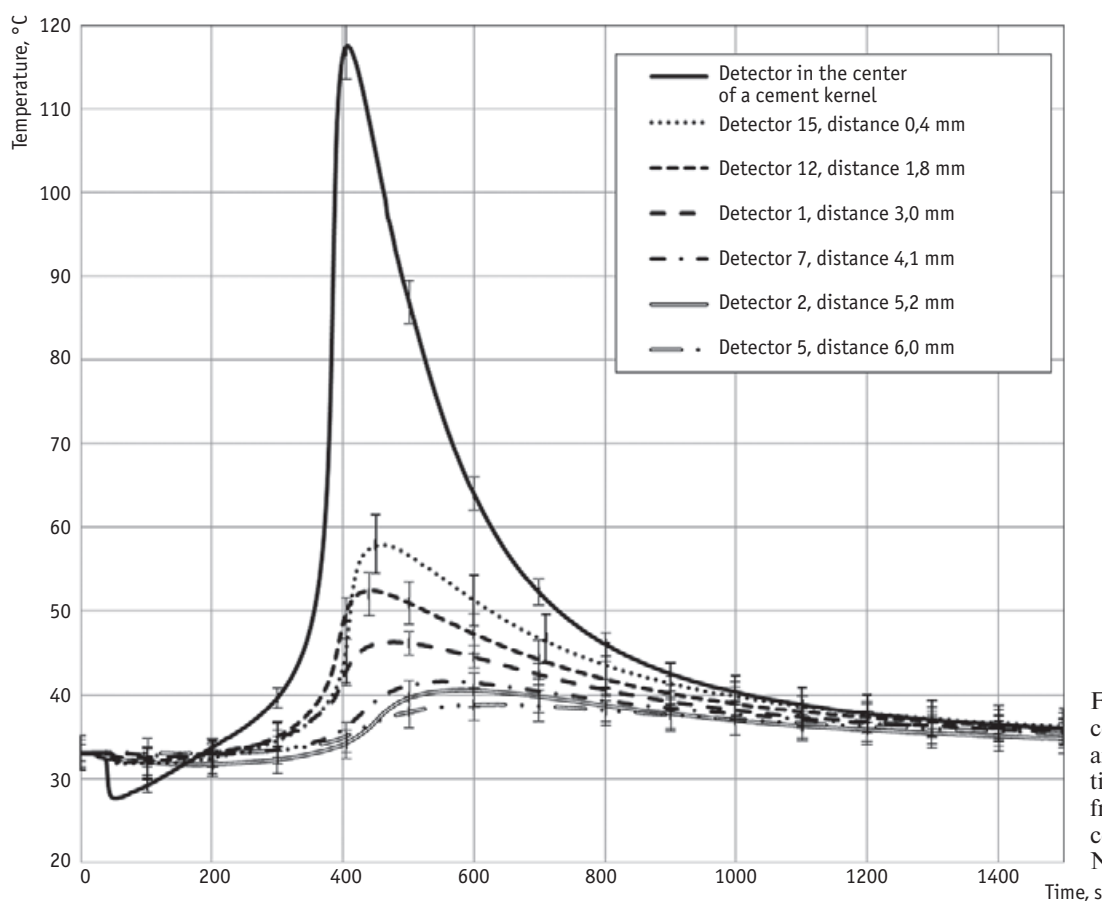


Fig. 7. Temperature in the center of cement “kernel” and in vertebra bone tissue at various distance from a surface of bone cement (the experiment No. 2)

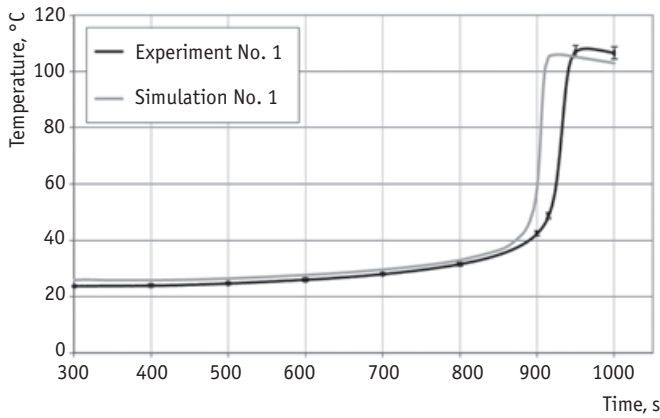


Fig. 8. Temperature time dependence on an internal surface of a cuvette wall (experiment and calculation No. 1)

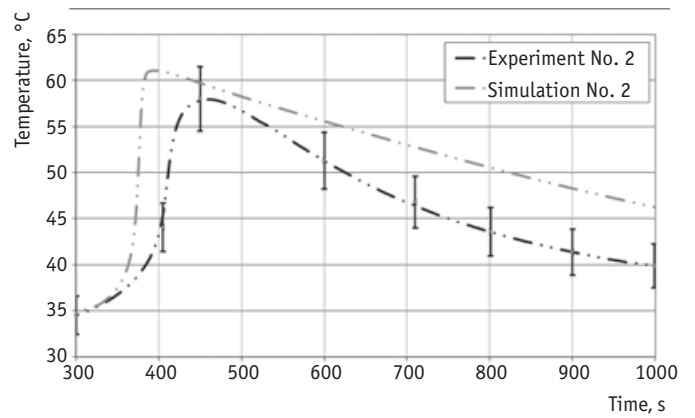


Fig. 9. Temperature time dependence on lateral surface of a cement kernel (experiment and calculation No. 2)

Table 3

Input data for 2D non-stationary calculation of temperature in a vertebra with a cylindrical cavity

Diameter and height of the cement-filled cavity, mm	18; 18
Diameter and height of the vertebra, mm	36; 24
Density of bone tissue of a vertebra, kg/m ³	1180
Specific heat of bone tissue, J/(kg×K)	2270
Heat conductivity of bone tissue, W/(m×K)	0.31
Starting temperature of water, cement, vertebra, °C	32.6; 27.5; 32.6

Discussion

The obtained results allowed to apply the developed technique to simulate a warming up of bone tissue on interface with cement and on various distances from it. Comparison of calculated results with the data obtained in a series of experiments with bone cement-filled cavity of the same volume (fig. 10) shows high degree coherence of simulated and experimental data. It allows to draw a conclusion on possibility of thermal impact prediction on surrounding cells and tissues at bone cement implantation in a metastatic cavity of known volume.

From Fig. 7 and Table 2 follows that the temperature necrosis of all tumor cells can arise at distance no more than 0.4 mm from border of bone cement where temperature remains above 50 ± 3 °C during 3 min reaching maximum value 58 °C. At distance from 0.4 to 1 mm there is a mass death of tumor cells, however their total elimination cannot be reached. At distance from 1 to 2.5 mm profound dystrophic changes of tumor cells and considerable delays of their growth are provided. At distance of 2.5 mm and more, the death of tumor cells caused by thermal influence is not predicted; the apoptosis activation is prognosticated. On the basis of numerous studies of a tumor cells temperature radiosensitivity (see, for example, [39]), it is possible to expect that at a distance up to 7 mm from

border of bone cement the radiosensitivity of tumor cells increases.

There is a diagram (fig. 11) of temperature effects on tumor cells in bone tissue of the vertebra surrounded with biological tissue. Borders of effects were defined based on data [29–31] that associate duration of influence and effect from this influence. As levels of temperature and the time exposure necessary for destruction of tumor cells, the following values were accepted:

- at 72 °C the necrosis arises instantly;
- at 60 °C the necrosis arises after 5 s exposure;
- at 55 °C the necrosis arises after 30 s exposure;
- at 50 °C the necrosis arises after 5 min exposure;
- at 47 °C the necrosis arises after 10 min exposure.

In fig. 11, all possible effects of thermal influence are presented at temperatures reached in experiment. These effects are shown depending on the volume V of bone cement and distance r from a surface of bone cement. Three effects can be observed: necrosis, apoptosis

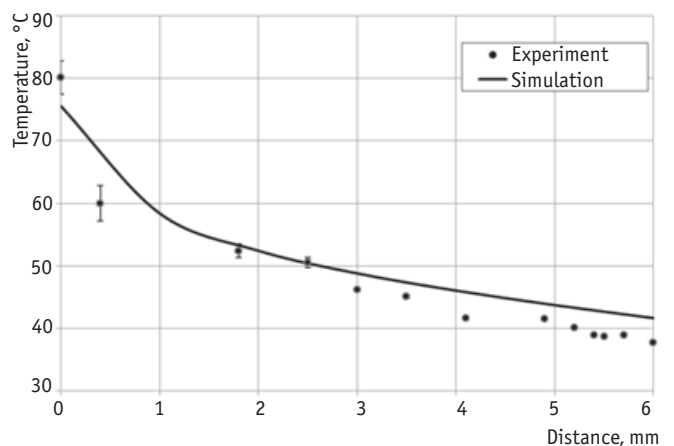


Fig. 10. Temperature maximum distribution in bone tissue of a vertebra body at different distance from a surface of bone cement

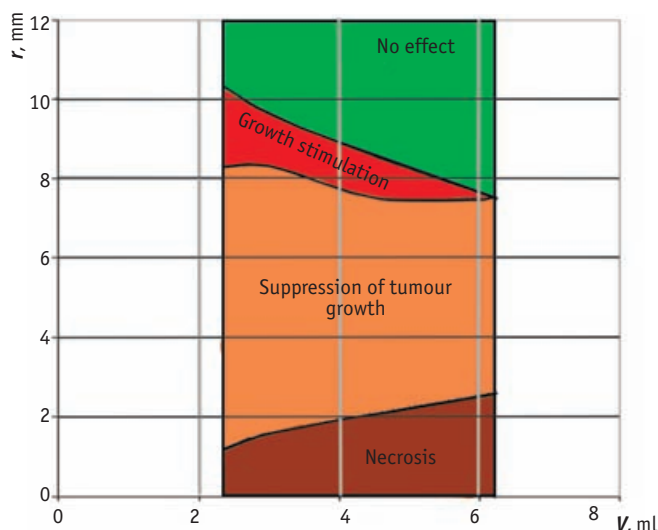


Fig. 11. Possible effects in vertebra bone tissue depending on the volume of bone cement and distance from a contact surface of cement and bone tissue

activation with suppression of growth of tumor cells and stimulation of their growth.

The temperature 40 °C at time exposure no more than 100 s is chosen as the temperature at which thermal influence does not render any effect. Tumor cells growth stimulation is possible in the range of temperature 40–41.5 °C and in any time exposure [29–32].

The necrosis of tumor cells, even at implantation more than 6 cm³ of bone cement in a cavity of the lytic or mixed metastasis, doesn't reach border of infiltrative growth of a tumor. Areas of apoptosis stimulation, suppression of tumor growth and radiosensibilization of tumor cells are significantly more. Stimulation of tumor growth (at temperatures 40–41.5 °C) arises at implantation of small cement volume when the area of suppression of malignant growth does not extend to an arch plate of a vertebra body or when the soft-tissue component of metastatic growth takes place. At the sufficient volume of a cement implanted in a lytic cavity of a metastasis, the temperature radiosensibilization of tumor cells is reached practically in all volume of a vertebra body.

Conclusion

1. Experimental researches of non-stationary temperature fields have been conducted at polymerization of bone cement in a vertebra at stabilizing vertebroplasty.
2. The experimental model of a local hyperthermia in the area of tumor growth in spongy tissue of a vertebra body is developed.
3. The calculation technology and the software allowing to predict (with a sufficient accuracy for practical application) a warming up of bone tissue at different

distances from border of bone cement is developed and approved.

4. It is shown that at implantation of high-temperature bone cement into a cavity of a lytic metastasis, the temperature more than 70 °C is reached on border between cement surface and bone tissue.
5. Results obtained can be used at dosimetric planning of the external-beam or intervention radionuclide therapy carried out after the PVP operation of vertebra bone metastases.

Acknowledgment

Authors thank Professor Vladimir A. Stepanov, the Head of the Department of Material Science in Institute of Nuclear Power Engineering, for fruitful discussion and the invaluable help when performing the experimental research.

REFERENCES

1. Galibert P., Deramond H., Rosat P., Le Gars D. Note préliminaire sur le traitement des angiomes vertébraux par vertébroplastie acrylique percutanée. // *Neuro chirurgie*, 1987, **33**, P. 166–168.
2. Deramond H., Depriester C., Galibert P., Le Gars D. Percutaneous vertebroplasty with polymethyl methacrylate. Technique, indications, and results. // *Radiol. Clin. North Amer.*, 1998, **36**, P. 533–546.
3. Kaemmerlen P., Thiesse P., Jonas P. et al. Percutaneous injection of orthopaedic cement in metastatic vertebral lesions. // *N. Engl. J. Med.*, 1989, **321**, No. 2, P. 121–132.
4. Aliev M., Dolgushin B., Teplyakov V., Valiev A. Transcutaneous vertebroplasty in combined treatment of patients with tumoral lesions of the spine. // *EMSOS*, 2003, abs A-044, P. 72.
5. Aliev M., Teplyakov V., Karpenko V., Valiev A. Vertebroplasty as a choice of treatment of painful syndrome in patients with tumoral lesions of the spine. // *EMSOS*, 2004, abs 28, P. 5.
6. Cortet B., Cotton B., Boutry N. et al. Percutaneous vertebroplasty in patients with osteolytic metastases or multiple myeloma. // *Rev. Rheum. Engl. Ed.*, 1997, **64**, No. 3, P. 177–183.
7. Валиев М.А., Мусаев Э.Р., Тепляков В.В. и соавт. Чрескожная вертебропластика в онкологии. Под ред. М.Д. Алиева, Б.И. Долгушина. — М.: ИНФРА-М, 2010, 71 с.
8. Алиев М.Д., Соколовский В.А. Высокотехнологичное лечение в онкоортопедии. — М., 2008, 24 с.
9. Пташников Д.А., Усиков В.Д., Корытова Л.И. и соавт. Pathological fractures of spine caused by tumor: diagnostics and treatment tactic. // In: "First International Scientific Distance Congress on Spine and Spinal Cord Surgery "InterSpine — 2004", Saint-Petersburg, Russia, September, 2004, P. 36–38.
10. Кустов А.В., Жаринов Г.М., Рудь С.Д. и соавт. Изучение эффективности пункционной вертебропластики и лучевой терапии в лечении агрессивных ге-

- мангиом позвоночника. // Мед. акад. журнал, 2008, № 4, С. 101–114.
11. Джинджихадзе Р.С., Лазарев В.А., Горожанин А.В. и соавт. Перкутанная вертебропластика. // Нейрохирургия, 2005, № 1, С. 36–41.
 12. Diamond T.H., Champion B., Clark W.A. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. // Amer. J. Med., 2003, **114**, No. 4, P. 257–265.
 13. Perez-Higueras A., Alvarez L., Rossi R.E. et al. Percutaneous vertebroplasty: long-term clinical and radiological outcome. // Neuroradiology, 2002, **44**, No. 11, P. 950–954.
 14. Martin J.B., Wetzel S.G., Seium Y. et al. Percutaneous vertebroplasty in metastatic disease: transpedicular access and treatment of lysed pedicles—initial experience. // Radiology, 2003, **229**, No. 2, P. 593–597.
 15. Stricker K., Orlor R., Yen K. et al. Severe hypercapnia due to pulmonary embolism of polymethyl methacrylate during vertebroplasty. // Anesth. Analg., 2004, **98**, No. 4, P. 1184–1186.
 16. Choe Du H., Marom E.M., Ahrar K. et al. Pulmonary embolism of polymethyl methacrylate during percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty. // AJR Amer. J. Roentgenol., 2004, **183**, No. 4, P. 1097–1102.
 17. Yoo K.Y., Jeong S.W., Yoon W., Lee J. Acute respiratory distress syndrome associated with pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty with polymethyl methacrylate. // Spine, 2004, **29**, No. 14, P. 294–297.
 18. Nussbaum D.A., Gailloud P., Murphy K. A review of complications associated with vertebroplasty and kyphoplasty as reported to the Food and Drug Administration medical device related web site. // J. Vasc. Interv. Radiol., 2004, **15**, No. 11, P. 1185–1192.
 19. Cortet B., Cotton B., Boutry N. et al. Percutaneous vertebroplasty in patients with osteolytic metastases or multiple myeloma. // Rev. Rheum. Engl. Ed., 1997, **64**, No. 3, P. 177–183.
 20. Мануковский В.А. Вертебропластика в лечении патологии позвоночника (клинико-экспериментальное исследование). — СПб.: Автореферат дисс. докт. мед. наук, 2009, 45 с.
 21. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T. et al. Surgical strategy for spinal metastases. // Spine, 2001, **26**, No. 3, P. 298–330.
 22. Kaneko T. S., Sehgal V., Skinner H.B. et al. Radioactive bone cement for the treatment of spinal metastases: a dosimetric analysis of simulated clinical scenarios. // Phys. Med. Biol., 2012, **57**, P. 4387–4401.
 23. San Millan R.D., Burkhardt K., Jean B. et al. Pathology findings with acrylic implants. // Bone, 1999, **25**, No. 2, P. 85–90.
 24. Wetzel S.G., Martin J.B., Somon T. et al. Painful osteolytic metastasis of the atlas: treatment with percutaneous vertebroplasty. // Spine, 2002, **27**, No. 22, P. 493–495.
 25. Deramond H., Wright N.T., Belkoff S.M. Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. // Bone, 1999, **25**, No. 2, P. 17–21.
 26. Belkoff S.M., Molloy S. Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty. // Spine, 2003, **28**, No. 14, P. 1555–1559.
 27. Verlaan J.J., Oner F.C., Verbout A.J. et al. Temperature elevation after vertebroplasty with polymethylmethacrylate in the goat spine. // J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater., 2003, **67**, No. 1, P. 581–585.
 28. Anselmetti G., Manca A., Kanika Kh. et al. Temperature measurement during polymerization of bone cement in percutaneous vertebroplasty: An in vivo study in humans. // Cardiovasc. Intervent. Radiol., 2009, **32**, P. 491–498.
 29. Фрадкин С.З. Современное состояние гипертермической онкологии и тенденции ее развития. // Мед. новости, 2004, № 3, С. 3–8.
 30. Li C., Chien S., Branemark P.I. Heat shock-induced necrosis and apoptosis in osteoblasts. // J. Orthop. Res., 1999, **17**, No. 6, P. 891–899.
 31. Eriksson R.A., Albrektsson T., Magnusson B. Assessment of bone viability after heat trauma. A histological, histochemical and vital microscopic study in the rabbit. // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 1984, **18**, No. 3, P. 261–268.
 32. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З. и соавт. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1980, 256 с.
 33. Li S., Kotha S., Huang C.H. et al. Finite element thermal analysis of bone cement for joint replacements. // J. Biomech. Eng., 2003, **125**, No. 3, P. 315–322.
 34. Po-Liang Lai, Ching-Lung Tai, Lih-Huei Chen et al. Cement leakage causes potential thermal injury in vertebroplasty. 2011. <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/116>.
 35. Модуль АЦП/ЦАП ZET 210. http://www.zetlab.ru/catalog/ACP/ZET_210/
 36. CementoFixx-R Hauptmerkmale Opti Med. Global Care. Instructions for use surgical cement for vertebroplasty sterile, radiopaque. 2004. 120 pp. http://www.opti-med.de/uploads/tx_vaproducts/CementoFixx-R-M-L_03-2013.pdf.
 37. Канал. Теплогидравлический код. Описание численной схемы кода КАНАЛ. Отчет о НИР. Том 7. — Обнинск: ЭНИМЦ МС, 2008, 95 с.
 38. Вознесенский Н.К., Богданов Н.В., Дорохович С.Л. и соавт. Моделирование гипертермии при стабилизирующей вертебропластике. // Ядерная энергетика, 2013, № 1, С. 37–48.
 39. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989, **16**, P. 535–549.

Поступила: 01.10.2014

Принята к публикации: 27.05.2015

А.С. Лунёв^{1,2}**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ТРАНСПОРТА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ⁶⁸GA-ЦИТРАТ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЙ**A.S. Lunev^{1,2}**Mathematical Simulation of Transport Kinetics of Radiopharmaceutical ⁶⁸Ga-Citrate for PET Imaging of Inflammation**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Одним из перспективных радиофармпрепаратов (РФП) для ПЭТ-визуализации воспалений является ⁶⁸Ga-цитрат — аналог ⁶⁷Ga-цитрата. Однако определенные трудности, связанные с фармакокинетикой РФП (медленный клиренс крови, длительный период накопления в очаге воспаления) и малым периодом полураспада галлия-68 (67,8 мин), подразумевают необходимость откладывания процедуры сканирования (до 24–72 ч) и исключают возможность применения короткоживущего изотопа. Предложенный путь решения такой задачи, а именно дополнительное введение конкурентного химического агента в виде цитрата железа, должен быть количественно оправдан. Поэтому целью является создание и исследование математической (камерной) модели кинетики транспорта ⁶⁸Ga-цитрата в присутствии цитрата стабильного железа (III).

Материал и методы: Объектами исследования являлись ⁶⁸Ga-цитрат и цитрат железа (III). Материалом исследования являлись нелинейные крысы-самки с моделью асептического воспаления мягких тканей, разбитые на две группы по способу введения ⁶⁸Ga-цитрата (с/без цитрата железа). Количественные данные о биораспределении ⁶⁸Ga-цитрата (с/без цитрата железа) в организме крыс впоследствии были использованы для создания математической модели кинетики транспорта препарата и расчета фармакокинетических параметров.

Результаты: По данным созданной математической модели дополнительное введение цитрата железа (III) позволило существенно ускорить клиренс крови от ⁶⁸Ga-цитрата, замедлить его аккумуляцию в печени и экскрецию через кишечник и, напротив, повысить накопление и удержание ⁶⁸Ga-цитрата в очаге воспаления.

Выводы: Математические расчеты количественно подтвердили, что дополнительное введение цитрата железа (III) благоприятно сказывается на качестве визуализации воспалительных процессов методом позитронной эмиссионной томографии.

Ключевые слова: ⁶⁸Ga-цитрат, радиофармпрепарат, математическое моделирование, камерная модель

Purpose: ⁶⁸Ga-citrate is ⁶⁷Ga-citrate analogue and prospective radiopharmaceutical for PET imaging of inflammation and infection. However, some pharmacokinetic hardships such as low blood clearance and long accumulation time in foci (24–72 h) except application possibility of the short-lived gallium-68 ($T_{1/2} = 68$ min). Proposed solution of this problem (extra injection of competitive chemical agent; here: Fe-citrate) should be proved quantitatively. Therefore the aim of this study is the creation of a mathematical (compartment) model for the transport kinetics of radiopharmaceutical ⁶⁸Ga-citrate with extra injection of stable Fe-citrate.

Material and methods: ⁶⁸Ga-citrate and stable Fe-citrate for i. v. injection are the objects of our study. Nonlinear rats' females (two groups: with/without extra injection of Fe-citrate) with soft tissue inflammation were used. Mathematical simulation of transport kinetics for calculation of pharmacokinetic parameters was created according to the rats' biodistribution of ⁶⁸Ga-citrate.

Results: Extra i. v. injection of Fe-citrate allowed accelerating blood clearance from ⁶⁸Ga-citrate, significantly decelerated its liver accumulation and excretion through intestine. Moreover, extra injection of Fe-citrate allowed for the increase of ⁶⁸Ga-citrate accumulation and retention in inflammation site.

Conclusion: Mathematical calculations quantitatively confirmed that extra injection of Fe-citrate had a positive impacted on PET imaging of inflammation.

Key words: ⁶⁸Ga-citrate, radiopharmaceutical, mathematical simulation, compartment model

Введение

При внутривенном введении РФП происходит его встраивание в метаболические пути организма путем связывания и биотрансформации с метаболитами, от чьей кинетики будет зависеть достижение конечного результата — терапевтического или диагностического эффекта. Такие лучевые исследования с применением РФП в диагностических или терапев-

тических целях сопряжены с риском развития ряда осложнений, напрямую связанных с ионизирующим излучением радионуклида [1, 2]. Поэтому в процессе доказательства функциональной пригодности РФП необходимо положительно скорректировать его фармакокинетику для последующего доказательства радиационной безопасности.

Создание математической модели кинетики транспорта РФП *in vivo*, опираясь на эксперимен-

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: 15h33@rambler.ru
² Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: 15h33@rambler.ru
² Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, Moscow, Russia

тальные данные, позволяет количественно оценить скорость перехода РФП между органами — камерами или компартаментами. Метод камерных моделей и построения экспоненциальных функций камерного накопления—выведения дает естественную возможность строить индивидуальные модели обращения РФП в критических органах и патологических очагах и тем самым обеспечить более адекватную оценку уровней их внутреннего облучения, чем применение стандартных методик из рекомендаций МКРЗ [3].

Одним из перспективных препаратов для ПЭТ-визуализации воспалений является ^{68}Ga -цитрат — аналог ^{67}Ga -цитрата, уже около сорока лет применяющегося в клинической практике ОФЭКТ-визуализации [4]. Известно, что после его внутривенного введения, происходит реакция перелигандирования, и галлий связывается с трансферрином плазмы крови — белком острой фазы воспаления, подобно железу, после чего макромолекула доставляет радиометку в патологические очаги [5]. Вместе с тем, чрезмерное связывание галлия с трансферрином приводит к медленному клиренсу крови и соответственно более длительному периоду накопления в патологическом очаге — до 24–72 ч, что подразумевает необходимость откладывания процедуры сканирования и исключает возможность применения короткоживущего изотопа ^{68}Ga (период полураспада 67,8 мин). Одним из путей решения этой задачи предполагается введение дополнительных химических агентов, которые будут конкурировать с радиоактивным галлием в присоединении к трансферрину крови. Учитывая, что наиболее близким к галлию по константе связывания с транспортными белками и другим физико-химическим свойствам является трехвалентное железо [6], было сделано предположение о возможности использования его физиологически приемлемых соединений (к примеру, цитрата железа (III)) для блокирования металлосвязывающей способности трансферрина крови, как способа коррекции фармакокинетики ^{68}Ga -цитрата.

Исследование камерной модели кинетики транспорта ^{68}Ga -цитрата поможет количественно описать течение процесса *in vivo*, а также правильно и корректно интерпретировать результаты, касающиеся ускорения клиренса крови и накопления в очаге воспаления с дополнительным введением цитрата железа (III).

Материал и методы

Объектами исследования являлись:

- РФП ^{68}Ga -цитрат (0,5 мКи/мл) для визуализации воспалительных процессов методом ПЭТ
- раствор цитрата стабильного железа (III) для блокирования металлосвязывающей способности трансферрина в крови.

Материалом исследования являлись нелинейные крысы-самки разводки питомника «Филиал Андреевка ФГБУН НЦБМТ ФМБА России». Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Для моделирования воспаления крысам вводили 0,2 мл стерильного раствора скипидара внутримышечно. Острая фаза воспаления наступала через 3 сут после инокуляции ирританта. Животные были разбиты на две группы по способу внутривенного введения ^{68}Ga -цитрата:

- с цитратом стабильного железа (III);
- без цитрата стабильного железа (III).

Затем животных умерщвляли через определенный интервал времени для отбора проб крови и органов с последующим определением содержания в них препарата (%/орг или %/г органа) методом прямой радиометрии на автоматическом гамма-счетчике Wizard 2480 (PerkinElmer, USA).

Моделирование камерного перехода. Если орган (для математической модели и далее по тексту — камера) является закрытой системой (т.е. РФП не выводится из камеры), то продолжительность его облучения зависит от физического распада радионуклида со скоростью $\lambda_{\text{физ}}$, ч^{-1} . Если камера является открытой системой, то, кроме физического распада, меченый препарат будет подвергаться биологическому выведению путем биотрансформации со скоростью $\lambda_{\text{биол}}$, ч^{-1} . Поэтому общая эффективная скорость выведения, описывающая время, за которое радиоактивность в камере снижается в два раза, равна:

$$\lambda_{\text{эфф}} = \lambda_{\text{физ}} + \lambda_{\text{биол}} \quad (1)$$

На рис. 1 показана простая камерная модель, описывающая кинетику ^{68}Ga -цитрата. Отражены камеры с наиболее видимым накоплением РФП. Модель разбита на шесть камер с эффективными константами скоростей накопления и выведения.

Однако в реальности камерная модель будет на порядок сложнее: отсутствует камера желудка, откуда препарат косвенно попадает в печень, а также очаг воспаления, который может быть локализован в самой печени (например, печеночный абсцесс). Между камерами печени и кишечника находится камера желчного пузыря. Также в реальности необходимо напрямую представить пути накопления—выведения $C \leftrightarrow B$ и $U \leftrightarrow B$.

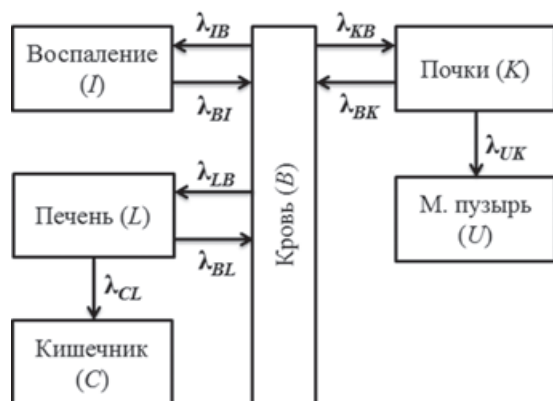


Рис. 1. Камерная модель кинетики транспорта радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -цитрат

При внутривенном введении РФП происходит его дальнейшая миграция по камерам, чья кинетика может быть описана дифференциальными уравнениями:

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = \lambda_{IB}B - \lambda_{BI}I \\ \frac{dL}{dt} = \lambda_{LB}B - (\lambda_{BL} + \lambda_{CL})L \\ \frac{dK}{dt} = \lambda_{KB}B - (\lambda_{BK} + \lambda_{UK})K \\ \frac{dU}{dt} = \lambda_{UK}K \\ \frac{dC}{dt} = \lambda_{CL}L \\ \frac{dB}{dt} = \lambda_{BI}I + \lambda_{BL}L + \lambda_{BK}K - (\lambda_{IB} + \lambda_{LB} + \lambda_{KB})B \end{cases} \quad (2)$$

Решением представленной системы дифференциальных уравнений является нахождение уравнений показательных функций с эффективными скоростями накопления–выведения. К примеру, на рис. 2 показано «идеализированное» решение первого уравнения – динамика быстрого накопления в очаге воспаления и более медленного экспоненциального выведения препарата из него, причем накопление для данной функции описывается константой скорости λ_{IB} , являясь одновременно одной из констант выведения препарата из крови.

Для объединения точек кривой в единую зависимость использовали метод анализа наименьших квадратов на основе аппроксимации Рунге–Кутты. С этой целью вводился функционал невязки (3), описывающий меру отклонения (4) расчетной характеристики процесса (здесь – искомой функции накопления–выведения от ее экспериментальных значений в заданные моменты времени):

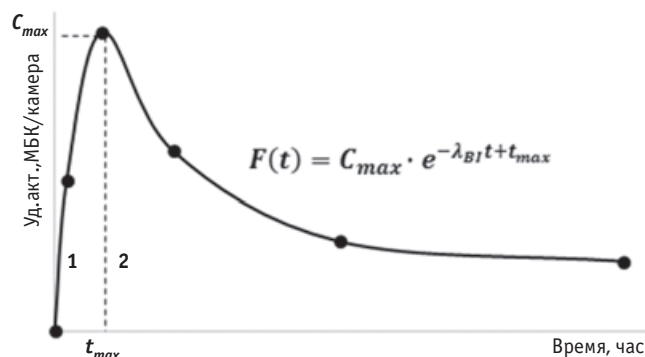


Рис. 2. Пример динамики накопления–выведения радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -цитрат для камеры воспаления I

$$\Phi(\vec{X}) = \sum_i [F(t_i) - F_i^e]^2 \quad (3)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} [\Phi(\vec{X})] = \min, \quad (4)$$

где $F(t_i)$ – функция, описывающая реальное накопление–выведение препарата; F_i^e – аппроксимирующая экспоненциальная функция; формула (4) представляет собой предел, описывающий минимизацию суммы квадратов расстояния между реальной и аппроксимирующей функциями. Иными словами, данный подход должен минимизировать отклонение суммы квадратов расстояний до кривой.

В реальности, за исключением специально заданных тестов, решение такой задачи не может быть найдено с абсолютной точностью, т.к. в процессе поиска решений приходится опираться на численные алгоритмы и методы. Это влечет необходимость применения ЭВМ и, как следствие, арифметических операций. В результате решение задачи может быть получено лишь с точностью величины погрешности численной реализации, формируемой на всех этапах поиска [7].

Из данной модели и решения системы уравнений (2) следует, что лишь экскрецию мочевым пузырем и кишечником можно описать моноэкспонентой, тогда как биологическое поведение других камер описывается полиэкспоненциальными функциями (с несколькими скоростями выведения). Однако в рамках доклинических испытаний РФП для большинства камер используется моноэкспоненциальная функция только выведения (не учитывающая быстрого накопления РФП), что является, несомненно, серьезным упрощающим допущением, но достаточным на таком этапе исследований. Следует отметить, что зачастую быстрое накопление удобно представлять линейной функцией, что значительно упрощает процесс ее последующего интегрирования.

Расчет фармакокинетических параметров.

Суммирование значений интегрированных частей (накопления и выведения) функции позволит определить общую площадь под кривой AUC (area under curve), физическим смыслом которой является число ядерных распадов (5) в каждой исследуемой камере:

$$AUC = \int_0^{t_{max}} F_1(t)dt + \int_{t_{max}}^{\infty} F_2(t)dt = S + \frac{C_{max}}{\lambda_{BI}}, \quad (5)$$

где $F_1(t)$ – функция быстрой аккумуляции препарата в камере, ограниченной во времени $[0; t_{max}]$; $F_2(t)$ – функция выведения препарата из камеры с константой скорости λ_{BI} ; C_{max} – угловой коэффициент, отражающий максимально возможное накопление препарата (или радиоактивности) в камере; S – площадь, отражающая резидентное время в отрезке быстрого накопления и ограниченная функцией $F_1(t)$.

Клиренс CL (6) отражает элиминацию РФП путем его выведения из камеры или биотрансформации:

$$CL = \frac{IA}{AUC}, \quad (6)$$

где IA – значение введенной активности (injected activity), МБк или КБк.

Чем больше значение клиренса, тем меньше описанная площадь под кривой AUC и, как следствие, препарат быстрее покидает ту или иную камеру. Очевидно, что естественное уменьшение числа радиоактивных распадов на единицу массы камеры приводит к получению меньших лучевых нагрузок пациентом.

Зная клиренс крови, можно найти объем биораспределения V_d (7), который показывает, какой объем займет введенный радиофармпрепарат с текущей концентрацией C в исследуемой камере (8): чем ниже концентрация, тем больше объем биораспределения.

$$V_d = \frac{CL}{\lambda_{eff}} \quad (7)$$

$$C = \frac{IA}{V_d} \quad (8)$$

где λ_{eff} – эффективная константа скорости крови, рассчитанная с помощью камерной модели и метода аппроксимации Рунге–Кутты.

Статистическая обработка результатов. При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок с учетом отклонения значений выборки от средних арифметических ($\pm m$). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова–Смирнова. При условии соответствия распределения нормальности достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U -критерия Манна–Уитни. Частоты признаков сравнивались с использованием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Значения биологических констант скоростей для камерной модели кинетики транспорта ^{68}Ga -цитрата

Введение ^{68}Ga -цитрата	Значения биологических констант скорости λ , ч ⁻¹								
	IB	BI	LB	BL	CL	KB	BK	UK	B
С цитратом железа (III)	5,595*	0,043	0,027	→0	0,013	6,252*	→0	0,028	0,016
Без цитрата железа (III)	3,853*	0,058	0,245	0,044	0,198	7,841*	0,022	→0	0,063

Примечания:

Физическая константа скорости ^{68}Ga 0,613 ч⁻¹

* Резкое накопление в течение 30 мин после введения ^{68}Ga -цитрата

Таблица 2

Значения фармакокинетических параметров для ^{68}Ga -цитрата

Камера	Введение ^{68}Ga -цитрата	Площадь под кривой, КБк/мл · ч	Клиренс, мл/ч	Объем биораспределения, мл	Средняя концентрация, КБк/мл
Кровь B	с цитратом железа (III)	11,4 ± 1,5	157,3 ± 18,9	250,0 ± 29,8	7,2 ± 0,9
	без цитрата железа (III)	79,4 ± 9,5	22,7 ± 2,7	33,5 ± 3,9	53,7 ± 6,5
Очаг воспаления I	с цитратом железа (III)	279,7 ± 33,6	6,4 ± 0,9	9,8 ± 1,2	183,5 ± 22,3
	без цитрата железа (III)	68,4 ± 8,3	26,3 ± 3,2	39,2 ± 4,7	45,9 ± 5,5
Печень L	с цитратом железа (III)	70,7 ± 8,4	25,4 ± 3,1	41,5 ± 5,1	43,4 ± 5,2
	без цитрата железа (III)	130,3 ± 14,9	13,8 ± 1,6	21,0 ± 2,7	85,7 ± 10,3
Почки K	с цитратом железа (III)	399,9 ± 45,6	4,5 ± 0,5	7,0 ± 0,7	256,4 ± 30,9
	без цитрата железа (III)	1267,6 ± 98,6	1,4 ± 0,2	2,2 ± 0,3	819,2 ± 94,1

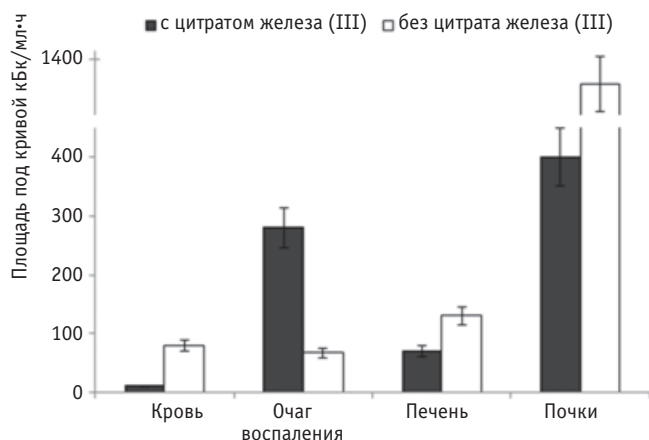


Рис. 3. Сравнение площадей под кривой, описывающих динамику накопления–выведения радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -цитрат, для исследуемых камер с/без дополнительного введения цитрата железа (III)

Результаты и обсуждения

При начальных условиях $B(0)=1$; $I(0)=0$; $L(0)=0$; $K(0)=0$; $C(0)=0$; $U(0)=0$ по экспериментальным данным накопления препарата во времени с помощью решения дифференциальных уравнений идентифицировали значения констант скоростей накопления и выведения для всех исследуемых камер (табл. 1). Следует отметить, что почти любая константа скорости является одновременно для одной камеры константой накопления, а для другой – выведения.

Физическая скорость распада галлия-68 многим больше, чем биологические скорости выведения из камер (табл. 1), что означает более быстрый распад радионуклида по сравнению с его выведением и, как следствие, формирование меньших лучевых нагрузок. Анализ камерной модели кинетики транспорта на основе результатов, представленных в табл. 1, показал, что после внутривенного введения происходит максимально быстрая миграция препарата из крови в очаг воспаления и почки, независимо от способа введения (с/без цитрата железа).

^{68}Ga -цитрат, введенный без цитрата железа (III), стремительно накапливался в печени. Затем около 80 % препарата из печени мигрировало в кишечник и впоследствии экскретировалось из организма, а 20 % попадало обратно в кровь. Определить точную скорость транспорта РФП из почек обратно в кровь достоверно не представилось возможным в силу постоянной фильтрации крови через них, однако скорость аккумуляции ^{68}Ga -цитрата в моче стремилась к нулю, что могло быть следствием чрезмерного связывания галлия с транспортными белками крови и низкой

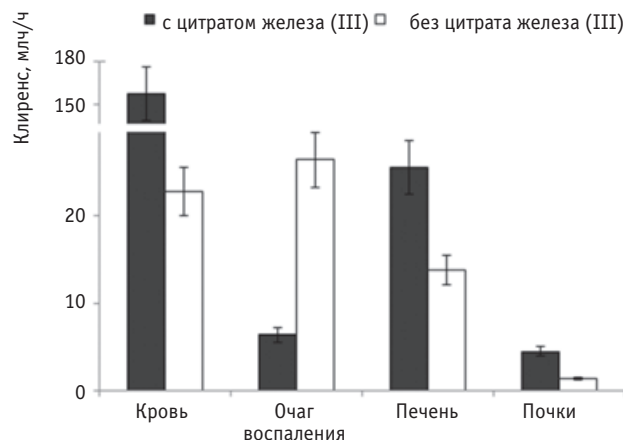


Рис. 4. Сравнение значений клиренса исследуемых камер от радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -цитрат с/без дополнительного введения цитрата железа (III)

возможности выведения таких молекул мочевыделительной системой.

Напротив, ^{68}Ga -цитрат, введенный с цитратом железа (III), почти в девять раз медленнее накапливался в печени и в пятнадцать раз медленнее покидал ее через желчные протоки в двенадцатиперстную кишку. Препарат на 45 % активнее аккумулировался в очаге воспаления и на 25 % медленнее выводился из него, что явилось, несомненно, положительным фактором с точки зрения качества визуализации. Более активная экскреция с мочой обусловлена, видимо, выведением галлия-68 в составе низкомолекулярных соединений.

Изменение значений эффективных констант скоростей для ^{68}Ga -цитрата при дополнительном введении цитрата железа (III), несомненно, приводит к изменению фармакокинетических параметров для большинства выделенных в модели камер (табл. 2).

При снижении площади под кривой (рис. 3) прямо пропорционально увеличивался клиренс введенного РФП из камеры (рис. 4). Увеличение клиренса из определенных камер приводит к разбавлению радиоактивности и снижению лучевых нагрузок. Так, клиренс крови от галлия-68 в присутствии цитрата железа (III) увеличился почти в семь раз, напротив, клиренс из камеры воспаления уменьшился в $4,1 \pm 0,5$ раз, что подразумевает возможность достоверной визуализации патологических очагов в течение длительного времени. При дополнительном введении цитрата стабильного железа (III) исследуемый препарат примерно в 2–3 раза быстрее покидает камеры печени и почек (табл. 2).

Таким образом, исследование камерной математической модели кинетики транспорта радиофарма-

цветического препарата ^{68}Ga -цитрат подтвердило, что дополнительное введение цитрата стабильного железа положительно сказывается на изменении процесса накопления—выведения и, как следствие, на изменении фармакокинетических параметров.

Выводы

1. Дополнительное введение цитрата стабильного железа (III) позволило положительно скорректировать кинетику транспорта исследуемого ^{68}Ga -цитрата, согласно созданной камерной математической модели.

2. Измененные фармакокинетические параметры обуславливают значительное снижение лучевых нагрузок на критические органы и ткани.

3. Математические расчеты количественно подтвердили, что дополнительное введение цитрата железа (III) благоприятно сказывается на качестве визуализации воспалительных процессов методом позитронной эмиссионной томографии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stabin M.G., Siegel J.A.* Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. // *Health Phys.*, 2003, **85**, No. 3, P. 294–302.
2. *Клёнов А.Н., Кураченко Ю.А., Левченко В.А., Матусевич Е.С.* Применение методов математического моделирования в ядерной медицине. Под ред. Е.С. Матусевича. — Обнинск, 2006, 204 с.
3. *Доля О.П. (Александрова О.П.), Матусевич Е.С., Кленов А.Н.* Математическое моделирование кинетики транспорта остеотропного радиофармпрепарата в организме пациентов с метастазами в кости. // *Мед. физика*, 2007, № 2, С. 40–50.
4. *Lavender J.P., Lowe J., Barker J.* Gallium 67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. // *Brit. J. Radiol.*, 1971, **44**, P. 361–366.
5. *Hoffer R.* Gallium: mechanisms. // *J. Nucl. Med.*, 1980, **21**, No. 3, P. 282–285.
6. *Harris W.R., Pecoraro V.L.* Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. // *Biochem.*, 1983, **22**, P. 292–299.
7. *Денисов А.М.* Введение в теорию обратных задач. — М.: МГУ, 1994, 208 с.

Поступила: 31.07.2015

Принята к публикации: 28.10.2015

И.А. Знаменский, А.К. Кондаков, А.В. Гречко**ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ
С КИСЛОРОДОМ-15 В НЕВРОЛОГИИ.****ЧАСТЬ 1. ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ И ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР****I.A. Znamenskiy, A.K. Kondakov, A.V. Grechko****Positron Emission Tomography with Oxygen-15 in Neurology.
Part 1. Basic and Historical Review**

РЕФЕРАТ

Цель: Проанализировать историю возникновения и развития так позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратами на основе кислорода-15 и определить границы её применения в настоящее время.

Материал и методы: Представлен обзор литературных источников, отобранных в международных библиографических базах данных.

Результаты: Показано, что ПЭТ с радиофармпрепаратами на основе кислорода-15 берет начало от перфузионных исследований головного мозга в начале 1960-х гг. Эти исследования, вышедшие на новый уровень в середине 1970-х гг. благодаря появлению технологии ПЭТ, позволили достаточно глубоко изучить патофизиологические основы ряда заболеваний головного мозга, преимущественно ишемического характера. В этой части обзора представлены основные методики ПЭТ с меченой водой и газообразными радиофармпрепаратами на основе кислорода-15.

Выводы: ПЭТ с радиофармпрепаратами на основе кислорода-15 в настоящее время — единственный прямой валидированный метод измерения ряда величин, характеризующих перфузию и функциональные способности головного мозга. Широкому распространению и внедрению этого метода препятствует необходимость применения большого количества технических дорогостоящих средств медицинской визуализации.

Ключевые слова: *позитронная эмиссионная томография, кислород-15, перфузия, головной мозг*

ABSTRACT

Purpose: A historical review of emergent technologies and the development of positron-emission tomography with radiopharmaceuticals based on oxygen-15 along with its application in contemporaneity.

Material and methods: The article presents a review of sources selected from international bibliographic databases.

Results: It is shown that positron-emission tomography with radiopharmaceuticals based on oxygen-15 originated from studies of brain perfusion in the early 1960th. With positron emission tomography invented in mid-1970s, these studies lead to deep exploration of pathophysiologic basis of a number of brain diseases, mainly ischemic type diseases. The article presents basic methods of positron-emission tomography with labelled water and gaseous radiopharmaceuticals based on oxygen-15.

Conclusion: Positron-emission tomography with radiopharmaceuticals based on oxygen-15 in contemporaneity is the only one direct validated method of measurement of a number of quantities characterizing the perfusion and functional capacity of the brain. The need to implement a large number of expensive technical measures prevents the wide application of this method.

Key words: *positron emission tomography, oxygen-15, perfusion, brain*

Введение

Обзор посвящен использованию позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с изотопом кислорода-15 (¹⁵O) в неврологической практике. В нем суммирован опыт применения ПЭТ с радиофармпрепаратами (РФП) на основе кислорода-15 в практике зарубежных научных и клинических центров.

Кислород-15 и радиофармпрепараты на его основе представляют большой интерес, так как являются естественным биомаркером экстракции кислорода из крови и потребления его тканями организма, в том числе головным мозгом. ПЭТ представляет не только возможность визуализации томографических срезов, отражающих распределение процессов экстракции и потребления кислорода тканями, но и позволяет ко-

личественно, а не качественно, оценивать регионарную концентрацию радиофармпрепарата в тканях.

Первая часть обзора посвящена основным сведениям о процессах, лежащих в основе физиологии распределения РФП в тканях головного мозга, а также историческим деталям появления, развития и становления ПЭТ, позволившей достаточно полно изучить механизмы такого распределения.

Методология поиска

В данный обзор включены статьи, обзоры, оригинальные исследования, опубликованные с 1960 г. по настоящее время, индексируемые в базах данных MedLine и РИНЦ. Поиск статей осуществлялся с использованием ресурса PubMed по ключевым сло-

вам «positron-emission tomography» (термин MeSH) и «oxygen-15». В поисковых системах РИНЦ и Google Scholar производился поиск русскоязычных статей с использованием ключевых слов « ^{15}O -вода», « ^{15}O -кислород», «позитронно-эмиссионная томография». Дополнительно осуществлялся поиск опубликованных данных исследований по библиографическим ссылкам в найденных статьях.

Таким образом, в исследование было включено 93 работы, из них 87 идентифицировано в базах данных, а 6 — при поиске по библиографическим ссылкам. В первой части работы использованы 35 источников.

Исторический обзор

Изотоп кислорода-15 — радионуклид, получаемый циклотронным способом, с периодом полураспада 2,1 мин, является самым долгоживущим из позитронно-излучающих радиоизотопов кислорода. Этот радионуклид претерпевает распад, испуская позитрон, аннигиляция которого со свободным электроном, находящимся в веществе, приводит к возникновению двух квантов аннигиляционного излучения с энергией 511 кэВ, которые возможно зарегистрировать с использованием двух включенных на совпадения детекторов. Сборки таких детекторов на основе, как правило, сцинтилляционных кристаллов, являются основной детектирующей частью ПЭТ-томографов [1]. Первый ПЭТ-томограф, предложенный в 1975 г., позволял реконструировать распределение концентрации позитронно-излучающих радионуклидов в ряде срезов исследуемых тканей [2].

Наиболее раннее упоминание о применении кислорода-15 для исследования живых существ опубликовано в 1957 г., когда этот радионуклид (в виде газообразного кислорода) был использован для оценки потребления кислорода опухолевыми клетками. В этом исследовании, проведенном еще до внедрения в клиническую практику гамма-камер и ПЭТ-томографов, визуализация распределения радионуклида в тканях достигалась методом авторадии [3].

Первые сообщения о применении кислорода-15 у человека относятся к 1960 г. Так, в работе Dollery и West описывается применение изотопа кислорода-15 в виде газообразного кислорода ($^{15}\text{O}_2$) и меченого углекислого газа (C^{15}O_2) для исследования регионарной экстракции газов в лёгких человека. Применение РФП на основе кислорода-15 и физиология его экстракции из воздуха в кровеносную систему также описаны в работе Dyson et al. [4]. В частности, в ней показано, что кислород-15, вдыхаемый в составе газовой смеси, может быть использован для исследования физиологии лёгких, и, кроме того, обладает большей степенью экстракции из воздуха в кровь,

чем стабильный изотоп кислорода-16. В ряде последующих работ были уточнены характеристики этого радионуклида для исследования функции легких [5–7].

В 1969 г. группа исследователей из Сент-Луиса впервые применила кислород-15 как средство оценки регионарной перфузии и экстракции кислорода в головном мозге человека [8]. Исследование проводилось после однократного вдыхания газовой смеси, содержащей меченый кислород, после чего с помощью включенных на совпадения двух детекторов регистрировалось время прохождения радиоактивного вещества через мозг. Была сформирована математическая модель кинетических параметров кровотока, однако оценить таким методом фракцию экстракции кислорода (OEF, oxygen extraction fraction), количественно характеризующую потребление кислорода тканями, было невозможно. Для уточнения этого параметра мозгового кровообращения в 1970 г. той же группой учёных был разработан метод внутриартериального введения меченных кислородом-15 эритроцитов с последующей регистрацией мозгового кровотока тремя парами детекторов, расположенных над полушариями головного мозга пациента [9]. Новая модель содержала быструю и медленную компоненты. Предполагалось, что после внутриартериального введения меченых эритроцитов фракция кислорода, поглощённая тканями из крови, метаболизируется путём связывания с ионами водорода, возникающими при работе системы цитохрома, и превращается в воду. Медленное вымывание поглощённой тканями и включенной в метаболизм части кислорода (в виде ^{15}O -воды) и создаёт медленную компоненту кинетики РФП, в то время как непоглощённая фракция кислорода, остающаяся в эритроцитах внутри капилляров, покидает головной мозг гораздо быстрее. Это позволяет оценивать фракцию экстракции кислорода в соответствующем положении детектора объёма мозга.

Разработанный Davis et al. метод анализа регионарного мозгового кровотока с использованием меченной кислородом-15 воды позволил при её внутриартериальном введении количественно оценивать скорость мозгового кровотока в единицах мл/г/мин, исходя из времени транзита воды [10]. H_2^{15}O в тканях головного мозга пропорциональна скорости кровотока, причем она быстрее вымывается из тех участков головного мозга, перфузия которых высока [11, 12]. Количественные оценки перфузии, фракции экстракции кислорода и содержания кислорода в крови (на основе серии взятия образцов венозной крови пациента во время исследования) были использованы для оценки величины CMRO_2 (cerebral metabolic rate of oxygen, скорость метаболизма кислорода в го-

ловном мозге) [9]. Исследования, устанавливающие взаимосвязь между объёмным мозговым кровотоком (CBV, cerebral blood volume) и скоростью мозгового кровотока (CBF, cerebral blood flow), были проведены на лабораторных животных [13], а затем перенесены на человека [14].

Несмотря на то, что внутриартериальное введение предоставляло уникальную информацию о скорости утилизации кислорода в тканях, его высокая инвазивность и неэффективность применения не-визуализирующих детекторов серьёзно ограничивали применение этого метода при оценке состояния головного мозга человека. Для дальнейшего развития этой методики была необходима технология, предоставляющая данные о распределении радионуклида в тканях с высоким пространственным разрешением. В то время ведущим визуализационным прибором была камера Ангера (гамма-камера), отличавшаяся низкой чувствительностью к регистрации квантов аннигиляционного излучения и не позволявшая регистрировать динамические процессы. Самым значительным преимуществом внутриартериального введения было то, что $CMRO_2$ можно было измерить путём анализа динамических кривых первого прохождения РФП через головной мозг. Технология вычисления физиологических параметров метаболизма кислорода с использованием другой техники, а именно неинвазивного однократного вдыхания газовой смеси, содержащей меченый кислород, требовала внесения поправок на экстракцию кислорода из воздуха и времени прохождения его по кровеносным сосудам. Применяя математические модели транспорта кислорода-15 к статистически небогатому материалу, исследователи обнаружили, что получавшийся результат подвержен большому влиянию статистического шума. Кроме того, требовалось внесение поправок для учета рециркуляции меченой воды, обуславливающих необходимость отбора проб венозной крови для анализа содержания РФП в течение некоторого времени [15]. Для преодоления этих трудностей был разработан метод, при реализации которого концентрация кислорода в тканях достигала равновесного состояния путём постоянного вдыхания меченого кислорода в составе газовой смеси [16]. С учетом периода полураспада кислорода, равного 2,1 мин, стабильное состояние достигалось через 8–9 мин, когда наступало динамическое равновесие между процессами доставки кислорода в головной мозг, его экстракцией, образованием меченой воды и вымыванием её из головного мозга. Преимуществом такого вида записи является возможность получения достаточного сигнала для формирования картины распределения радиоактивного изотопа кислорода в тканях голов-

ного мозга даже с использованием не-визуализирующих устройств [17, 18].

Такой же метод пригоден и для анализа распределения радионуклида в зависимости от степени использования кислорода тканями. Как его развитие был предложен метод оценки перфузионно-опосредованного распределения радиоиндикатора в тканях с использованием меченого кислородом углекислого газа. Математические модели для анализа результатов измерений этими методами опубликованы в 1976 г. [16]. Предложенный метод значительно упрощал количественную оценку CBF, CBV, OEF и $CMRO_2$, а его применимость была продемонстрирована в исследованиях на приматах. Это, в конечном итоге, привело к разработке планарной позитронной камеры [19], использованной для визуализации метаболических процессов в головном мозге человека [16].

Одним из ключевых патофизиологических явлений, представляющем интерес для исследователя функциональной активности головного мозга, является несовпадение между перфузией головного мозга и его физиологической функцией. Превосходство перфузии над функциональной активностью нейронов, называемое синдромом избыточной перфузии (luxury perfusion syndrome) и характерное для ряда заболеваний центральной нервной системы, впервые введено N.A. Lassen [20]. Существует и обратное явление, называемое синдромом обедненной перфузии (misery perfusion), при котором потребление кислорода тканью повышено на фоне значительно сниженной или даже отсутствующей перфузии [21].

Использование планарной гамма-камеры для качественного исследования несовпадений между перфузией и функциональными потребностями головного мозга проводилось при целом ряде заболеваний [23]. Наличие такого несовпадения было показано при инсульте [24, 25] и опухолях головного мозга [26], а совпадение дефектов перфузии и функциональных потребностей головного мозга — при поражении ЦНС системной красной волчанкой [27] и при болезни Паркинсона [28].

Объёмная визуализация распределения активности радиофармпрепарата в головном мозге стала возможной после изобретения технологии позитронно-эмиссионной томографии в 1975 г. [2]. Внедрение этого метода позволило напрямую количественно оценивать регионарные показатели фракции экстракции кислорода, утилизации кислорода тканями головного мозга и скорость мозгового кровотока.

ПЭТ в равновесном состоянии транспорта ^{15}O активно использовалась во второй половине 1970-х и в начале 1980-х гг. разными группами исследователей с целью количественной оценки утилизации кисло-

рода, его экстракции из крови и перфузии головного мозга. Дальнейшая валидация метода была произведена в доклинических экспериментах на лабораторных животных, в том числе на собаках в исследовании Rhodes et al. [29] и на приматах Baron et al. [30] и Steinling et al. [31].

Основные методики ПЭТ с радиофармпрепаратами на основе кислорода-15

Проведение ПЭТ с РФП на основе кислорода-15, как правило, связано с научными исследованиями, поэтому технологии проведения томографии обычно подбираются таким образом, чтобы наилучшим образом решить конкретную научную задачу.

В литературе в качестве рекомендуемого приведен следующий протокол. При исследованиях с использованием H_2^{15}O , для каждого из 8 последовательных сканирований, проводимых с 20-минутным интервалом, 550–750 МБк РФП вводится через автоматический инжектор в виде болюса. Одновременно с этим в течение 4 мин проводится отбор проб артериальной крови пациента со скоростью 6 мл/мин и регистрацией ПЭТ в виде 23 кадров (10 кадров по

3 с, 3 кадра по 10 с, 4 кадра по 15 с, 6 кадров по 20 с). Полученные данные оцениваются при помощи многокамерной модели с использованием кривой, полученной при заборе артериальной крови, в качестве входной функции для модели [32].

При исследованиях с использованием меченых газообразных агентов, $^{15}\text{O}_2$ и C^{15}O_2 , РФП в виде газа подаётся потоком 370 МБк/мин со скоростью 80 мл/мин и 185 МБк/мин со скоростью 60 мл/мин, соответственно. Подача газа осуществляется вместе с потоком воздушной смеси со скоростью 200 мл/мин через пластиковую дыхательную маску. Равновесие считается достигнутым через 12 мин, после чего следует ПЭТ-сканирование до набора 1,5–2,5 млн истинных совпадений при сканировании с меченым кислородом и 2–4 млн совпадений при сканировании с меченым углекислым газом [32].

Лучевая нагрузка при проведении таких исследований составляет 0,0011 мЗв/МБк для меченой воды [33], а также 3 мЗв для меченого кислорода, 4 мЗв для меченого углекислого газа, 3,2 мЗв для меченого угарного газа (для газов доза рассчитана исходя из предположения, что исследование проведено в течение часа, при этом газ подаётся с активностью 37 МБк в литре воздуха) [34].

Динамическая ПЭТ

С развитием технологий создания ПЭТ-сканеров появилась возможность производить сбор информации из нескольких параллельных срезов по всему объему головного мозга. В 1984 г. группой учёных из Сент-Луиса, одного из ведущих ПЭТ-центров в области исследований головного мозга, был разработан метод, реализуемый путем вдыхания $^{15}\text{O}_2$ и последующей инъекции воды, меченой кислородом-15 [12]. Показания динамической ПЭТ с РФП на основе кислорода-15 оказались стабильны при исследовании в схожих условиях в другой день [35].

Тем не менее, динамические модели ПЭТ оказались более подвержены ошибкам, особенно в областях со сниженным кровотоком при инсульте [15].

Выводы

Изотоп кислорода-15 по настоящее время остаётся одним из ведущих биомаркеров для изучения утилизации кислорода тканями, вне зависимости от конкретного заболевания. Метод ПЭТ с кислородом-15 и радиофармпрепаратами на его основе рассматривается как золотой стандарт для исследования регионального мозгового кровотока, экстракции кислорода тканями и скорости его метаболизма, на основании которого производится калибровка других методов.

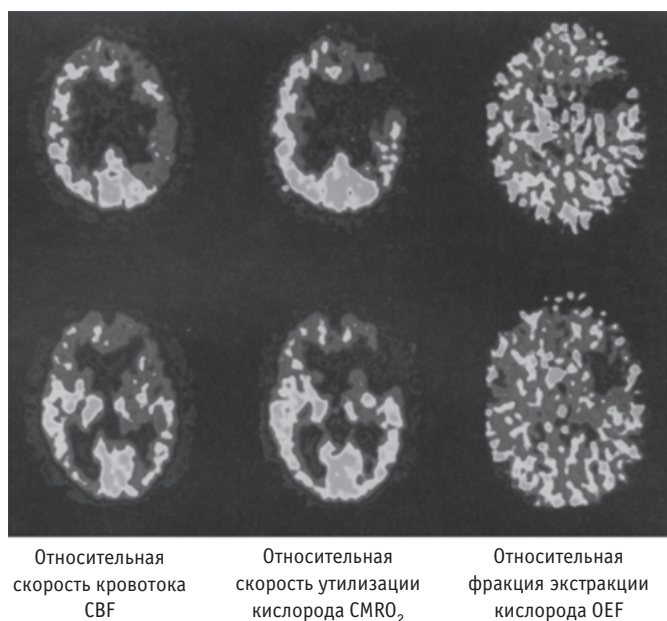


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография. Переметрические изображения в терминах рассчитанных параметров скорости мозгового кровотока, скорости утилизации кислорода и относительной фракции экстракции кислорода на основе двух ПЭТ-томограмм с ^{15}O -углекислым газом и ингаляционным применением $^{15}\text{O}_2$. Изображения демонстрируют сохранную скорость мозгового кровотока в левом полушарии при снижении скорости утилизации кислорода и, соответственно, сниженной фракцией экстракции кислорода (синдром избыточной перфузии). Изображение взято из [22]

Развитие метода позволило уточнить многие важные аспекты патофизиологии заболеваний головного мозга, в том числе ишемического характера, описать и документально зафиксировать существование некоторых особенностей перфузии головного мозга.

Стоит отметить также ограничения применения этого метода. В первую очередь, короткий период полураспада кислорода-15 позволяет использовать его только вблизи центров, обладающих специальным циклотроном для наработки этого радионуклида, что, в свою очередь, ведёт к увеличению материальных затрат на создание и поддержание работы такого центра. Этим обусловлено небольшое количество мировых центров, активно использующих и исследующих эту высокую радиологическую технологию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Saha G.B.* Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations. // In: "Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations". 2010, P. 97–116.
2. *Ter-Pogossian M.M., Phelps M.E., Hoffman E.J. et al.* A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). // *Radiology*, 1975, **114**, No. 1, P. 89–98.
3. *Ter-Pogossian M.M., Powers W.E.* The use of radioactive oxygen-15 in the determination of oxygen content in malignant neoplasms // *Radioisotopes in Scientific Research*. Vol 3: Proc. 1st UNESCO Internat. Conf. Paris: Pergamon, 1957, P. 625.
4. *Dyson N.A., Sinclair J.D., West J.B.* A comparison of the uptakes of oxygen-15 and oxygen-16 in the lung. // *J. Physiol.*, 1960, **152**, P. 325–336.
5. *Ter-Pogossian M., Spratt J.S., Rudman S. et al.* Radioactive oxygen-15 in study of kinetics of oxygen of respiration. // *Amer. J. Physiol.*, 1961, **201**, P. 582–586.
6. *Spratt J.S., Ter-Pogossian M., Rudman S. et al.* Radioactive oxygen-15 in the tracer study of oxygen transport. // *Surg. Forum*, 1961, **12**, P. 7–9.
7. *Asakura T., Yoshikawa H., Iio M. et al.* Comparison of the affinity of oxygen-15 and oxygen 16 to hemoglobin. // *J. Appl. Physiol.*, 1966, **21**, No. 3, P. 1091–1093.
8. *Ter-Pogossian M.M., Taveras J.M., Davis D.O.* A study of regional cerebral oxygen supply and utilization by means of radioactive oxygen-15. // *Recent Advances in the Study of Circulation*. Ed. *Taveras J.M., Fischgold H., Dilenge D.* – Springfield: Charles C. Thomas, 1969, P. 156–174.
9. *Ter-Pogossian M.M., Eichling J.O., Davis D.O. et al.* The measure *in vivo* of regional cerebral oxygen utilization by means of oxyhemoglobin labeled with radioactive oxygen-15. // *J. Clin. Invest.*, 1970, **49**, No. 2, P. 381–391.
10. *Davis D.O., Ter-Pogossian M.P., Dichling J.O. et al.* The determination of regional cerebral blood flow by means of water labelled with radioactive oxygen-15. // *Trans. Amer. Neurol. Assoc.*, 1969, **94**, P. 244–245.
11. *Raichle M.E., Martin W.R., Herscovitch P. et al.* Brain blood flow measured with intravenous $H_2(^{15}O)$. II. Implementation and validation. // *J. Nucl. Med.*, 1983, **24**, No. 9, P. 790–798.
12. *Mintun M.A., Raichle M.E., Martin W.R. et al.* Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. // *J. Nucl. Med.*, 1984, **25**, No. 2, P. 177–187.
13. *Eichling J.O., Raichle M.E., Grubb R.L. et al.* *In vivo* determination of cerebral blood volume with radioactive oxygen-15 in the monkey. // *Circ. Res.*, 1975, **37**, No. 6, P. 707–714.
14. *Raichle M.E., Grubb R.L.J., Eichling J.O. et al.* Measurement of brain oxygen utilization with radioactive oxygen-15: experimental verification. // *J. Appl. Physiol.*, 1976, **40**, No. 4, P. 638–640.
15. *Baron J.-C., Jones T.* Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: Historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience. // *Neuroimage*, 2012, **61**, No. 2, P. 492–504.
16. *Jones T., Chesler D.A., Ter-Pogossian M.M.* The continuous inhalation of oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man. // *Brit. J. Radiol.*, 1976, **49**, No. 580, P. 339–343.
17. *Baron J.C., Comar D., Bousser M.G. et al.* Tomographic study in humans of blood flow and oxygen consumption of the brain by continuous inhalation of oxygen-15. Preliminary findings in cerebral ischemic accidents. // *Rev. Neurol.*, 1978, **134**, No. 10, P. 545–556.
18. *Lenzi G.L., Jones T., McKenzie C.G. et al.* Study of regional cerebral metabolism and blood flow relationships in man using the method of continuously inhaling oxygen-15 and oxygen-15 labelled carbon dioxide. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1978, **41**, No. 1, P. 1–10.
19. *Burnham C.A., Brownell G.L.* A multi-crystal positron camera. // *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 1972, **19**, No. 3, P. 201–205.
20. *Lassen N.A.* The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. // *Lancet* (London, England), 1966, No. 7473, P. 1113–1115.
21. *Baron J.C., Bousser M.G., Rey A. et al.* Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ^{15}O positron emission tomography. // *Stroke*, 1981, **12**, No. 4, P. 454–459.
22. *Cho I.-H., Hayashida K., Kume N. et al.* Visualization of pressure-dependent luxury perfusion in a patient with subacute cerebral infarction. // *Ann. Nucl. Med.*, 1998, **12**, No. 4, P. 217–220.

23. Lenzi G.L., Jones T., McKenzie C.G. et al. Study of regional cerebral metabolism and blood flow relationships in man using the method of continuously inhaling oxygen-15 and oxygen-15 labelled carbon dioxide. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1978, **41**, No. 1, P. 1–10.
24. Lenzi G.L., Jones T., McKenzie C.G. et al. Non-invasive regional study of chronic cerebrovascular disorders using the oxygen-15 inhalation technique. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1978, **41**, No. 1, P. 11–17.
25. Ackerman R.H., Correia J.A., Alpert N.M. et al. Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen-15. Initial results of clinicophysiology correlations. // Arch. Neurol., 1981, **38**, No. 9, P. 537–543.
26. McKenzie C.G., Lenzi G.L., Jones T. et al. Radioactive oxygen ^{15}O studies in cerebral neoplasms. // J. R. Soc. Med., 1978, **71**, No. 6, P. 417–425.
27. Pinching A.J., Travers R.L., Hughes G.R. Oxygen-15 brain scanning for detection of cerebral involvement in systemic lupus erythematosus. // Lancet, 1978, No. 8070, P. 898–900.
28. Lenzi G.L., Jones T., Reid J.L. et al. Regional impairment of cerebral oxidative metabolism in Parkinson's disease. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1979, **42**, No. 1, P. 59–62.
29. Rhodes C.G., Lenzi G.L., Frackowiak R.S.J. Measurement of CBF and CMRO_2 using the continuous inhalation of C^{15}O_2 and $^{15}\text{O}_2$. Experiment validation using CO_2 reactivity in the anaesthetised dog. // J. Neurol. Sci., 1981, **50**, No. 3, P. 381–389.
30. Baron J., Steinling M., Tanaka T. Quantitative measurement of CBF, oxygen extraction fraction (OEF) and CMRO_2 with the ^{15}O continuous inhalation technique and positron. // J. Cereb. Blood Flow Metab., 1981.
31. Steinling M., Baron J.C., Maziere B. et al. Tomographic measurement of cerebral blood flow by the ^{68}Ga -labelled-microsphere and continuous- C^{15}O_2 -inhalation methods. // Eur. J. Nucl. Med., 1985, **11**, No. 1, P. 29–32.
32. Kim E.E., Wong F.C.L. Protocol for PET Using ^{15}O water or gases and ^{11}C methionine. // Clinical PET and PET/CT. Ed. Kim E.E., Lee M.-C., Inoue T. et al. – New York, NY: Springer New York, 2013, P. 398.
33. Icrp. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. // Ann. ICRP, 2008, **38**, No. 1–2, P. 1–197.
34. Bigler R.E., Sgouros G. Biological analysis and dosimetry for ^{15}O -labeled O_2 , CO_2 , and CO gases administered continuously by inhalation. // J. Nucl. Med., 1983, **24**, No. 5, P. 431–437.
35. Bremner J.P., van Berckel B.N.M., Persoon S. et al. Day-to-Day test–retest variability of CBF, CMRO_2 , and OEF Measurements Using Dynamic ^{15}O PET Studies. // Mol. Imaging Biol., 2010, **13**, No. 4, P. 759–768.

Поступила: 05.210.2015

Принята к публикации: 28.10.2015

В.А. Лисин^{1,2}

О НЕКОТОРЫХ ПОДХОДАХ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОНЯТИЯ «РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНТЕРВАЛ» В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

V.A. Lisin^{1,2}

Some Approaches to the Definition of the Concept of “Radiotherapy Interval” in Radiation Therapy for Cancer

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: проанализировать существующие подходы к определению понятия «радиотерапевтический интервал» (РТИ) и рассмотреть возможность более точного количественного определения этого понятия.

Материал и методы: Новый подход к оценке радиотерапевтического интервала рассмотрен на примере облучения поверхностных опухолей рентгеновским излучением и пучком быстрых моноэнергетических электронов. Изучены особенности дозовых распределений, характерных для рентгеновского излучения и для пучка быстрых моноэнергетических электронов, формируемых при облучении поверхностных злокачественных новообразований. На этой основе расчетным методом определены зависимости радиотерапевтического интервала от размера опухоли для рентгеновского излучения и пучка быстрых моноэнергетических электронов. Алгоритм расчета соответствовал новому определению понятия «Радиотерапевтический интервал».

Результаты: Предложен новый подход к определению понятия «радиотерапевтический интервал», который снимает с этого понятия неопределенности и противоречия, присущие прежнему определению.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиотерапевтический интервал, рентгеновское излучение, быстрые электроны, распределение дозы

Purpose: To analyze the existing approaches to the definition of radiotherapy interval and to consider a more precise quantification of this concept.

Material and methods: Superficial tumors treated with X-rays and fast monoenergetic electrons were used as an example of estimation of a new approach to radiotherapy interval. The characteristics of the dose distributions for X-rays and fast monoenergetic electron beams generated by irradiating the superficial tumors were studied. Dependence of the radiotherapy interval on tumor size for X-rays and fast monoenergetic electron beam was determined by the calculation method. The algorithm for calculation corresponded to the new definition of radiotherapy interval.

Results: A new approach to the definition of radiotherapy interval removes uncertainty and contradictions that existed in the previous definition.

Key words: radiation therapy, radiotherapy interval, X-ray irradiation, fast electrons, dose distribution

Введение

Понятие «радиотерапевтический интервал» (РТИ) является одним из важных в лучевой терапии злокачественных новообразований. В работе [1] ему дано следующее определение, цитата: «Разницу в радиочувствительности злокачественной опухоли и окружающих ее тканей определяют как терапевтический интервал радиочувствительности. Чем больше радиотерапевтический интервал, тем легче добиться разрушения элементов опухоли при сохранении жизнеспособности окружающих тканей, то есть выполнить основную задачу лучевой терапии».

При внимательном анализе приведенной цитаты с позиций сегодняшнего дня в ней можно обнаружить некоторую неопределенность.

Неопределенность понятия РТИ

Лучевая терапия — это физический метод лечения, который можно охарактеризовать конкретными физическими и математическими величинами: однократной и суммарной дозой, числом сеансов терапии, временным интервалом между сеансами. Все перечисленные величины можно выразить конкретными численными значениями, что соответствует лучевой терапии как физическому методу лечения. Возникает вопрос: как определить численное значение РТИ и можно ли вообще это сделать, руководствуясь приведенным выше определением обсуждаемого понятия? Для ответа на поставленный вопрос, согласно приведенному определению, для нахождения РТИ необходимо найти разницу между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани.

¹ НИИ онкологии СО РАМН, Томск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

¹ Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

На рекомендованном пути возникают методические трудности, связанные с пониманием того, что же такое «радиочувствительность».

Не повторяя подробное обсуждение сложного и неоднозначного понятия «радиочувствительность», которое дано в [2], приведем некоторые, известные в литературе способы ее количественной оценки. Например, в [2] считается возможным радиочувствительность оценивать следующими способами:

- 1) «...вполне приемлемым является в качестве ее меры использовать величину, обратную отношению доз ионизирующего излучения, вызывающих количественно равные специфические эффекты (одного типа) в сравниваемых системах»;
- 2) «наиболее часто для оценки радиочувствительности используют так называемую величину LD_{50} , характеризующую дозу облучения, вызывающую 50 %-ную гибель биообъектов»;
- 3) радиочувствительность клеток может быть оценена совокупностью трех известных радиобиологических параметров D_q , D_0 и n , связанных соотношением: $D_q = D_0 \times \ln(n)$.

Названные величины являются параметрами одноклеточной многомишеневой модели, которая описывается выражением:

$$S = S_0 [1 - (1 - e^{-d/D_0})^n] \quad (1)$$

где S_0 и S – число клеток до и после облучения дозой d .

Многомишеневую модель применяют для количественной оценки лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров [3], для решения задач по фракционированию дозы в гамма- и нейтронной терапии [4, 5].

В последние годы все популярнее становится линейно-квадратичная модель (ЛКМ), в основе которой лежит теория дуального действия излучений Келлера – Росси [6]:

$$S = S_0 \exp[-(\alpha d + \beta d^2)], \quad (2)$$

где α и β – параметры модели, причем параметр α определяет долю летальных повреждений в клетках и выражается в Gr^{-1} , а параметр β определяет долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеет размерность Gr^{-2} . По сути, параметры α и β в совокупности определяют характер кривой выживаемости, соответствующей формуле (2), и, следовательно, радиочувствительность облучаемых клеток.

ЛКМ играет важную роль не только в описании микродозиметрических особенностей взаимодействия радиации с облучаемой средой [6], но используется и для практического планирования режимов лучевой терапии [7, 8].

Из приведенной информации следует, что радиочувствительность может быть выражена: безразмер-

ной величиной (п. 1); значением дозы (п. 2); совокупностью безразмерных и размерных параметров (п. 3).

Неоднозначность в трактовке понятия «радиочувствительность» автоматически делает неоднозначным вышеприведенное определение РТИ и не позволяет даже теоретически провести его количественную оценку.

Тем не менее, в литературе достаточно часто употребляют понятие «терапевтический интервал». Приведем пример из [9]: «Комбинация ИОЛТ (интраоперационной лучевой терапии) и фракционированной лучевой терапии также имеет потенциальные возможности увеличить терапевтический интервал за счет следующих факторов: во-первых, уменьшения объема облучаемой мишени при ее визуализации в процессе оперативного вмешательства; во-вторых, исключения дозолимитирующих структур за счет хирургической мобилизации, экранирования, а также использования адекватной энергии пучка ускоренных электронов». В данной цитате не уточняется, какой смысл вкладывает автор в понятие «терапевтический интервал», однако при чтении приведенной цитаты нетрудно понять, что ни один из названных приемов расширения терапевтического интервала не связан с изменением соотношения между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани, то есть не основан на определении понятия РТИ из [1]. Это лишний раз подтверждает необходимость внести большую определенность в это понятие.

Противоречие в определении понятия РТИ

В некоторых работах, например в [10], несколько модифицированное определение РТИ из [1] соотносят с графическим представлением этой величины, цитата: «Разницу в радиочувствительности злокачественной опухоли и окружающей ее ткани определяют как терапевтический интервал радиочувствительности или радиотерапевтический интервал». Там же приведена графическая иллюстрация данного определения, которую воспроизводим на рис. 1.

Из сравнения словесного определения и графического пояснения на рис. 1 следует очевидное противоречие: на словах РТИ определяется как «разница в радиочувствительности» опухоли и нормальной ткани, а на рисунке РТИ обозначен как разность доз, которая может быть совершенно не связана с радиочувствительностью опухоли и ткани. Зависимости рис. 1 могут быть получены, например, в случае, когда радиочувствительности опухоли и нормальной ткани близки, а объем опухоли незначителен, что и обеспечит эффективный контроль над опухолью. Кроме того, понятие «радиотерапевтический интервал», безусловно, шире понятия «терапевтический интервал радиочувствительности». Определения же

в [1, 10] ставят знак равенства между понятием «терапевтический интервал радиочувствительности» и понятием «радиотерапевтический интервал». При подобном подходе пути повышения эффективности лучевой терапии как бы сводятся только к одному способу: повышению радиочувствительности опухоли по отношению к нормальной ткани. История развития и совершенствования лучевой терапии говорит о том, что коррекция соотношения радиочувствительности опухоли и нормальной ткани является далеко не единственной, а на сегодняшний день и не самой распространенной возможностью повышения эффективности лучевой терапии, что подтверждает и приведенная выше цитата из [9].

Наиболее очевидным способом противоречие в определении РТИ проявляется при сравнении определения из [10] по рис. 1 с определением из [11], где определение РТИ проиллюстрировано рисунком 21.16, который воспроизведен здесь на рис. 2. Сравнение рис. 1 и 2 показывает, что на первом из них РТИ определен как разность доз при одинаковом эффекте, в то время как на рисунке из [11] РТИ определен как разность эффектов при одинаковой дозе. Очевидно, что наличие таких взаимоисключающих определений ставит исследователей перед необходимостью поиска более точного и согласованного определения понятия «радиотерапевтический интервал».

Рассмотрев возможные способы количественной оценки РТИ как физического параметра в лучевой терапии, мы остановили в данном случае выбор на варианте, при котором для РТИ можно дать следующее определение:

РТИ равен разности между предельно допустимой дозой для органа, являющегося критическим при конкретном способе облучения, и дозой, создаваемой в нем при достижении в опухоли дозы, необходимой для ее полного уничтожения.

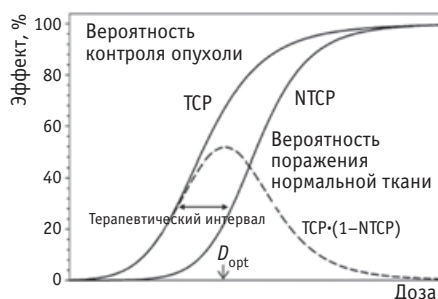


Рис. 1. Иллюстрация к определению понятия «Радиотерапевтический интервал» из [10]

Оценка РТИ при лучевой терапии поверхностных новообразований

Применение рентгеновского излучения. Рассмотрим для начала простейший пример, в котором проводят облучение поверхностной опухоли на рентгеновском аппарате с верхней граничной энергией в спектре излучения, равной 100 кэВ. Согласно [12], терапия рентгеновским излучением с такой энергией может быть применена для опухолевых процессов, распространяющихся на глубину до 2 см. В соответствии с техническими характеристиками аппарата, опухоль облучают при помощи коллиматора размером 50 мм в диаметре, причем максимальная суммарная доза на коже, по рекомендациям [12], при пересчете на стандартный (конвенциональный) курс лучевой терапии не должна превышать 60 Гр. Учитывая, что поле облучения должно захватывать 1–2 см здоровой ткани от края опухоли, примем, что форма опухоли на поверхности тела близка к кругу и ее диаметр равен 30 мм. Примем также, что минимальная глубина распространения процесса составляет 2 мм, а максимальная — 20 мм. Расчет числа выживших клеток опухоли осуществлен с использованием линейно-квадратичной модели (2) по уравнению:

$$S = S_0 \exp[\phi T - N(\alpha d + \beta d^2)], \quad (3)$$

где N и T — число сеансов и продолжительность курса терапии; ϕ — параметр роста опухоли, характеризующий размножение опухолевых клеток между сеансами терапии, который в данном случае, согласно [5, 13], принят равным $\sim 0,04 \text{ сут}^{-1}$.

ЛКМ широко используют для планирования лучевой терапии, и в работе [7] приведены отношения α/β для различных типов опухолей и нормальных тканей, значения которых находятся в пределах: $0,4 \text{ Гр} < \alpha/\beta < 16 \text{ Гр}$. Поскольку здесь в качестве примера рассматривается злокачественное образование кожи, то, в соответствии с рекомендациями [7], принято $\alpha/\beta = 9 \text{ Гр}$. При таком отношении α/β значения

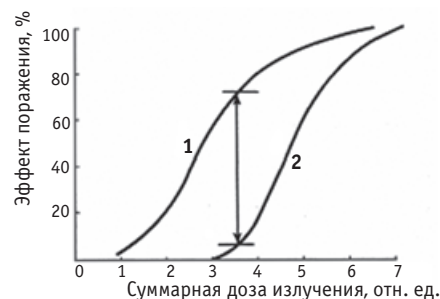


Рис. 2. Иллюстрация к определению понятия «Радиотерапевтический интервал» из [11]

параметров выбраны следующими: $\alpha = 0,54 \text{ Гр}^{-1}$, $\beta = 0,06 \text{ Гр}^{-2}$.

Расчет числа выживших клеток опухоли проведен с учетом ее объема и того, что в опухоли диаметром 1 см содержится $\sim 10^9$ клеток [14], а также с учетом закономерности распределения дозы рентгеновского излучения в тканеэквивалентной среде [12], которая приведена на рис. 3.

В качестве критерия излечения локального злокачественного процесса принято условие достижения $S < 1$, которое используется и в других математических моделях [15].

Режимы облучения при любой глубине распространения опухоли выбраны таким образом, чтобы доза в поверхностном слое толщиной 2 мм была равна 2 Гр. Гибель всех клеток опухоли в случаях ее распространения на большие глубины достигается путем выбора соответствующего числа сеансов терапии. Для определения числа сеансов терапии, необходимого для уничтожения опухоли при распространении ее на большие глубины, найдены абсолютные значения однократных доз на соответствующих глубинах при поверхностной дозе в 2 Гр. Изложенный подход позволил определить значения суммарных доз на коже, создаваемых при уничтожении всех клеток опухоли, в зависимости от глубины распространения опухолевого процесса. Результаты расчета приведены на рис. 4.

Из графика следует, что предельнодопустимое значение суммарной дозы на коже достигается при распространении опухоли на глубину ~ 10 мм. Полученная информация позволяет, в соответствии с предлагаемым определением, найти зависимость РТИ от глубины по соотношению:

$$\text{РТИ} = D_{np} - D_k(x), \quad (4)$$

где D_{np} — предельно допустимая доза на коже; $D_k(x)$ — доза, создаваемая на коже при полном уничтожении опухоли, распространяющейся до глубины x .

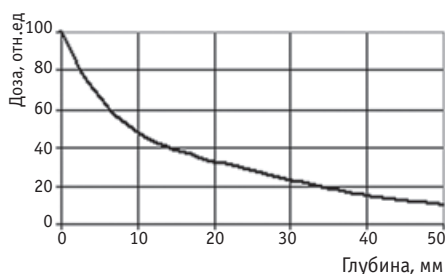


Рис. 3. Распределение дозы рентгеновского излучения с верхней границей энергии 100 кэВ в тканеэквивалентной среде из [12]

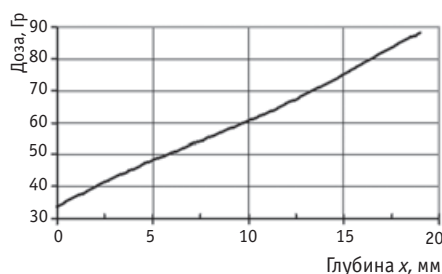


Рис. 4. Зависимость дозы в поверхностном слое кожи от глубины распространения опухолевого процесса

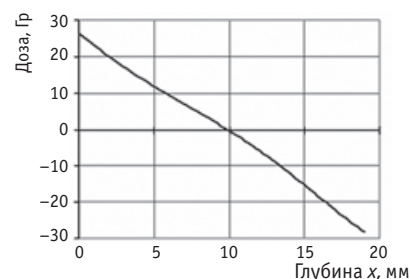


Рис. 5. Зависимость РТИ для рентгеновского излучения от глубины распространения опухолевого процесса

Результаты расчета по (4) представлены на рис. 5. Как видно по графику, значения РТИ могут приобретать положительные и отрицательные значения. Если опухолевый процесс распространяется до глубины $x < 10$ мм, $\text{РТИ} > 0$. Это означает, что при облучении опухоли, распространяющейся до глубины 10 мм, рентгеновским излучением с верхней границей энергии фотонов 100 кэВ могут быть уничтожены все клетки опухоли без превышения толерантной дозы для кожи в 60 Гр. При распространении опухоли на глубины $x > 10$ мм $\text{РТИ} < 0$, и уничтожение всех ее клеток возможно только при превышении предельно допустимого значения дозы на коже.

Распределение выживших клеток опухоли по глубине, рассчитанное по (3), показано на рис. 6. По графику видно, что в слоях опухоли, расположенных до глубины ~ 10 мм гибнут все клетки, в то время как в более глубоких слоях число выживших клеток с ростом глубины нарастает.

Из полученной информации о значениях РТИ следует, что применение рентгенотерапевтического аппарата для лечения пациентов с опухолевым процессом, который характеризуется указанными выше характеристиками, может привести к успеху только в случае, если процесс распространяется на глубины $x \leq 10$ мм, при которых обеспечивается $\text{РТИ} \geq 0$. Следовательно, необходимо выбрать источник излучения, обеспечивающий $\text{РТИ} > 0$ при распространении опухолевого процесса до 20 мм.

Применение пучка быстрых моноэнергетических электронов. Известно, что для лечения пациентов с поверхностными новообразованиями наиболее эффективным является пучок быстрых моноэнергетических электронов. Конечный пробег этих частиц и высокий градиент дозы на второй половине пути электронов в среде обеспечивают щажение здоровых тканей, находящихся за опухолью. Одним из типов источников, позволяющих получить пучок быстрых моноэнергетических электронов, является бетатрон,

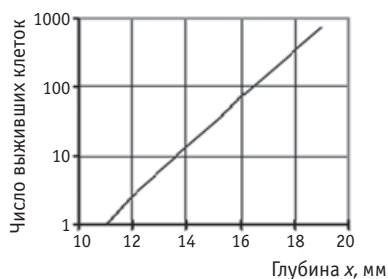


Рис. 6. Число выживших клеток, выживших в слое опухоли толщиной 2 мм, находящемся на глубине x

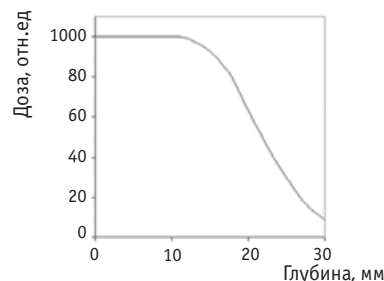


Рис. 7. Распределение поглощенной дозы электронов по глубине облучаемой ткани

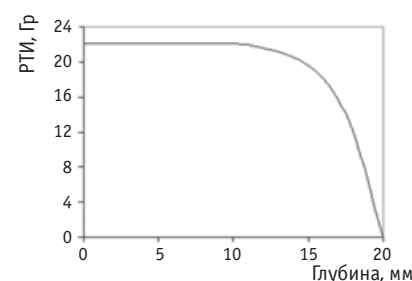


Рис. 8. Зависимость РТИ для различной глубины распространения опухолевого процесса при облучении опухоли пучком быстрых моноэнергетических электронов

который в малогабаритном исполнении успешно применялся [16] и применяется для лечения пациентов с поверхностными злокачественными новообразованиями. Одно из преимуществ бетатрона как источника электронов, по сравнению с линейным ускорителем, заключается в возможности плавной регулировки энергии ускоренных частиц.

При анализе рис. 4 и рис. 6 найдено, что при $n = 30$ и при РОД = 2 Гр на поверхности кожи для полной ликвидации опухолевого процесса, распространяющегося до глубины 20 мм, РОД на глубине $x = 20$ мм должна быть равна $\sim 1,26$ Гр. Из этого условия определено значения экстраполированного пробега моноэнергетических электронов, а затем и соответствующая ему энергия электронного пучка. При этом для определения энергии электронов применено эмпирическое соотношение, рекомендованное в [17]:

$$E_0 = 0,22 + 0,198 \times R_g + 2,5 \times 10^{-5} R_g^2. \quad (5)$$

Здесь E_0 — начальная энергия электронов, МэВ; R_g — экстраполированный пробег электронов с энергией E_0 , мм.

Расчет по (5) при указанных выше условиях показал, что начальная энергия электронов в пучке для достижения поставленной цели должна быть равна ~ 6 МэВ.

Для лечения поверхностных новообразований электронным пучком применяют специальные способы формирования распределений дозы по облучаемой глубине. Один из них состоит в создании равномерного распределения дозы на входе в облучаемую ткань. Такое распределение дозы при энергии электронов 6 МэВ приведено на рис. 7, и его можно сформировать с помощью устройства, предложенного в [18].

В соответствии с определением РТИ и с учетом распределения дозы, приведенного на рис. 7, получена зависимость РТИ для различной глубины распро-

странения опухолевого процесса при облучении опухоли электронным пучком с $E_0 = 6$ МэВ. Результаты расчета приведены на графике рис. 8.

По графику рис. 8 видно, что, в отличие от рис. 4, РТИ > 0 для любой степени распространенности опухолевого процесса, вплоть до $x = 20$ мм. То есть применение пучка быстрых моноэнергетических электронов позволяет существенно расширить РТИ и тем самым обеспечить полное уничтожение опухолевых клеток в заданных пределах. Подчеркнем, что расширение РТИ происходит не за счет изменения радиочувствительности опухоли относительно радиочувствительности нормальной ткани, а за счет выбора источника излучения, обеспечивающего адекватное распределение поглощенной дозы.

Безусловно, существуют и другие способы расширения РТИ, в том числе и за счет модификации радиочувствительности нормальной ткани или опухоли. Однако в данной статье мы не ставим цель рассмотреть все возможные варианты расширения РТИ и ограничимся приведенным примером.

Заключение

Таким образом, из предлагаемого определения и проведенных расчетов следует, что РТИ, по сути, это резерв, «запас» толерантности в терминах дозы, который остается в критическом органе или ткани после подведения к опухоли дозы, приводящей к ее уничтожению. Такой подход снимает с понятия РТИ неопределенности и противоречия, указанные в начале статьи, по крайней мере, в теоретическом плане. Что касается практического применения предлагаемого определения РТИ, то может возникнуть вопрос: как на сегодняшнем этапе развития ЛТ определять дозу, необходимую для полного уничтожения опухоли и соответствующую ей дозу в критическом органе, входящую в соотношение (4)? Здесь возможны два подхода. Во-первых, значение РТИ на практике всегда можно оценить по результату проведенной лучевой

терапии. Накопленную информацию в дальнейшем возможно использовать и для прогнозирования результатов планируемых курсов терапии. Во-вторых, непрекращающиеся исследования радиобиологических свойств различных злокачественных новообразований дают основание надеяться, что эти свойства в будущем станут понятны настолько, что позволят оценивать дозу, необходимую для уничтожения опухоли, еще на этапе планирования лучевой терапии.

Автор отдает себе отчет в том, что предлагаемая статья носит дискуссионный характер. Однако автор попытался не одномоментно решить проблему, а, по крайней мере, обозначить ее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М.* Медицинская радиология. — М.: Медицина, 1979, 390 с.
2. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 1984, 375 с.
3. *Лисин В.А., Мусабаева Л.И.* Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров. // Мед. радиология, 1983, **28**, № 12, С. 30–34.
4. *Лисин В.А.* Теоретическая оценка эффективности фракционированного облучения злокачественных опухолей быстрыми нейтронами. // Мед. радиология, 1986, **31**, № 10, С. 13–18.
5. *Лисин В.А.* Способ оптимизации фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных опухолей в рамках концепции Эллиса. // Мед. радиология, 1984, **29**, № 12, С. 83–87.
6. *Иванов В.И., Лыцов В.Н.* Основы микродозиметрии. — М.: Атомиздат, 1979, 190 с.
7. *Павлов А.С., Фадеева М. А., Карякина Н. Ф. и соавт.* Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. — М., 2005, 67 с.
8. *Лисин В.А.* Оценка предельнодопустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии. // Мед. физика, 2006, № 4, С. 18–23.
9. *Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R.* Интраоперационная лучевая терапия: обоснование метода, технические аспекты, результаты клинического применения. // Онкохирургия, 2010, **2**, № 3, С. 73–82.
10. *Фотина И.Е.* Дистанционная радиотерапия. — Томск: изд-во Томского политех. ун-та, 2010, 103 с.
11. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 2004, 510 с.
12. *Подляшук Е.Л., Устинова В.Ф., Фролова А.В.* Лучевая терапия на короткодистанционном аппарате. Метод. рекомендации. — М., 1986, 16 с.
13. *Эммануэль Н.М., Кавецкий Р.Е., Тарусов Б.Н., Сидорик Е.П.* Биофизика рака. — Киев, 1976, 293 с.
14. *Холин В.В.* Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. — Л., 1979, 223 с.
15. *Иванов В.К.* Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. — М.: Энергоиздат, 1986, 145 с.
16. *Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Полищук П.Ф., Чахлов В.Л.* Малогабаритный бетатрон для электронной терапии поверхностных опухолей и его апробация. // Мед. радиология, 1987, **32**, № 12, С. 43–47.
17. Ускорители электронов для лучевой терапии. Государственный стандарт Союза ССР, ГОСТ 4.490-89. Государственный Комитет СССР по стандартам, Москва, 1989.
18. *Лисин В.А.* Устройство формирования полей электронного излучения, Авторское свидетельство 1290938 от 15 октября 1986 г.

Поступила: 25.12.2014

Принята к публикации: 28.10.2015

М.В. Осипов, М.Э. Сокольников

ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА МЕДИЦИНСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В КОГОРТЕ ПЕРСОНАЛА ПРЕДПРИЯТИЯ ЯДЕРНО-ПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА

M.V. Osipov, M.E. Sokolnikov

Challenges in Carcinogenic Risk Assessment of Medical Radiation Exposure among Workers at a Nuclear Power Plant

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Поиск подхода к оценке воздействия медицинского облучения в модели избыточного относительного риска и демонстрация сложного механизма реализации причинно-следственной взаимосвязи между воздействием медицинского облучения и риском развития злокачественных новообразований в когорте персонала предприятия ядерно-промышленного комплекса.

Материал и методы: Исследование проведено в когорте персонала производственного объединения «Маяк», подвергавшегося профессиональному хроническому сочетанному воздействию гамма- и альфа-излучения в широком диапазоне доз, а также проходивших медицинское обследование в стационаре и поликлиниках г. Озёрска. Информация о жизненном статусе и причине смерти получена из регистра персонала и онкорегистра. Оценка риска проведена на основе модели избыточного относительного риска.

Результаты: Выполнено сравнение полученных в модели коэффициентов избыточного относительного риска на единицу дозы для внешнего профессионального и медицинского облучения. Полученные оценки ИОР на единицу дозы медицинского облучения (5,5 (95 % ДИ 0,3; 12,2) для солидных раков, за исключением органов основного депонирования плутония, в несколько раз превышают таковые для профессионального облучения (0,13 (95 % ДИ 0,05; 0,2)). В значительной мере это является не следствием прямого канцерогенного действия медицинского облучения, а следствием эффективного выявления злокачественного новообразования при помощи рентгенодиагностики.

Выводы: Причиной смещения оценок избыточного относительного риска медицинского облучения является обратный характер причинно-следственного взаимодействия между исследуемым фактором и эффектом. Одним из возможных путей решения данной проблемы является анализ риска медицинского облучения при флюорографических обследованиях. Простое суммирование доз медицинского и профессионального облучения для расчёта риска недопустимо вследствие различных механизмов накопления дозы облучения.

Ключевые слова: медицинское облучение, поглощённая доза, избыточный относительный риск, доза медицинского облучения

Purpose: Explore an approach to the estimation of relative risk from medical radiation exposure and show a complex mechanism of causal relationship between exposure to medical radiation and the risk of cancer among Workers at a nuclear power plant.

Material and methods: The study has been carried out among Workers at the «Mayak» nuclear nuclear power plant. Nuclear workers underwent the combined exposure of chronic gamma and alpha ionizing radiation in a wide range of doses, and regular medical examination at the Central medical-sanitary unit of Ozersk. Information on vital status and cause of death was obtained from the Nuclear Personnel Register and the Oncological Register. The risk assessment was carried out on the basis of the excess relative risk model.

Results: The comparison of the coefficient of excess relative risk per unit dose obtained in the model for external professional and medical exposure showed that ERR per unit dose of medical radiation exposure (5.5 (95 % CI 0.3; 12.2) for solid cancers other than lung, liver and bone, is several times higher than one for occupational external gamma radiation exposure (0.13 (95 % CI 0.05; 0.2)). To a large extent, this is not due to a direct carcinogenic effect of medical radiation, but as a consequence of the effective detection of cancer by the X-ray.

Conclusion: The reason for bias in the estimation of excess relative risk of medical exposure is a reversed causal interaction between the analyzed factor and the effect. One of the possible solutions of to this problem is the risk of medical X-ray screening exposure (i.e. fluorography) analyses. Simple summation of doses of medical and occupational exposure to for calculating the risk is unacceptable due to the different mechanisms of accumulation of radiation dose.

Key words: medical exposure, absorbed dose, excess relative risk, medical radiation dose

Введение

Медицинская визуализация с использованием рентгеновского излучения на сегодняшний день является необходимым этапом оказания медицинской помощи. Диагностическая ценность рентгеновского обследования, в том числе для выявления злокачественных новообразований, бесспорна. В то же время, как и любое радиационное воздействие, медицинское облучение может быть фактором риска, и поэтому представляет опасность для здоровья и жизни пациентов. основополагающие документы МКРЗ [1, 2] требуют, чтобы польза от радиационного

воздействия обязательно превышала вред, но референсных уровней для рентгеновского диагностического облучения не предусмотрено. В то же время, доступность рентгеновского обследования повышается, в том числе и для детей (это особенно важно, так как радиогенный риск связан с возрастом). В связи с этим представляется необходимым оценить риск медицинского облучения и обосновать пути дальнейшего поиска подходов к оценке вреда и пользы от медицинского диагностического облучения, что и является целью исследования.

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА РФ, Озёрск, Челябинская область. E-mail: ferrum76@mail.ru

Southern Urals Biophysics Institute of FMBA RF, Ozersk, Chelyabinsk Region, Russia. E-mail: ferrum76@mail.ru

Материал и методы

Когорта персонала Производственного объединения «Маяк», подвергавшегося профессиональному хроническому сочетанному воздействию гамма- и альфа-излучения в широком диапазоне доз, а также проходивших регулярное медицинское обследование в стационаре и поликлиниках г. Озёрска, предоставляет уникальную возможность оценки вклада дозы медицинского облучения у работников предприятия ядерно-промышленного комплекса в риск смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) [3].

Исследуемая когорта насчитывает 18948 работников основных производств 1948–1972 гг. найма, 75 % из которых составляют мужчины. Период наблюдения за когортой начинался с даты найма работника на реакторное, радиохимическое или плутониевое производство (основной и вспомогательные заводы по производству плутония-239) и заканчивался 31 декабря 2008 г., в случае, если на окончание наблюдения человек был жив, или датой смерти, или датой известной информации о жизненном статусе для работников, выехавших из города на постоянное место жительства.

Таблица 1

Распределение по процентилям уровней накопленной дозы профессионального внешнего гамма-облучения, мГр

Область	5 %	10 %	25 %	Медиана (50 %)	75 %	90 %	95 %	Сред. знач.
Поверхность тела Нр(10)*	11,3	27,4	97,5	311,0	863,4	1719,9	2286,0	625,1
Лёгкое	9,5	23,4	83,0	271,7	762,7	1523,8	2033,0	552,7
Печень	9,5	23,2	82,0	260,7	723,5	1454,0	1941,8	528,1
Толстая кишка	9,1	22,3	78,4	247,5	678,9	1371,8	1829,9	499,9

Примечание: рассчитано для лиц с ненулевой дозой;

* — для эквивалента дозы на поверхность тела единица измерения мЗв

Таблица 2

Распределение по процентилям уровней накопленной дозы профессионального внутреннего альфа-облучения, мГр

Орган	5 %	10 %	25 %	Медиана (50 %)	75 %	90 %	95 %	Сред. знач.
Лёгкое	4,2	6,2	12,3	28,1	83,3	242,5	530,2	168,3
Печень	9,1	13,9	27,4	65,0	208,3	574,8	1274,9	519,3
Толстая кишка	0,05	0,08	0,2	0,4	1,2	3,3	7,5	2,1

Примечание: значения рассчитаны от количества лиц с ненулевой дозой

Таблица 3

Распределение по процентилям уровней накопленной дозы облучения от медицинских диагностических процедур, мГр

Область	5 %	10 %	25 %	Медиана(50 %)	75 %	90 %	95 %	Сред. знач.
Поверхность тела Нр(10)*	0,3	0,5	1,5	6,0	18,5	31,5	44,9	12,7
Лёгкое	3,4	3,4	10,2	29,0	80,0	119,2	135,8	47,5
Печень	0,2	0,3	0,9	4,1	13,4	24,2	33,3	9,3
Желудок	0,02	0,03	0,2	2,2	22,5	73,4	138,5	25,6
Толстая кишка	0,002	0,01	0,014	0,09	2,7	10,6	23,1	5,3

Примечание: рассчитано для лиц с ненулевой дозой;

* — для эквивалента дозы на поверхность тела единица измерения мЗв

Процедура сбора, кодирования и верификации данных о жизненном статусе и профессиональном маршруте работников, а также информация о причине смерти подробно описана в [3–5].

Сведения о дозах внешнего гамма-излучения и внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутония-239 в организме были получены дозиметрической службой ПО «Маяк» и биофизической лабораторией ЮУрИБФ, и представлены в формате дозиметрической системы «Доза-2008» [6, 7]. Дозиметрическая характеристика когорты представлена в табл. 1–3:

Данные о рентгеновских процедурах, содержащиеся в медицинских картах работников ПО «Маяк», полученных из архивов заводской и городской поликлиник ЦМСЧ-71 г. Озёрск, были переданы дозиметрической службе ПО «Маяк», где на основании модели, учитывающей характеристики применявшихся рентгеновских аппаратов, условия и характер экспозиции и антропометрические данные пациентов, были рассчитаны поглощённые дозы на различные органы от медицинских диагностических процедур (табл. 3):

Среди исследуемой когорты доля лиц с ненулевыми дозами медицинского облучения составляет 59 %. Средняя поглощённая доза облучения от медицин-

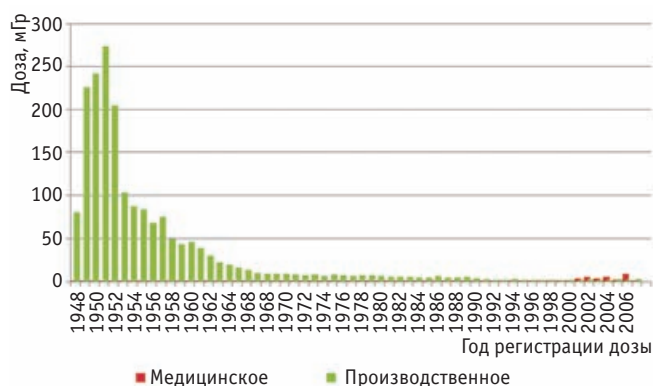


Рис. 1. Доза внешнего производственного излучения на толстую кишку в сравнении с дозой от медицинских процедур у персонала основных заводов ПО «Маяк»

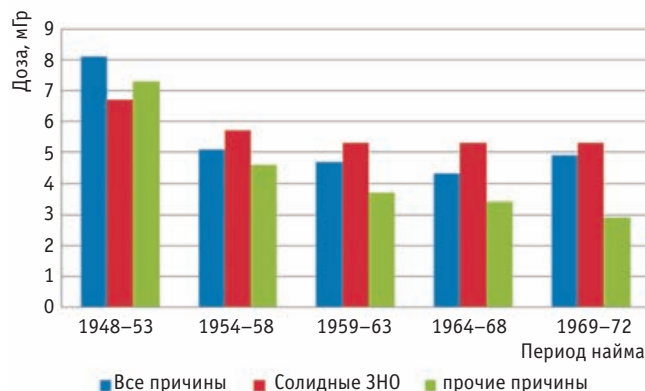


Рис. 2. Доза медицинского облучения в зависимости от причины смерти и периода найма на основные производства ПО «Маяк»

ских процедур сравнительно невелика в начальные годы функционирования предприятия, когда дозы профессионального облучения были высокими, но молодой возраст и состояние здоровья обследуемых работников не предполагали частого обращения за медицинской помощью, и соответственно, рентгеновских обследований (рис. 1). Впоследствии, с усовершенствованием средств индивидуальной и коллективной защиты, доза профессионального облучения существенно снизилась, в то время как доза облучения от медицинских процедур (как и средний возраст обследуемых) возросла, превысив уровни профессионального облучения, что является наиболее заметным с 2000 г.

Рентгенологическое исследование имеет неодинаковую диагностическую эффективность при различных заболеваниях. Так, приоритетное значение рентгенодиагностика имеет при туберкулёзном про-

цессе, травмах, злокачественных новообразованиях и других патологических процессах, сопровождающихся видимым изменением нормальной анатомической структуры внутренних органов тела человека. В других случаях рентгенологическое исследование имеет меньшую диагностическую ценность, чем специальные методы исследования, как, например, электрокардиографическое исследование при остром инфаркте миокарда, и поэтому используется реже. Это иллюстрирует рис. 2 и табл. 4.

Действительно, в зависимости от причины смерти, доза медицинского облучения у лиц изучаемой когорты была не одинакова. Лица, умершие от злокачественных новообразований, имели более высокий уровень облучения, чем умершие от прочих причин. Однако в большей мере это может быть объяснено различием в среднем возрасте в сравниваемых группах. Также обращает на себя внимание тот факт, что,

Таблица 4

Средняя доза медицинского облучения и средний возраст лиц, умерших от ЗНО и прочих причин, в зависимости от периода найма на основные производства, мГр

Причина смерти	1948–53	1954–58	1959–63	1964–68	1969–72	Все периоды
Все причины (95 % ДИ)	8,1 (7,3; 9,0)	5,1 (4,3; 5,9)	4,7 (3,9; 5,6)	4,3 (2,9; 5,6)	4,9 (2,5; 7,1)	6,3 (5,8; 6,7)
Сред. возраст (95 % ДИ)	83,9 (83,6; 84,1)	74,1 (73,8; 74,5)	71,2 (70,9; 71,6)	67,1 (66,3; 67,9)	61 (59,9; 62,1)	76,8 (76,6; 77,1)
Солидные* ЗНО (95 % ДИ)	6,7 (5,5; 7,9)	5,7 (4,4; 6,9)	5,3 (4,2; 6,5)	5,3 (4,0; 6,5)	5,3 (4,1; 6,6)	7,1 (6,0; 8,2)
Сред. возраст (95 % ДИ)	79,0 (78,5; 79,6)	77,3 (76,7; 77,9)	77,0 (76,4; 77,6)	77,3 (76,7; 77,9)	77,5 (76,7; 78,1)	78,0 (77,5; 78,5)
Лёгкое, печень и скелет (95 % ДИ)	6,4 (5,1; 7,6)	6,4 (5,2; 7,7)	6,3 (5,0; 7,5)	6,3 (5,0; 7,5)	6,3 (5,0; 7,5)	6,5 (5,3; 7,8)
Сред. возраст (95 % ДИ)	79,6 (79,0; 80,1)	79,3 (78,7; 79,9)	79,3 (78,7; 79,9)	79,4 (78,8; 80,0)	79,4 (78,8; 80,0)	79,5 (78,9; 80,0)
Прочие причины** (95 % ДИ)	7,3 (6,4; 8,3)	4,6 (3,7; 5,4)	3,7 (3,0; 4,3)	3,4 (2,3; 4,5)	2,9 (2,1; 3,7)	5,4 (4,9; 5,8)
Сред. возраст (95 % ДИ)	83,9 (83,5; 84,2)	73,9 (73,5; 74,2)	70,9 (70,5; 71,2)	66,7 (65,9; 67,6)	60,1 (59,0; 61,1)	76,3 (76,0; 76,5)

Примечание:

* — за исключением лёгкого, печени и скелета;

** — включая гемолимфобластозы и доброкачественные опухоли

несмотря на меньшее значение среднего возраста в группе работников 1969–1972 гг. найма, умерших от всех причин, доза медицинского облучения у них выше. Количественная характеристика уровней облучения и среднее значение дозы и возраста в зависимости от причины смерти представлены в табл. 4.

Для оценки риска смертности от злокачественных новообразований в результате действия производственного и медицинского облучения была построена модель избыточного относительного риска (ИОР), включающая фоновый и избыточный компоненты. Доза профессионального и медицинского облучения взята с 5-летним периодом лага. Среди нерadiационных факторов, влияющих на фоновую составляющую радиационного риска, учитывались пол, возраст и курение.

Для расчёта показателей фоновой и избыточной смертности в когорте были взяты все случаи смерти от ЗНО и прочих причин.

Расчёт показателей фоновой и избыточной смертности был проведён с использованием программного модуля AMFIT статистического пакета EPICURE [8] исходя из предположения, что воздействие производственного и медицинского облучения линейно повышает ИОР смерти от ЗНО и прочих причин.

$$\mu = \mu_0 \times [1 + ERR(D)], \quad (1)$$

где μ_0 — показатель фоновой смертности, $ERR(D)$ — ИОР в зависимости от дозы, полученный как сумма ИОР для каждого вида излучения:

$$ERR(D) = ERR(\gamma) + ERR(\alpha) + ERR(R\delta). \quad (2)$$

В общем виде модель ИОР выглядит следующим образом:

$$\mu(s,a,n,D) = \mu_0(s,a,n) [1 + ERR(\gamma) + ERR(\alpha) + ERR(R\delta)], \quad (3)$$

где (s,a,n) — нерadiационные факторы (пол, возраст, курение).

Результаты

На конец периода наблюдения в когорте жизненный статус установлен для более 94 % лиц, среди которых количество живых составляло 30 % (как здоровых, так и имеющих различные заболевания), и 70 % умерших от различных причин, в том числе от злокачественных новообразований (21.9 %). Характеристика жизненного статуса работников приведена в табл. 5.

Структура общей смертности и смертности от рака в исследуемой когорте представлена в табл. 6.

Как следует из табл. 6, смертность от злокачественных новообразований составляет около 22 %, что согласуется с данными национальной статистики.

В табл. 7 представлены группы причин смерти от неонкологических заболеваний, занимающих первые ранговые места в её структуре, на долю которых приходится 47 % всех случаев.

Как следует из табл. 7, первые ранговые места среди смертности от прочих причин принадлежат кардио- и цереброваскулярной патологии, роль рентгеновского обследования при диагностике которой не так велика, как в случае рентгенодиагностики ЗНО. В связи с этим избыточный относительный риск мо-

Таблица 5

Характеристика когорты работников основных производств ПО «Маяк» 1948–1972 гг. найма

Характеристика	Оба пола	%	Мужчины	%	Мужчины	%
Общее количество	18948	100,0	14179	74,8	4769	25,2
Жизненный статус установлен	17808	94,0	13306	93,9	4502	94,4
Живы на конец наблюдения*	5288	29,7	3576	26,9	1712	38,0
Умерли на конец наблюдения*	12520	70,3	9730	73,1	2790	62,0
Потеряно из наблюдения	1140	6,0	873	6,1	267	5,6

Примечание: * — для лиц с установленным жизненным статусом

Таблица 6

Характеристика количества умерших в исследуемой когорте от различных причин смерти

Группа причин смерти	Мужчины	%	Женщины	%	Оба пола	%
Общее число	9730	73,1	2790	62,0	12520	70,3
Нераковые смерти*	7596	78,1	2176	78,0	9772	78,1
Все ЗНО*	2134	21,9	614	22,0	2748	21,9
— Сólидные раки**	2016	94,5	569	92,7	2585	94,1
— Сólидные раки, исключая лёгкое, печень и скелет***	1224	60,8	444	78,0	1668	64,5

Примечания:

* — в % от общей количества смертей;

** — в % от всех ЗНО;

*** — в % от всех sólидных ЗНО

делировался отдельно для случаев смерти от ЗНО и прочих причин.

Относительный риск для курящих незначительно различался в зависимости от пола, и составлял у мужчин 1,6 (95 %ДИ 0,99–2,4), а у женщин – 1,5 (95 % ДИ 1,3–1,7) соответственно по сравнению с некурящими.

Когорта работников производственного объединения «Маяк» является единственной когортой, в которой детально изучены эффекты ингаляционного поступления плутония-239, проявившиеся не только в лёгком, но и в других органах депонирования плутония – печени и костной ткани. Поскольку в данном исследовании изучались эффекты влияния внешнего облучения, то коэффициенты ИОР на единицу дозы в результате воздействия внутреннего профессионального альфа-облучения не были добавлены к сравнению. Такой способ раньше уже применялся в эпидемиологических исследованиях [9]. Достоверного влияния уровня альфа-излучения для солидных раков органов не основного депонирования плутония-239 выявлено не было. В связи с этим из группы солидных ЗНО были исключены опухоли лёгкого, печени и скелета. Результаты сравнительной оценки ИОР на единицу дозы профессионального внешнего гамма- и медицинского облучения представлены в табл. 8.

В модели ИОР для солидных ЗНО органов неосновного депонирования плутония достоверным было влияние внешнего гамма-излучения ($\text{ИОР}/Z_v = 0,13$), и медицинского облучения ($\text{ИОР}/\Gamma = 5,5$). Вместе с тем, медицинское облучение недостоверно влияет на риск смерти от прочих причин. Также недостоверно повышенным оказался риск для группы лейкозов, включая хронические лимфолейкозы.

Хотя полученные коэффициенты ИОР на единицу дозы медицинского и профессионального облучения для солидных ЗНО достоверны, данный факт не означает, что воздействие медицинского облучения в несколько раз опаснее профессионального. Более того, непосредственное сравнение полученных оценок ИОР на единицу дозы медицинского и профессионального облучения не является допустимым вследствие различной мощности дозы и избирательности действующего фактора, что является предметом для дальнейшего обсуждения.

Обсуждение

В плане возникновения канцерогенных эффектов механизм действия на организм человека и профессионального, и медицинского облучения одинаков. Действительно, оба вида облучения относятся к проникающей радиации, вследствие чего могут вызывать ионизацию биомолекул и приводить к повреждениям генома клетки. Это означает, что любой из данных

Таблица 7

Первые ранговые места в структуре нераковых причин смерти в когорте

Причина смерти	Мужчины	%	Женщины	%	Всего	%
ИБС*	2352	31,0	560	25,7	2912	29,8
ЦВЗ*	1114	14,7	563	25,9	1677	17,2
Все причины, исключая ЗНО	7596	78,1	2176	78,0	9772	78,1

Примечание: * – ЦВЗ – церебро-васкулярные заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Таблица 8

ИОР/Гр профессионального и медицинского облучения для различных причин смерти у персонала основных производств ПО «Маяк» 1948–1972 года найма, 95 % ДИ

Причина смерти	ИОР/Гр(γ)	ИОР/Гр(med)
Сóлидные ЗНО, кроме лёгкого, печени и скелета	0,13 (0,05; 0,2)	5,5 (0,3; 12,2)
Рак лёгкого	0,55 (0,4; 0,8)	9,5 (1,1; 21,1)
Рак толстой кишки	0,06 (–0,2; 0,4)	15,9 (–0,1; 45,9)
Рак желудка	0,08 (–0,1; 0,3)	8,6 (–3,9; 26,1)
Лейкозы	1,05 (0,35; 2,4)	19,0 (–22; 96)
Прочие причины	<0 (не опред.)	0,89 (–0,7; 2,7)

видов облучения может являться фактором канцерогенного риска.

Однако с точки зрения радиационной эпидемиологии принципиальная разница между профессиональным и медицинским диагностическим облучением заключается в том, что воздействие первого в когорте осуществляется случайным образом, вне зависимости от состояния здоровья работника, тогда как медицинское облучение воздействует преимущественно при наличии отклонений в состоянии здоровья, в том числе при подозрении на наличие ЗНО, являясь средством их диагностики. Эта особенность медицинского облучения обуславливает сложность прямой оценки канцерогенного риска в модели. Одним из возможных путей решения данной проблемы является анализ риска медицинского облучения при флюорографических обследованиях, а также оценка риска с позиции «польза – вред».

В исследовании получены достоверные оценки риска профессионального облучения, что согласуется и подтверждает результаты исследований, проведённых ранее [10–13]. Мы считаем, что корреляционная связь между воздействием медицинского облучения и развитием солидного рака отражает тот факт, что при более частых рентгенодиагностических обследованиях возрастает не только доза, но и вероятность обнаружения заболевания (в том числе ЗНО) в гораздо большей степени, чем вероятность его индукции

вследствие воздействия рентгеновского излучения. Эта особенность, также описанная в зарубежных публикациях, как reverse causation, характеризует сложный механизм реализации причинно-следственного взаимодействия [13].

Однако полученные таким образом оценки риска не характеризуют истинный ущерб от воздействия медицинского облучения и не могут использоваться в радиационной защите пациентов, которая в настоящее время осуществляется с позиции обоснования необходимости исследования и минимизации врачом-рентгенологом лучевой нагрузки на пациента [14]. В исследовании [15] показано, что коэффициент риска зависит от количества обследований: чем чаще проводились рентгеновские обследования (и соответственно чем выше накопленная доза медицинского диагностического облучения), тем выше был риск смерти от ЗНО. Это согласуется с нашим предположением о том, что увеличение количества обследований повышает вероятность обнаружения ЗНО в большей степени, чем вероятность их возникновения.

Интересно, что в масштабном исследовании в канадской когорте лиц, подвергавшихся частым флюорографическим исследованиям по поводу туберкулёзного процесса в лёгких [16], где у 39 % лиц средняя суммарная накопленная доза облучения в лёгких (1,02 Зв) была сопоставима с дозой острого однократного облучения в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку (когорты LSS), относительный риск на 1 Зв составил 1,0 (95 % ДИ 0,94; 1,07), а в когорте LSS тот же показатель составил 1,6 (95 % ДИ 1,27; 1,99), причём достоверность различия коэффициентов относительного риска между двумя исследованиями была 0,001. Этот факт позволяет сделать вывод, что важную роль в канцерогенезе играет не только уровень накопленной дозы облучения, но также и характер её накопления.

Выводы

1. Причиной смещения оценок избыточного относительного риска медицинского облучения является обратный характер причинно-следственного взаимодействия между исследуемым фактором и эффектом. В данном аспекте полученные оценки риска в большей степени являются не следствием прямого канцерогенного действия медицинского облучения, а следствием эффективного выявления злокачественного новообразования при помощи рентгенодиагностики. Данная проблема отсутствия адекватной группы контроля в виде «здоровых облученных» является общей для такого рода исследований.
2. Наличие или подозрение на наличие злокачественного новообразования обуславливает повы-

шенную накопленную дозу медицинского облучения. В этом плане онкологические пациенты, проходящие рентгеновские обследования, находятся в группе риска в результате воздействия диагностической дозы медицинского облучения.

3. Оценка совокупного риска профессионального и медицинского облучения невозможна путём простого суммирования дозы на орган от медицинского диагностического и профессионального облучения, что связано с принципиально различным механизмом накопления доз.

Благодарность

Коллектив авторов выражает благодарность Евгению Константиновичу Василенко (ФГУП ЮУрИБФ) и Александру Николаевичу Сабаеву (ФГУП ПО «Маяк») за использованные в статье данные по реконструкции индивидуальных доз медицинского диагностического облучения работников ПО «Маяк», а также Нине Александровне Кошурниковой (ЮУрИБФ) как инициатору проекта по сбору данных о медицинском облучении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICRP Publication 105. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. // Ann. ICRP, **37**, No. 6, 2007.
2. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер. с англ. Под ред. *М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы*. — М., 2009.
3. *Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и соавт.* Характеристика когорты рабочих атомного предприятия ПО «Маяк». // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1998, **43**, No 6, С. 43–57.
4. *Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и соавт.* Характеристика когорты рабочих атомного предприятия ПО «Маяк» (часть I). // Вопросы радиац. безопасности, 1998, No 2, С. 46–55.
5. *Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и соавт.* Характеристика когорты работников атомного предприятия ПО «Маяк» (часть II). // Вопросы радиационной безопасности, 1998, No 3, С. 48–58.
6. *Василенко Е.К.* Дозиметрия внешнего облучения работников ПО «Маяк»: приборы, методы, результаты. // В сб.: «Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения проживающего в зоне влияния предприятия». Под ред. *М.Ф. Киселева и С.А. Романова*. — Челябинск, 2009, **1**, С. 51–100.
7. *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, **104**, No.4, P. 366–378.
8. Preston D. L. EPICURE User's Guide. USA, 330 pp.

9. *Shilnikova N.S., Preston D.L., Ron E. et al.* Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. // *Radiat. Res.*, 2003, **159**, P. 787–798.
10. *Осипов М.В., Сокольников М.Э.* Оценка риска смертности от злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта у работников ПО «Маяк». // *Вопросы радиационной безопасности*, 2014, № 1, С. 76–83.
11. *Koshurnikova N.A., Gilbert E.S., Sokolnikov M.E. et al.* Bone cancers in Mayak workers. // *Radiat. Res.*, 2000, **154**, P. 154–237.
12. *Gilbert E.S., Koshurnikova N.A., Sokolnikov M. et al.* Liver cancers in Mayak workers. // *Radiat. Res.*, 2000, **154**, P. 246–252.
13. *Boice J.D. Jr.* Paediatric CT and recent epidemiological studies. // *ICRP 2nd Symp.*, Abu Dhabi. National Council on Radiation Protection and Measurements, Vanderbilt University, October 24, 2013.
14. *Лебедев Н.И., Осипов М.В., Фомин Е.П.* О способе снижения лучевой нагрузки при компьютерной томографии брюшной полости. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2014, **59**, № 4, С. 48–52.
15. *Pearce M., Salotti J. et al.* Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. // *Lancet*, 2012, **380**, No. 9840, P. 499–505.
16. *Howe G.R.* Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the canadian fluoroscopy cohort study and the comparison with lung cancer mortality in the atomic bomb survivors study. // *Radiat. Res.*, 1995, **142**, P. 295–304.

Поступила: 03.03.2015

Принята к публикации: 28.10.2015

А.Р. Туков

**КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ М.В. ОСИПОВА, М.Э. СОКОЛЬНИКОВА
«ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА
МЕДИЦИНСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В КОГОРТЕ ПЕРСОНАЛА
ПРЕДПРИЯТИЯ ЯДЕРНО-ПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА»**

A.R. Tukov

**A Comment on the article by M.V. Osipov, M.E. Sokolnikov «Challenges
in Carcinogenic Risk Assessment of Medical Radiation Exposure among
Workers at a Nuclear Power Plant»**

Статья М. В. Осипова, М.Э. Сокольникова является результатом трудоёмкой работы по сбору данных о дозах медицинских диагностических процедур. Данные о рентгеновских процедурах, содержащиеся в медицинских картах работников ПО «Маяк», полученных из архивов заводской и городской поликлиник ЦМСЧ-71 г. Озёрска, были переданы дозиметрической службе ПО «Маяк», где на основании модели, учитывающей характеристики применявшихся рентгеновских аппаратов, условия и характер экспозиции и антропометрические данные пациентов, были рассчитаны поглощённые дозы на различные органы от медицинских диагностических процедур. Далее была проведена оценка ИОР на единицу дозы медицинского облучения.

Нормы радиационной безопасности распространяются (НРБ-99/2009) на следующие виды воздействия ионизирующего излучения на человека:

- в условиях нормальной эксплуатации технологических источников излучения,
- в результате радиационной аварии,
- от природных источников излучения,
- медицинском облучении.

При этом НРБ-99/2009 определяют, что «Суммарная доза от всех видов облучения используется для оценки радиационной обстановки и ожидаемых медицинских последствий...». Последнее естественно, так как радиационно-индуцированные заболевания не обладают возможностью выбора, от какого вида облучения им возникнуть.

Поэтому, только имея информацию о дозе общего облучения можно получить корректные результаты. Тогда как использование только какой-то части суммарной дозы приводит к получению ошибочных результатов. Исходя из этих положений, авторам необходимо было бы изменить методику исследования и провести расчёты риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний от имеющихся доз профессионального и аварийного облучения и второй расчёт — по этим дозам плюс дозы медицинского облучения. Хотя в настоящее время мы не рас-

полагаем данными о дозах природного облучения, но мы будем несколько ближе к истинным показателям радиационного риска.

В таблицах распределения профессиональных и медицинских доз представлены данные в средних величинах. Но в подобных исследованиях главное не в величине средних показателей, а в нарушении этапа группировки данных о дозах, когда в группах медицинских доз не учитываются профессиональные и аварийные дозы, имеющиеся в базе данных. Поэтому в контрольной группе (как и в остальных) будут находиться люди с большей дозой облучения. Это и может быть объяснением полученных авторами результатов — показатель ИОР/Гр для медицинского диагностического облучения в 40 раз превышает таковой для профессионального внешнего гамма-облучения.

В своей работе авторы ссылаются на исследование [15], в котором показано, что коэффициент риска зависит от количества обследований: чем чаще проводились рентгеновские обследования (и соответственно чем выше накопленная доза медицинского диагностического облучения), тем выше был риск смерти от ЗНО. В представленной работе авторы, хотя и согласны с этим выводом, но высказывают противоположное предположение — «... о том, что увеличение количества обследований повышает вероятность обнаружения ЗНО в большей степени, чем вероятность их возникновения». При этом ссылаются на высказывание иностранными учёными положения reverse causation.

Здесь надо вспомнить, что злокачественные новообразования различной локализации имеют и различный латентный период:

— значение минимального латентного периода индукции радиогенных солидных раков равно 4 годам (95 % ДИ: 3,3–4,9). Иванов В.К. (Radiation and Environmental Biophysics, 2009, **48**, No. 3, P. 247–252).

— ионизирующая радиация индуцирует: лейкозы (латентный период 5–7 лет), рак щитовидной железы (латентный период 10–20 лет), рак легких (латент-

ный период 15–20 лет), желудка (<http://www.studfiles.ru/preview/1469212/page:7/>).

— латентный период для **профессионального рака легкого** составляет от 1,5 года до 60 лет (<http://www.blackpantera.ru/useful/health/sickness/5113/>).

— у человека клинический латентный период для заболевания раком составляет в среднем 5–15 лет (<http://coollib.com/b/253165/read>).

Радиологические диагностические обследования на выявление ЗНО проводятся в течение года (максимум двух, редко больше лет) постановки диагноза, тогда как опухоль возникла задолго до этих исследований. То есть дозы всех рентгенорадиологических процедур до диагностических исследований работали на возникновение ЗНО. Поэтому в подобных исследованиях необходимо для корректности исключить дозы, полученные при диагностических исследованиях за последние год–два (или более в зависимости от локализации) подтверждения ЗНО. Это позволит исключить синдром reverse causation.

Этим методом пользовались M. Pearce et al., включив пациентов из когорты, кто имел заболевание менее 2 лет в случае лейкозов или менее 5 лет для опухолей головного мозга после первого КТ-сканирования, чтобы уменьшить возможность включения пациентов, у которых КТ проводилось при подозрении рака (*Pearce M., Salotti J. et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. // Lancet, 2012, 380, No. 9840, P. 499–505*).

Таблица 8 после повторного проведения расчёта риска должна иметь следующие графы:

Причина смерти	ИОР/Гр(γ)	ИОР/Гр(γ + med)
----------------	--------------------	-------------------------

Проведение исследования с учётом сделанных предложений позволило бы авторам придти к более корректным выводам.

Поступила: 18.06.2015

Принята к публикации: 28.10.2015

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ТОКСИКОЛОГИИ
И РАДИОБИОЛОГИИ:****Российская научная конференция с международным участием****Medical-Biological Problems of Toxicology and Radiobiology:
Russian Scientific Conference with International Participation**

4–6 июня 2015 г. в Санкт-Петербурге на базе Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины (ВЦЭРМ) им. А.М. Никифорова МЧС России состоялась Российская научная конференция с международным участием «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии». Конференция стала продолжением традиции проведения научных мероприятий подобного рода. Ранее в Санкт-Петербурге, в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, прошли четыре подобные конференции (2001, 2004, 2008, 2011), в которых по единой программе были представлены актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии.

В работе конференции приняли участие 232 ученых из России, Армении, Беларуси, Казахстана, Монголии, Узбекистана, Украины, Эквадора. Были представлены ведущие научно-исследовательские и лечебно-профилактические центры РАН, Минздрава РФ, ФМБА России, Роспотребнадзора, Минобороны России, МЧС России, НАН Белоруссии и Украины, университеты России, Белоруссии и Казахстана, научные и лечебно-диагностические учреждения Узбекистана и Армении. В работе конференции принимали участие 1 академик и 2 члена-корреспондента РАН, 2 лауреата Государственной премии СССР, 4 заслуженных деятеля науки РФ, 4 заслуженных врача РФ, 1 заслуженный работник высшей школы РФ, 59 докторов наук, 86 кандидатов наук. К началу конференции был опубликован сборник тезисов докладов (СПб: Фолиант, 2015, 264 с.).

На пленарных заседаниях с докладами выступили ведущие специалисты нашей страны в области токсикологии и радиобиологии.

Первое пленарное заседание открыл доклад проф. С.С. Алексанина (ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург), в котором он рассказал о возможностях ВЦЭРМ в оказании медицинской помощи пораженным при радиационных авариях и катастрофах.

Проф. Х.Х. Хамидулина (Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора, Москва) в докладе «Первоочередные задачи в области химической безопасности и их реализация в Российской Федерации»

представила сведения о работе по группировке химических веществ, близких по структуре и физико-химическим свойствам, с целью оценки их опасности, классификации и маркировки в соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ.

Доклад проф. Ю.И. Мусийчука (Токсикогигиенический информационный центр «ТОКСИ», Санкт-Петербург) был посвящен проблемам химических аварий и информационным технологиям обеспечения химической безопасности.

Проф. В.Р. Рембовский (НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Санкт-Петербург) выступил с докладом «Значение показателей детоксикации в оценке риска воздействия фосфорорганических отравляющих веществ», в котором обосновал необходимость поиска новых биомаркеров для выявления риска здоровью персонала объектов по уничтожению химического оружия и граждан, проживающих в зонах этих объектов.

В докладе д.б.н. А.В. Шафиркина (Институт медико-биологических проблем РАН, Москва) были представлены новые подходы к радиационному нормированию и определению суммарного радиационного риска для космонавтов в течение их жизни в условиях длительного действия космической радиации и химического загрязнения воздуха при орбитальных и межпланетных полетах.

Современные методы ретроспективной биодозиметрии для использования при радиационных авариях рассмотрел в обзорном докладе проф. А.И. Газиев (Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пушкино).

Д.б.н. В.Ю. Соловьев (Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва) представил доклад «Ближайшие медицинские последствия радиационных инцидентов на территории бывшего СССР (1949–1991 гг.) и Российской Федерации (1992–2014 гг.)», в котором подчеркнул, что Регистр радиационных аварий и База данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ представляют собой уникальный информационный ресурс (составляющий более половины мирового опыта) для изучения клиники радиационной

патологии человека и применяемых методов лечения, который может использоваться для поддержки принятия решения врачами-специалистами при диагностике и лечении острых лучевых поражений.

Доклад проф. Е.А. Пряхина (Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск) был посвящен влиянию радиационного воздействия на ихтиофауну реки Течи, загрязненной радионуклидами в результате многолетней деятельности ПО «Маяк» и радиационных аварий.

Второе пленарное заседание открыл проф. И.К. Романович (Санкт-Петербургский НИИ радиационной гигиены им. П.В. Рамзаева), который в докладе «Обеспечение радиационной безопасности и дозы облучения населения Российской Федерации на современном этапе» охарактеризовал существующую систему требований к обеспечению радиационной безопасности, включающую ряд законов и норм.

Важной роли информационного обеспечения при ликвидации медицинских последствий чрезвычайных ситуаций химического происхождения был посвящен доклад главного токсиколога Минздрава России доцента Ю.Н. Остапенко (Научно-практический токсикологический центр ФМБА России, Москва).

Проф. С.Х. Сарманаев (Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва) выступил с докладом «Острая химическая травма: оценка готовности к экстренной ликвидации медицинских последствий поражения токсичными веществами», в котором было подчеркнуто, что особенностью любой травмы является её непредсказуемость для пораженного, а химическая травма кроме того может быть связана еще и с опасностью поражения значительного числа людей.

Большой интерес вызывал доклад доцента Н.Ф. Лежениной (Российская медицинская академия последипломного образования, Москва) «Новые образовательные модули дополнительного профессионального обучения по специальности 31.08.03 — токсикология».

Доклад проф. А.С. Симбирцева (Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург) был посвящен вопросам цитокиновой регуляции репарации при радиационных и токсических поражениях, в котором было акцентировано внимание на том, что использование генно-инженерных препаратов цитокинов в настоящее время представляется терапией выбора в вопросе защиты человека от радиации и ряда высокотоксичных химических веществ.

Проф. В.Д. Гладких (Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России, Химки Московская обл.) в своем докладе охарактеризовал состояние и перспективы производства противолучевых средств и антидотов в Российской Федерации,

сформулировал перспективные направления разработки средств специфической профилактики и терапии радиационно-химических поражений, поставил приоритетные задачи научных исследований по совершенствованию системы антидотной и противолучевой терапии.

Завершал пленарную программу конференции доклад проф. А.Н. Гребенюка (ВЦЭРМ им. А.М. Никитова МЧС России, Санкт-Петербург) «Современные антидоты и радиозащитные препараты в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях и радиационных поражениях», в котором были рассмотрены проблемы медикаментозного обеспечения в системе оказания медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях химической и радиационной природы, существующие и перспективные лекарственные средства для оказания неотложной помощи при острых отравлениях высокотоксичными химическими веществами и при радиационных поражениях.

Наряду с пленарными заседаниями в рамках конференции работали 6 секций по следующим направлениям:

1. Характеристика химических веществ и ионизирующих излучений как источников опасности для человека и биоты. Современные подходы к их нормированию и количественной оценке.
2. Молекулярные и клеточные механизмы действия токсичных химических веществ и радиации.
3. Клиника, диагностика, профилактика и лечение химических и радиационных поражений.
4. Проблемы разработки, испытаний и внедрения антидотов и противолучевых средств.
5. Организация лечебно-профилактических, санитарно-гигиенических и защитных мероприятий при отравлениях и лучевых поражениях; оценка и управление рисками.
6. Экологические последствия химических и радиационных аварий (катастроф).

В ходе секционных заседаний было заслушано 97 устных докладов, еще 23 доклада были представлены в качестве стендовых. Участники заседаний обсуждали новые результаты экспериментальных исследований, клинических наблюдений, теоретических разработок, анализировали современное состояние в каждом из представленных направлений.

Кроме того, был проведен круглый стол, посвященный вопросам подготовки кадров по токсикологии и радиобиологии, в том числе путем использования дистанционного обучения специалистов. В работе круглого стола приняли участие 12 специалистов, читающих лекции и проводящих практические занятия по токсикологии и радиобиологии в образовательных организациях высшего и дополнительного профессионального образования.

В работе конференции принимали активное участие 32 молодых ученых, среди которых прошел конкурс на лучшие устные и стендовые доклады. Победителями конкурса молодых ученых за лучшие устные доклады стали: А.А. Кобачевская (Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, Москва), О.В. Белов (Объединенный институт ядерных исследований, Дубна Московской обл.), А.А. Ховпачев (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург), В.М. Макачук (Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск Калужской обл.), Н.А. Сотникова (Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск Калужской обл.). Победителем конкурса молодых ученых за лучший стендовый доклад стала Е.А. Чеснакова (Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск Калужской обл.). Всем победителям конкурса молодых ученых на закрытии конференции были вручены дипломы лауреатов и денежные премии, любезно предоставленные организатором конкурса ООО «Специальная и медицинская техника» (Санкт-Петербург).

Заслушав и обсудив материалы, представленные на конференции, ее участники приняли решение, в котором отметили, что обеспечение радиационной и химической безопасности личности, общества и государства является приоритетной государственной задачей. Однако принимаемые в настоящее время меры далеко не достаточны для того, чтобы защитить территории субъектов РФ от возрастающей потенциальной опасности в случае ситуаций, которые могут привести к попаданию токсичных и радиоактивных материалов в среду обитания. Это связано с увеличением количества радиационно- и химически опасных объектов, наличием накопителей токсичных и радиоактивных производственных отходов предприятий по переработке (утилизации) опасных химических и радиоактивных материалов, функционированием предприятий атомной энергетики и химической промышленности, возрастанием вероятности экологических катастроф, сохранением на планете арсеналов ядерного и химического оружия, активизацией террористической активности, в том числе химического, радиологического и ядерного терроризма.

Вместе с тем, положение специалистов и организаций, осуществляющих научно-исследовательскую, лечебно-диагностическую и педагогическую деятельность в области токсикологии и радиобиологии, остается неудовлетворительным. Финансирование научных и прикладных исследований находится на крайне низком уровне, материальная база научных учреждений устарела, в результате чего качество научных разработок часто не соответствует мировым стандартам, а количество квалифицированных ток-

сикологов и радиобиологов неуклонно снижается. Во многих субъектах РФ отсутствуют центры лечения острых отравлений, а порой и специалисты, имеющие подготовку по токсикологии. Кроме того, со вступлением в действие Федеральных государственных образовательных стандартов третьего поколения (2011) вопросы токсикологии, радиобиологии и радиационной экологии оставлены только в программах биологических и физических вузов (факультетов), а подготовка врачей по этим направлениям практически прекращена. Существующее законодательство не позволяет активно проводить доклинические и клинические испытания новых антидотов и противолучевых препаратов, препятствует формированию резервов и аптек достаточного и необходимого состава.

Перечисленные факты свидетельствуют о необходимости принятия экстренных мер по совершенствованию государственной политики в области организации научных исследований и подготовки кадров для целей медико-биологического обеспечения химической и радиационной безопасности населения, предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в результате воздействия химических и радиационных факторов, лечения острых химических отравлений.

В связи с этим, участники конференции считают необходимым:

1. Выступить с ходатайством перед Правительством РФ, Министерством образования и науки РФ, Министерством здравоохранения РФ, Министерством обороны РФ, МЧС России, руководством Российской академии наук и Федерального агентства научных организаций о сохранении существующих научно-исследовательских, лечебно-профилактических и образовательных учреждений, деятельность которых направлена на решение проблем токсикологии и радиобиологии, их финансовой, кадровой и материальной поддержке.

2. Продолжить научные исследования в области токсикологии, радиобиологии и смежных областях, направленные на совершенствование системы, средств и методов медико-биологической защиты населения от экстремальных воздействий факторов радиационной и химической природы. Считать приоритетными следующие направления:

- изучение молекулярных механизмов и патогенеза различных форм токсических и радиационных поражений с целью совершенствования средств и методов диагностики, профилактики и лечения патологических состояний, возникающих при экстремальных воздействиях на организм химических веществ и ионизирующих излучений. Особое внимание необходимо уделить изучению как в условиях клиники, так и в эксперименте состояний, угрожающих жизни пораженных, аллобиоза (иммуносу-

- прессия, аллергизация, астения и т.д.), процессов, обусловленных лучевым и химическим повреждением генетического аппарата клеток (канцерогенез, нарушение репродуктивных функций, терато-, мутагенез и т.д.);
- разработка новых средств и методов раннего выявления пораженных с доклиническими формами патологии, позволяющих количественно характеризовать интенсивность воздействия химических веществ и ионизирующих излучений в широком диапазоне доз, провоцирующего весь спектр форм лучевого и токсического процессов, а также минимизировать влияние факторов неопределенности получаемых характеристик, снижающих объективность результатов оценки ожидаемых последствий воздействия;
 - развитие методологии и доступной для широкого пользования информационной базы эпидемиологических исследований по выявлению пагубных последствий действия химических веществ и ионизирующих излучений на население; совершенствование системы длительного мониторинга здоровья лиц, перенесших токсические и лучевые воздействия;
 - детальное изучение механизмов действия низкоинтенсивных факторов химической и радиационной природы, вопросов экотоксикологии и радиационной экологии;
 - установление механизмов развития и патогенеза поражений, формирующихся при комбинированном действии факторов различной природы с учётом индивидуальной радио- и химической резистентности и разработка соответствующих предсказательных маркеров;
 - выявление, изучение механизмов действия, проведение доклинических и клинических испытаний потенциальных антидотов и противолучевых препаратов;
 - совершенствование законодательной базы в области химической и радиационной безопасности; создание единого глоссария в области токсикологической безопасности;
 - научное обоснование современных экологических нормативов поступления токсикантов и радионуклидов в биоты разного типа экосистем;
 - создание аналогичного всеобъемлющему регистру потенциально опасных химических и биологических веществ реестра радионуклидов и реестра (классификации) воздействий разных типов радиации — ионизирующих излучений, в том числе тяжелых ионов, а также неионизирующих излучений.

3. Обратиться в Министерство здравоохранения РФ с ходатайством:

- о скорейшем правовом урегулировании процесса формирования резерва (неснижаемого запаса) средств антидотной терапии и радиозащитных препаратов в медицинских организациях субъектов РФ, предназначенных для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций химической и радиационной природы;
- о введении специальности «токсикология» в список базовых специальностей Номенклатуры специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации.

4. Обратиться в Министерство образования и науки РФ с ходатайством о введении учебных дисциплин «токсикология», «радиобиологии и радиационная медицина» в Федеральные государственные образовательные стандарты высшего и среднего профессионального образования по специальностям группы «Здравоохранение» в качестве обязательных учебных дисциплин.

В заключение хочется отметить, что параллельное рассмотрение научных проблем, возникающих при действии на человека и биоту таких двух, казалось бы, различных факторов, как химические вещества и ионизирующая радиация, проникающих во все сферы жизни и деятельности, представляет несомненный интерес. По опыту пяти прошедших конференций можно сказать, что в целях и методах фундаментальных исследований, в медико-биологических и клинических проблемах, в юридической и правовой сферах, в вопросах подготовки специалистов в этих областях обнаруживается много параллелизма и общности. Поэтому участие в таких конференциях дает специалистам дополнительный опыт и обогащает новыми идеями.

Электронная версия научной программы, сборника тезисов докладов, решения конференции, копии презентаций ряда пленарных докладов представлены на сайте научного совета РАН по радиобиологии www.radbio.ru, Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ www.gronv.ru, а также на официальных сайтах учреждений — организаторов этой конференции.

А.Н. Гребенюк, В.И. Найдич

Поступила: 13.07.2015

Принята к публикации: 28.10.2015

О НАГРАЖДЕНИИ ПРОФЕССОРА М.И. БАЛОНОВА МЕДАЛЬЮ СИНКЛЕРА

Mikhail Balonov Recelves NCRP Sincler Medal

Балонов Михаил Исаакович — доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией защиты ФБУН НИИ радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, член Российской национальной комиссии по радиационной защите и Международной Комиссии по Радиологической защите (2001–2013).

С 1986 г. деятельность Балонova М.И. была подчинена задачам оценки и ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Результаты чернобыльских исследований Балонova М.И. и его сотрудников использовались при принятии правительственных решений по вопросам защиты и медицинского сопровождения населения загрязненных территорий, а публикации — в докладах Научного комитета по действию атомной радиации при ООН (НКДАР ООН) 2000 и 2008 гг.

В 1990-х гг. по поручению Минздрава РФ Балонов М.И. организовал полевые исследования в ряде регионов РФ, подвергшихся радиационному воздействию

в процессе становления атомной промышленности СССР, разработки и испытаний ядерного оружия: в Челябинской области в зоне операций ПО Маяк, в российской Арктике, в Алтайском крае. По итогам этих исследований были внедрены в практику рекомендации по радиационной и социальной защите населения указанных регионов.

В 1990 г. Балонов М.И. как эксперт в вопросах радиационной защиты был избран в члены Национальной комиссии по радиологической защите СССР, а в 1992 г. — членом Российской научной комиссии по радиологической защите (РНКРЗ). С 2001 по 2013 гг. был членом Комитета 2 (Дозиметрия) Международной Комиссии по Радиологической защите (МКРЗ), активно участвовал в разработке новых направлений радиационной защиты и подготовке международных рекомендаций.

С 2000 по 2007 гг. Балонов М.И. работал в Международном агентстве по атомной энергии (МАГАТЭ) руководителем подразделения в отделе



Президент Национального совета США по радиационной защите и измерениям Джон Бойс и Михаил Исаакович Балонов. Формулировка на медали: «В знак признания высоких успехов в радиологической науке».

радиационной безопасности, был научным секретарем Чернобыльского Форума ООН. За время работы в МАГАТЭ им разработан ряд международных стандартов безопасности и подготовлены публикации по разным аспектам радиационной защиты населения от радиации, организованы международные конференции и совещания. В сотрудничестве с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработал международные руководства по содержанию радионуклидов в пищевых продуктах и питьевой воде. В составе коллектива МАГАТЭ в 2005 г. он был удостоен Нобелевской премией мира. В 2006 г. Национальная комиссия по радиационной защите США наградила М.И. Балонова дипломом и памятным знаком за прочтение учёным США престижной Синклеровской лекции «Ретроспективный анализ последствий Чернобыльской аварии».

С 2007 г. Балонов М.И. возглавляет лабораторию защиты в НИИ радиационной гигиены, основная тематика которой — радиационная защита в медицине. Под руководством М.И. Балонова проведены работы по оптимизации радиационной защиты в медицине, развитию отечественной нормативной базы и гармонизации её с международными рекомендациями. По всей стране ведется сбор данных о реальных дозах у пациентов при различных радиологических процедурах, разработано и внедрено в медицинскую практику более 10 санитарных правил и методических документов.

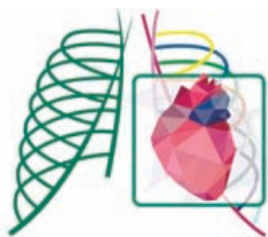
Балонов М.И. активно участвует в научно-педагогической деятельности института. С 2009 г. он читает лекции цикла «Радиационная защита пациентов и персонала в медицине» дополнительного профессионального образования врачей. Готовит молодых сотрудников к защите диссертаций: одна диссертация защищена в 2013 г., ещё три находятся в процессе подготовки. Всего под его руководством защищена одна докторская и семь кандидатских диссертаций в области гигиены, радиобиологии и радиоз экологии.

Международные организации (НКДАР ООН, ВОЗ, ФАО, МАГАТЭ, ЕС) привлекают Михаила Исаковича в качестве эксперта для решения важных научно-практических вопросов. Он — ведущий эксперт доклада НКДАР ООН 2008 г. по последствиям чернобыльской аварии и доклада 2013 г. по последствиям аварии на АЭС «Фукусима-1», а также участник ряда международных проектов научного сотрудничества с организациями ЕС и США. Соавтор доклада МАГАТЭ 2015 г. по преодолению последствий фукусимской аварии. Правительство Японии пригласило его в качестве консультанта по вопросам организации защитных мероприятий и оценок доз для населения Японии после аварии на АЭС «Фукусима-1».

М.И. Балонов — участник разработки «Норм радиационной безопасности» и «Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности» и более 40 отечественных и международных нормативно-методических документов. Член редакционных коллегий журналов «Радиационная гигиена», «Медицинская радиология и радиационная безопасность», международного журнала «Радиационная Защита» (Journal of Radiological Protection), рецензент ряда научных журналов. Автор более 270 научных публикаций, в том числе 11 монографий и справочников, пяти изобретений. Монография с его соавторством «Авария на АЭС Фукусима-1» в 2013 г. удостоена первой премии на конкурсе Росатома.

Балонову М.И. присвоено звание «Отличник здравоохранения», он награжден медалью «За спасение погибавших» и памятной медалью имени профессора П.В. Рамзаева «За вклад в развитие радиационной гигиены».

Михаил Исаакович Балонов является выдающимся ученым, внесшим значительный личный вклад в развитие отечественной радиационной гигиены, его научные разработки были использованы в трудный период после Чернобыльской аварии, они широко известны за рубежом и способствуют повышению престижа российской науки в мире.



IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС И ШКОЛА ДЛЯ ВРАЧЕЙ КАРДИОТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ

19-20 февраля 2016, Санкт-Петербург,
Corinthia St. Petersburg «Невский Палас»

**Организационный комитет приглашает Вас принять участие в работе
IV Международного конгресса и школы для врачей «Кардиоторакальная радиология»**

Даты проведения: 19–20 февраля 2016

Место проведения: Санкт-Петербург, отель Corinthia St. Petersburg «Невский Палас»

(Невский пр. 57, ст. м. «Маяковская»)

Сайт мероприятия: <http://congress-ph.ru/event/kardiotarakal>

Телефон: +7 (812) 380-31-52, 380-31-53

Электронная почта: welcome@congress-ph.ru

Информация о мероприятии

В программу включены тематические семинары, лекции и секционные заседания. В рамках конгресса запланированы лекции ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области диагностики и лечения органов дыхания и кровообращения, тематическая выставка, мастер-классы от компаний.

Направления

Современные технологии визуализации в торакальной радиологии; кардиоваскулярная радиология; визуализация в торакальной онкологии и онкогематологии; визуализация в пульмонологии; торакальная радиология во фтизиатрии; визуализация в торакальной хирургии; торакальная радиология в педиатрии; визуализация торакальной и сочетанной травмы; ядерная медицина при заболеваниях сердца и легких; интервенционные процедуры в торакальной радиологии; эндоскопический ультразвук при патологии органов дыхания.

Информация по подаче тезисов

Тезисы и заявки на доклады в рамках конгресса, а также лекции в рамках школы для врачей принимаются до 5 декабря 2015. С правилами оформления тезисов можно ознакомиться на сайте Конгресса.

Публикация материалов от зарегистрированных делегатов осуществляется бесплатно.

Организаторы мероприятия

- ✓ Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ✓ Российская ассоциация радиологов
- ✓ Общество торакальных радиологов
- ✓ Общество специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
- ✓ Санкт-Петербургское радиологическое общество
- ✓ Российская Медицинская академия последипломного образования
- ✓ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова
- ✓ СПбОО «Человек и его здоровье»

Дополнительная информация

В рамках конгресса будет проведена тематическая выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных веществ.



СПбОО «Чиз»
+7 (812) 380 3155; 380 3156
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



**INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE**

ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 380 3153; 380 3154
welcome@congress-ph.ru
www.ics.spb.ru

А.Ю. Бушманов, А.С. Кретов**ЗАБОЛЕВАНИЕ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ: НЕСЧАСТНЫЙ СЛУЧАЙ НА ПРОИЗВОДСТВЕ ИЛИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ — КАК ОТЛИЧИТЬ?****A.Y. Bushmanov, A.S. Kretov****Ionizing Radiation Related Disease: Occupational Disease or Accident at Work — How to Distinguish?**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

В соответствии с Трудовым кодексом Российской Федерации и Федеральным законом от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» в Российской Федерации заболевания от воздействия ионизирующего излучения, связанные с профессиональной деятельностью, которые дают работнику право на получение возмещения причиненного вреда здоровью, подразделяются на две группы: профессиональные заболевания (острые и хронические) и несчастные случаи на производстве.

До настоящего момента, к сожалению, не были предложены четкие разъяснения, позволяющие обоснованно определить в каких случаях имеет место профессиональное заболевание, а в каких — несчастный случай на производстве.

Предложен подход, позволяющий четко дифференцировать случаи профессиональных заболеваний вследствие воздействия ионизирующего излучения и несчастные случаи на производстве.

Ключевые слова: профессиональное заболевание, несчастный случай на производстве, ионизирующее излучение

In accordance with the Labour Code of the Russian Federation and the Federal law dated 24.07.1998 № 125-FZ, in the Russian Federation ionizing radiation that causes diseases associated with professional activities that give the an employee the right to receive compensation for injury of the caused harm to health, are divided into two groups: occupational diseases and industrial accidents.

Unfortunately, a clear explanation to reasonably determine in what cases there is an occupational disease or an industrial accident is not given.

This article offers an approach for clearly differentiating cases of occupational diseases due to exposure to ionizing radiation, and industrial accidents.

Key words: occupational disease, accident at work, ionizing radiation

В соответствии с Трудовым кодексом Российской Федерации и Федеральным законом от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» в Российской Федерации заболевания от воздействия ионизирующего излучения, связанные с профессиональной деятельностью, которые дают работнику право на получение возмещения причиненного вреда здоровью, подразделяются на две группы [1, 2]:

- профессиональные заболевания (острые и хронические) (далее — ПЗ),
- несчастные случаи на производстве (далее — НС).

Обе группы заболеваний являются страховыми случаями, при возникновении которых обеспечение по страхованию (пособия по временной нетрудоспособности, страховые выплаты, оплата дополнительных расходов, связанных с реабилитацией и др.) работник получает из Фонда социального страхования. Страховать работника от НС и ПЗ, в том числе перечислять страховые взносы в Фонд социального страхования, — обязанность работодателя [2].

Процедура признания заболевания от воздействия ионизирующего излучения страховым случаем, т.е. связанным с производственной деятельностью работодателя (ПЗ или НС), предусматривает в обязательном порядке проведение расследования данного случая. По результатам расследования выносятся заключение о наличии (отсутствии) указанной связи. Порядки инициации и собственно расследования возможного случая ПЗ и НС отличаются [1].

В случае подозрения на наличие ПЗ процесс расследования осуществляется в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 № 967 «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний» и приказом Минздрава России от 28.05.2001 № 176 «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации». При подозрении на наличие НС регламент расследования в основном определяется Трудовым кодексом Российской Федерации (статьи 227–231). Для инициации расследования ПЗ необходимо оформление извещения о предварительном диагнозе профессионального заболевания, для НС

— поступление информации работодателю о произошедшем НС [1, 3, 4].

Таким образом, работодателю, его уполномоченным представителям, медицинским специалистам, самому пострадавшему работнику уже на этапе возникновения подозрения на связь заболевания с воздействием ионизирующего излучения важно определиться: какой вид страхового случая необходимо расследовать?

Наибольшие трудности возникают при решении данного вопроса в отношении острых заболеваний от воздействия ионизирующего излучения.

Пример № 1. Сотрудник одного из научно-исследовательских институтов получил острое местное лучевое поражение кистей рук под пучком ускорителя электронов в связи со сбоем системы безопасности — несчастный случай на производстве или профессиональное заболевание?

Пример № 2. У сотрудника бригады дефектоскопии диагностирована легкая степень острой лучевой болезни в связи с несвоевременным обнаружением неисправности гамма-дефектоскопа (источник не вернулся в исходное положение) — несчастный случай на производстве или профессиональное заболевание?

Пример № 3. У сотрудника спасательного формирования в результате ликвидации радиационной аварии диагностирована тяжелая степень лучевой болезни — несчастный случай на производстве или профессиональное заболевание?

До настоящего момента, к сожалению, не были предложены четкие разъяснения, позволяющие обоснованно определить, в каких случаях имеет место НС, а в каких профессиональное заболевание. Чтобы подойти к решению вопроса, необходимо выяснить, какие определения дает для НС и ПЗ современная законодательная и нормативная база Российской Федерации.

Статья 3 Федерального закона от 24.07.1998 № 125-ФЗ [2]:

— «несчастный случай на производстве — событие, в результате которого застрахованный получил увечье или иное повреждение здоровья при исполнении им обязанностей по трудовому договору и в иных установленных настоящим Федеральным законом случаях как на территории страхователя, так и за ее пределами либо во время следования к месту работы или возвращения с места работы на транспорте, предоставленном страхователем, и которое повлекло необходимость перевода застрахованного на другую работу, временную или стойкую утрату им профессиональной трудоспособности либо его смерть»;

— «профессиональное заболевание — хроническое или острое заболевание застрахованного, являющееся результатом воздействия на него вредного (вредных) производственного (производственных) фактора (факторов) и повлекшее временную или стойкую утрату им профессиональной трудоспособности».

Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 № 967 [3]:

- «расследованию и учету в соответствии с настоящим Положением подлежат острые и хронические профессиональные заболевания (отравления), возникновение которых у работников и других лиц (далее именуются — работники) обусловлено воздействием вредных производственных факторов при выполнении ими трудовых обязанностей или производственной деятельности по заданию организации или индивидуального предпринимателя»;
- «под острым профессиональным заболеванием (отравлением) понимается заболевание, являющееся, как правило, результатом однократного (в течение не более одного рабочего дня, одной рабочей смены) воздействия на работника вредного производственного фактора (факторов), повлекшее временную или стойкую утрату профессиональной трудоспособности»;
- «под хроническим профессиональным заболеванием (отравлением) понимается заболевание, являющееся результатом длительного воздействия на работника вредного производственного фактора (факторов), повлекшее временную или стойкую утрату профессиональной трудоспособности».

Утвержденные определения свидетельствуют о том, что ПЗ и НС, в том числе от воздействия ионизирующего излучения, имеют ряд общих характеристик:

- могут быть признаны в отношении застрахованных работников (физические лица, выполняющие работу на основании трудового договора, заключенного со страхователем; физические лица, осужденные к лишению свободы и привлекаемые к труду страхователем; физические лица, выполняющие работу на основании гражданско-правового договора, если в соответствии с таким договором страхователь обязан уплачивать страховые взносы в Фонд социального страхования Российской Федерации).
- возникают при исполнении трудовых обязанностей или выполнении какой-либо работы по поручению работодателя (его представителя), а также при осуществлении иных правомерных действий, обусловленных трудовыми отношениями с работодателем либо совершаемых в его интересах;
- влекут утрату трудоспособности.

Анализируя определения на предмет различий между ПЗ и НС, можно сделать вывод о том, что ПЗ, в отличие от НС, является результатом воздействия одного или нескольких вредных производственных факторов, работа в условиях воздействия которого входит в трудовые обязанности работника.

Понятие о том, что такое вредный производственный фактор, дано в статье 209 Трудового кодекса Российской Федерации: «вредный производственный фактор — производственный фактор, воздействие которого на работника может привести к его заболеванию» [1].

Согласно Федеральному закону от 28.12.2013 № 426-ФЗ и Руководству Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Роспотребнадзором 29.07.2005) наличие вредных производственных факторов на рабочем месте определяется в ходе оценки условий труда, а заболевания у работника могут вызвать производственные факторы, уровни воздействия которых превышают установленные гигиенические нормативы, т.е. характеризуются классом условий труда 3 или 4 [5, 6].

Таким образом, в тех случаях, когда имеется подозрение на связь заболевания с воздействием ионизирующего излучения класса условий труда 3 или 4, работа в условиях воздействия которого входит в трудовые обязанности работника, следует оформлять извещение о предварительном диагнозе профессионального заболевания и проводить расследование в соответствии с требованиями постановления Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 № 967 [3].

В случаях, когда заболевание возникает при исполнении трудовых обязанностей, но является результатом контакта с ионизирующим излучением, превышающим установленные гигиенические нормативы, работа в условиях воздействия которого не входит в трудовые обязанности работника, следует сообщать работодателю о произошедшем НС и проводить расследование в соответствии с требованиями Трудового кодекса Российской Федерации (статьи 227–231) [1].

Еще одним косвенным, но не обязательным, признаком случаев ПЗ от воздействия ионизирующего излучения является факт прохождения ранее работником предварительных и периодических медицинских осмотров по фактору «ионизирующее излучение».

Представленный подход к методике дифференциации НС и ПЗ находит поддержку в статье 227 Трудового кодекса Российской Федерации: «расследованию в установленном порядке как несчастные

случаи подлежат события, в результате которых пострадавшими были получены: телесные повреждения (травмы), в том числе нанесенные другим лицом; тепловой удар; ожог; обморожение; утопление; поражение электрическим током, молнией, излучением; укусы и другие телесные повреждения, нанесенные животными и насекомыми; повреждения вследствие взрывов, аварий, разрушения зданий, сооружений и конструкций, стихийных бедствий и других чрезвычайных обстоятельств, иные повреждения здоровья, обусловленные воздействием внешних факторов» — т.е. приводятся факторы и события, которые возникают на рабочем месте внезапно, нестандартно, в том числе в случаях отклонения производственного процесса от нормального штатного течения [1].

Дополнительно стоит отметить общеупотребительный смысл термина «несчастный случай»: несчастие, непредвиденное стечение обстоятельств, сопровождающееся человеческими жертвами, увечьем; неприятная случайность [7].

Теперь, используя предложенный подход к методике дифференциации НС и ПЗ, можно провести анализ ранее приведенных примеров:

Пример № 1. Сотрудник одного из научно-исследовательских институтов получил острое местное лучевое поражение кистей рук под пучком ускорителя электронов в связи со сбоем системы безопасности — несчастный случай на производстве или профессиональное заболевание?

В трудовые обязанности данного сотрудника не входила работа под воздействием пучка ускорителя электронов, следовательно, имеет место несчастный случай на производстве.

Пример № 2. У сотрудника бригады дефектоскопии диагностирована легкая степень острой лучевой болезни в связи с несвоевременным обнаружением неисправности гамма-дефектоскопа (источник не вернулся в исходное положение) — несчастный случай на производстве или профессиональное заболевание?

В трудовые обязанности данного сотрудника не входила работа под воздействием ионизирующего излучения, превышающего установленные гигиенические нормативы от неисправного гамма-дефектоскопа, следовательно, имеет место несчастный случай на производстве, в том числе если сотрудник проходил предварительные и периодические медицинские осмотры по фактору «ионизирующее излучение».

Пример № 3. У сотрудника спасательного формирования в результате ликвидации радиационной аварии диагностирована тяжелая степень лучевой болезни — несчастный случай на производстве или профессиональное заболевание?

В трудовые обязанности данного сотрудника входит работа со всеми факторами радиационной аварии, в том числе ионизирующее излучение с возможным превышением установленных гигиенических нормативов, следовательно, имеет место профессиональное заболевание.

В заключение важно отметить, что в основной массе случаев нет принципиальной разницы, как будет квалифицировано возникшее от воздействия ионизирующего излучения заболевание (НС или ПЗ), т.к. в обоих случаях работник застрахован, имеет право на возмещение вреда здоровью и данное возмещение будет осуществлять Фонд социального страхования независимо от работодателя [2]. Однако на практике порой работодателю выгоднее представлять НС в виде профессионального заболевания. Такая выгода обусловлена тем, что ПЗ от воздействия ионизирующего излучения является результатом профессиональной деятельности при нормальном штатном течении производственного процесса и дает возможность скрывать внештатные ситуации и аварии, ссылаясь на вредные условия труда и невозможность по тем или иным причинам их улучшить. Случаи НС от воздействия ионизирующего излучения, напротив, являются результатом отклонений производственного процесса от нормального штатного течения по различным причинам, характеризуются наличием вины конкретных сотрудников, являются одним из признаков не удовлетворительной организации процесса охраны труда и в целом жестче контролируются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Трудовой Кодекс Российской Федерации» от 30.12.2001 № 197-ФЗ.
2. Федеральный закон от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний».
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 № 967 «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний».
4. Приказ Минздрава РФ от 28.05.2001 № 176 «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации».
5. Федеральный закон от 28.12.2013 № 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда».
6. Р2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда.
7. *Ожегов С.И., Шведова Н.Ю.* Толковый словарь русского языка. — Москва, 1992.

Поступила: 01.07.2015

Принята к публикации: 30.10.2015

Ю.Г. ГРИГОРЬЕВ. АЛГОРИТМЫ РАДИОБИОЛОГИИ: АТОМНАЯ РАДИАЦИЯ, КОСМОС, ЗВУК, РАДИОЧАСТОТЫ, МОБИЛЬНАЯ СВЯЗЬ; ОЧЕРКИ НАУЧНОГО ПУТИ. – М., 2015, 263 с.

Y.G. Grigoriev. Algorithms of radiology. Atomic radiation, space, sound, radiofrequencies, mobile communications: One life in science. – Moscow, 2015, 263 pp.

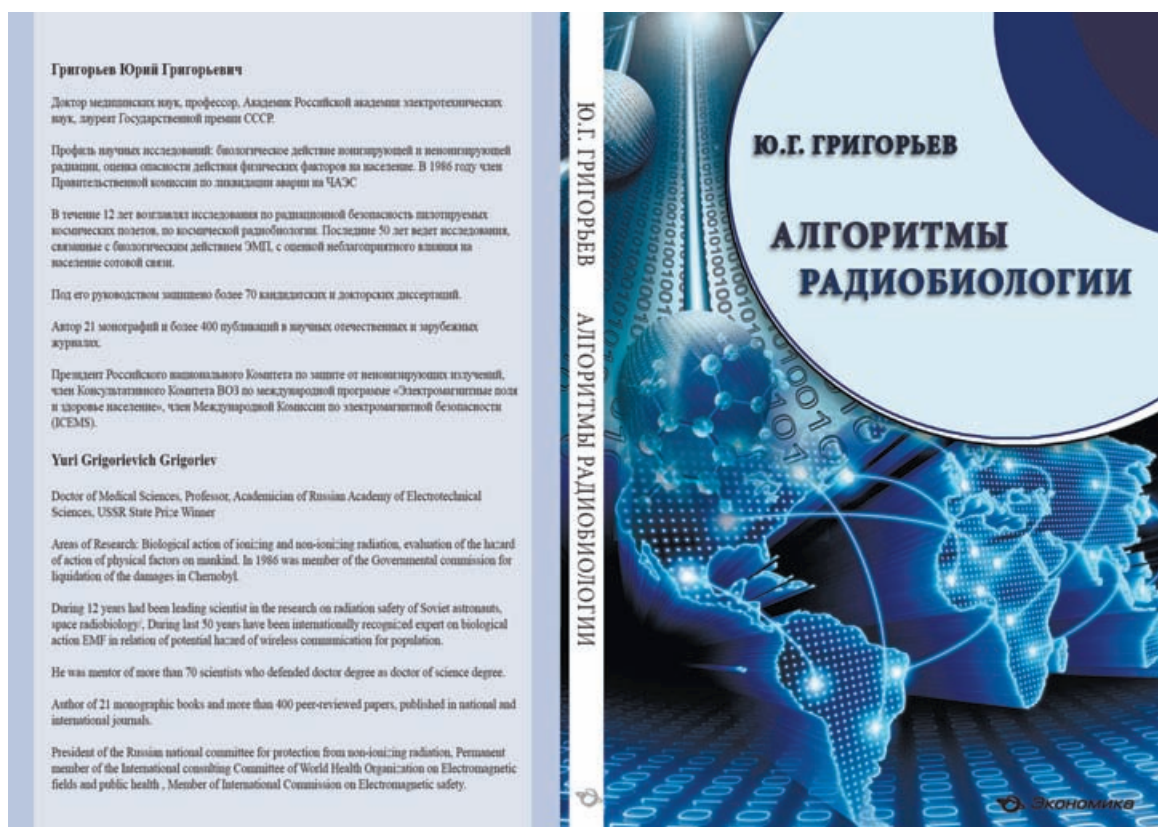
Книга издана в связи с 90-летием Григорьева Юрия Григорьевича — профессора, доктора медицинских наук, Лауреата Государственной премии.

В книге представлено краткое научное обобщение итогов 65-летней научной деятельности профессора Ю.Г. Григорьева, включая исследования по радиобиологии и радиационной безопасности в первые десятилетия осуществления Государственной программы создания атомного оружия и использования атомной энергии в мирных целях, по обеспечению радиационной безопасности первых пилотируемых космических полетов, по проблеме

гигиенической оценки опасности ряда физических факторов внешней среды, инфразвука, гипогеомагнитного поля, ЭМП РЧ, включая оценку электромагнитной опасности сотовой связи для населения.

Особое внимание автор уделяет своим руководителям на первых этапах своей научной деятельности, коллективам институтов и научных центров, в которых проходило формирование автора как ученого и осуществлялась его научная деятельность.

Обобщены результаты педагогической деятельности профессора Ю.Г. Григорьева.



Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Сидоров Д.А. и соавт.
Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф:
Учебник для курсантов и студентов медицинских и фармацевтических
вузов (факультетов). Под ред. А.Н. Гребенюка. – Том II. Медицина
катастроф. – СПб., 2015, 300 с.

Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Sidorov D.A. et al.
Life Safety. Emergency Medicine: A textbook for students of military,
medical and pharmaceutical universities (faculties). Ed. A.N Grebenyuk.
Volume II. Emergency Medicine. – Saint Petersburg, 2015, 300 pp.

Авторский коллектив: Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Сидоров Д.А., Бутомо Н.В., Горячев А.Б., Давыдова Е.В., Зацепин В.В., Игониная Н.А., Конев В.В., Кононов В.Н., Кузин А.А., Легеза В.И., Луцык М.А., Маркизова Н.Ф., Мирошниченко Ю.В., Мусийчук Ю.И., Мясников В.А., Полозова Е.В., Преображенская Т.Н., Рейнюк В.Л., Рыбалко В.М., Смирнов Н.А., Стрелова О.Ю., Тарумов Р.А., Шилов Ю.В.

Рецензенты: профессор кафедры организации и тактики медицинской службы Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова заслуженный деятель науки РФ доктор медицинских наук профессор А.М. Шелепов; профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова доктор медицинских наук доцент А.А. Тимошевский

Учебник подготовлен в соответствии с учебной программой и тематическим планом изучения учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф». В нем изложены основы лечебно-эвакуационного обеспечения населения в чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени, современные подходы к медико-санитарному обеспечению населения при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций химической и радиационной природы, природного, дорожно-транспортного, взрыво- и пожароопасного характера, представлены основные санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, даны основы организации медицинского снабжения в чрезвычайных ситуациях, описаны задачи, организационная структура и органы управления Всероссийской службой медицины катастроф.

Учебник предназначен для курсантов и студентов факультетов подготовки врачей Военно-медицинской академии, но может быть использован для студентов медицинских и фармацевтических вузов (факультетов).



**УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ
« МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ »
В 2015 ГОДУ**

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

И.И. Еремин, А.Ю. Бушманов, А.В. Аксеев, Г.П. Димов, А.А. Пулин, И.Н. Корсаков, П.С. Еремин, Н.Л. Лазарева, В.Л. Зорин, К.В. Котенко. Влияние хронического радиационного воздействия на регенеративный потенциал фибробластов кожи. **60**, № 1, С. 15–19.

А.А. Иванов, И.Е. Андрианова, Т.М. Булыгина, О.В. Дорожкина, В.Н. Мальцев, Н.М. Ставракова, Г.А. Шальнова, А.Ю. Бушманов. Фармакологические эффекты меланина у облученных мышей. **60**, № 5, С. 5–11.

Ю.Е. Квачева. Эмпериполез и механизмы формирования пострадиационной аплазии мегакариоцитарного ростка гемопоэза. **60**, № 2, С. 9–14.

К.В. Котенко, Б.Б. Мороз, Ю.Б. Дешевой, Т.А. Насонова, О.А. Добрынина, В.Г. Лебедев, А.В. Лырщикова, И.И. Еремин. Сингенные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки в терапии длительно незаживающих лучевых язв кожи в эксперименте. **60**, № 2, С. 5–8.

С.В. Осовец. К теории радиационного поражения и восстановления. **60**, № 4, С. 5–11.

В.П. Федоров, О.П. Гундарова, Н.В. Сгибнева, Н.В. Маслов. Радиационно-индуцированные и возрастные изменения нейронов мозжечка. **60**, № 4, С. 12–18.

Л.В. Шульгина, В.Ф. Михайлов, Е.В. Ледин, Н.Ф. Раева, Г.Д. Засухина. Оценка эффективности р53-зависимой системы сохранения стабильности генома по содержанию микроРНК и мРНК в крови онкологических больных. **60**, № 1, С. 5–14.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

А.В. Аксеев, В.К. Иванов, Т.Г. Сазыкина, С.М. Шинкарев. Последствия ядерной аварии на АЭС «Фукусима-1» (обзор доклада НКДАР ООН 2013 г.). **60**, № 5, С. 12–24.

Р.М. Алексахин. Радиоэкологические аспекты ядерной аварии на АЭС «Фукусима-1». **60**, № 5, С. 25–30.

И.А. Галстян, Н.М. Надежина, М.Г. Левадная, А.В. Аксененко. Язва-рак кожи в исходе местного лучевого поражения. **60**, № 1, С. 26–32.

А.К. Гуськова. Значение адекватной информации о действии ионизирующего излучения в современном мире. **60**, № 1, С. 20–25.

А.К. Гуськова. Принципы подготовки медиков общего профиля для участия в оказании помощи при различных авариях и инцидентах. **60**, № 2, С. 22–24.

А.С. Лунев, О.Е. Клементьева, Г.В. Кодина. Расчетные исследования прогнозных значений поглощенных доз для оценки безопасности радиофармацевтического препарата ⁶⁸Ga-цитрат. **60**, № 4, С. 19–26.

Б.Я. Наркевич, Ю.В. Лысак. Обеспечение радиационной безопасности при амбулаторном режиме приме-

нения терапевтических радиофармпрепаратов. **60**, № 4, С. 27–35.

Б.Я. Наркевич, С.В. Ширяев, В.В. Крылов. Повышает ли новая версия ОСПОРБ-99/2010 уровень радиационной безопасности в ядерной медицине? **60**, № 6, С. 5–9.

А.Л. Полюдин, Р.И. Юсупов. Исследование радиационных факторов при газодинамических испытаниях в РФЯЦ ВНИИТФ. **60**, № 4, С. 36–42.

Н.К. Шандала, И.П. Коренков, В.В. Романов. Состояние радиационно-гигиенической обстановки в районе размещения АЭС. **60**, № 2, С. 15–21.

Н.К. Шандала, Д.В. Исаев, Т.И. Гимадова, С.М. Киселёв, М.П. Семенова, В.А. Серегин, А.В. Титов, С.Б. Золотухина, Л.А. Журавлёва, Е.А. Хохлова. Радиационная обстановка в городе Краснокаменске. **60**, № 6, С. 10–14.

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

Т.В. Азизова, Р. Хейлок, М.Б. Мосеева, И.В. Пикулина, Е.С. Григорьева. Риск заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников ПО «Маяк»: 1948–1982 гг. **60**, № 4, С. 43–61.

Т.А. Астрелина, А.Ю. Бушманов, И.В. Кобзева, А.В. Аксеев, Г.П. Димов, П.С. Еремин, А.С. Самойлов. Оценка пролиферативной и секреторной активности фибробластов кожи у пациентов с хроническим радиационным облучением. **60**, № 6, С. 15–19.

Е.Э. Западская, О.А. Тихонова, И.И. Еремин, В.Ю. Нугис, Ю.А. Жгутов, М.Г. Козлова. Сравнительный анализ информативности теста Ве-LPT по изучению стимуляции пролиферации лимфоцитов у лиц, контактировавших с бериллием. **60**, № 2, С. 47–55.

А.М. Лягинская, В.В. Романов, И.М. Петоян, В.А. Осипов, А.П. Ермалицкий. Состояние здоровья населения, проживающего вблизи Смоленской АЭС. **60**, № 2, С. 25–36.

В.Ю. Нугис, М.Г. Козлова. Цитогенетические исследования в двух ситуациях обнаружения неконтролируемых источников ионизирующего излучения. **60**, № 2, С. 37–46.

РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Л.Н. Белых, А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, В.П. Невзоров. О теоретических оценках среднего риска общей смертности и правомерности применения различных законов распределения вероятностей в эпидемиологических исследованиях. **60**, № 5, С. 40–45.

Л.Н. Белых, А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, В.П. Невзоров. Оценка пожизненного радиогенного риска онкологической смертности и заболеваемости. **60**, № 6, С. 20–26.

Е.И. Рабинович, В.Ф. Обеснюк, С.В. Поволоцкая, С.Н. Соколова, В.А. Турдакова. Оценка влияния факторов риска на развитие атрофического гастрита у работников предприятия атомной промышленности. **60**, № 5, С. 31–39.

А.Р. Туков, А.П. Бирюков, И.Л. Шафранский, А.А. Фомин. Сравнительный анализ риска при радиационно-эпидемиологическом исследовании лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, с использованием различных видов облучения. **60**, № 6, С. 27–33.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

И.С. Захаров. Особенности костной денситометрии у женщин в постменопаузальном периоде. **60**, № 2, С. 56–59.

И.С. Захаров, Г.И. Колпинский, Г.А. Ушакова, Е.С. Каган. Использование трехмерной костной денситометрии в прогнозировании риска остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузе. **60**, № 5, С. 46–49.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Н.К. Вознесенский, Н.В. Богданов, С.Л. Дорохович, Ю.Г. Забарянский, Ю.А. Кураченко, Е.С. Матусевич, В.А. Левченко, Ю.С. Мардынский, Н.Н. Вознесенская. Моделирование температурных полей в костной ткани позвонков при стабилизирующей вертебропластике. **60**, № 4, С. 62–70.

N.K. Voznesensky, N.V. Bogdanov, S.L. Dorohovich, Yu.G. Zabaryansky, Yu.A. Kurachenko, Eu.S. Matusevich, V.A. Levchenko, Yu.S. Mardynsky, N.N. Voznesenskaya. The Modeling of Temperature Fields in Vertebra Bone at Stabilizing Vertebroplasty. **60**, № 6, С. 34–41.

Г.С. Жамгарян, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ю.И. Тюкалов. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с применением интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии. **60**, № 1, С. 39–44.

О.П. Трофимова, О.И. Чебан, З.П. Михина, С.В. Медведев, Ю.И. Прямикова, Н.П. Шипилина, Е.В. Тимошкина, Е.В. Поддубская, А.А. Маклакова, Н.В. Векова, О.С. Зайченко, А.В. Бердник, Ю.В. Быкова, М.П. Баранова, И.П. Коваленко, Л.Е. Ротобельская, С.И. Ткачев. Кардиоваскулярные осложнения у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения. **60**, № 1, С. 33–38.

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

И.П. Асланиди, Д.М. Пурсанова, О.В. Мухортова, А.В. Сильченков, О.Б. Карякин, В.А. Бирюков, В.И. Широкорад. Диагностика рецидива рака предстательной железы по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у пациентов после радикальной простатэктомии. **60**, № 5, С. 50–58.

В.Ф. Демин, А.А. Анциферова, Ю.П. Бузулуков, В.А. Демин, В.Ю. Соловьев. Ядерно-физический метод детектирования химических элементов в биологических и других образцах на основе активации зараженными частицами. **60**, № 2, С. 60–65.

А.С. Лунев. Математическое моделирование кинетики транспорта радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -цитрат для визуализации воспалений. **60**, № 6, С. 42–47.

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ

Л.Я. Клеппер. Формирование оптимального дозного поля при внутритканевой лучевой терапии как задача покрытия мишени кругами одинакового радиуса. **60**, № 1, С. 54–61.

ОБЗОР

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина. Лучевая терапия лимфомы Ходжкина: от «радикальной программы» лечения до современных технологий. **60**, № 4, С. 71–80.

Е.А. Дунаева, А.В. Бойко, Л.В. Демидова, Л.З. Вельшер, Л.И. Коробкова, А.Ю. Коробкова, О.Б. Дубовецкая, Т.А. Телеус. Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов. **60**, № 5, С. 59–73.

И.А. Знаменский, А.К. Кондаков, А.В. Гречко. Позитронно-эмиссионная томография с кислородом-15 в неврологии: часть I. Основные сведения и исторический обзор. **60**, № 6, С. 48–53.

В.Ю. Ковтун, В.Д. Гладких, Ю.А. Давидович, Е.С. Жорова, В.В. Огородникова, И.К. Беляев, В.И. Краснюк. К вопросу об использовании лекарственных форм пентамина и цинкамина. **60**, № 1, С. 45–53.

Ю.Н. Корыстов. Анализ радиобиологических данных для оценки канцерогенного риска малых доз ионизирующей радиации. **60**, № 2, С. 66–81.

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Р.М. Алексахин. XLIII Радиоэкологические чтения В.М. Клечковского. Сборник материалов под редакцией академика РАН Р.М. Алексахина. **60**, № 5, С. 74.

ДИСКУССИЯ

Н.И. Лебедев, М.В. Осипов, Е.В. Синяк, Е.П. Фомин. Алгоритм контрольного МСКТ-исследования органов брюшной полости у пациентов, находящихся в процессе химиотерапии. **60**, № 4, С. 81–86.

В.А. Лисин. О некоторых подходах к определению понятия «радиотерапевтический интервал» в лучевой терапии злокачественных новообразований. **60**, № 6, С. 54–59.

М.В. Осипов, М.Э. Сокольников «Проблема оценки канцерогенного риска медицинского облучения в когорте персонала предприятия ядерно-промышленного комплекса». **60**, № 6, С. 60–66.

А.Р. Туков. Комментарий к статье М.В. Осипова, М.Э. Сокольников «Проблема оценки канцерогенного риска медицинского облучения в когорте персонала предприятия ядерно-промышленного комплекса». **60**, № 6, С. 67–68.

РЕЦЕНЗИЯ

Л.А. Ильин. Рецензия на учебное пособие В.А. Костылева, Б.Я. Наркевича. Радиационная безопасность в

медицине. Учебное пособие. — М.: АМФ — Пресс, 2014, 202 с. **60**, № 1, С. 62–65.

ХРОНИКА

И.П. Коренков. 3-я Международная конференция по радиации и методам ее применения в различных областях знаний, г. Будва (Черногория) 8–12 июня 2015 г. **60**, № 5, С. 78.

IV Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология», г. Санкт-Петербург 19–20 февраля 2016 г., **60**, № 6, С. 75.

Конгресс Российской ассоциации радиологов, г. Москва 5–7 ноября 2015 г. **60**, № 4, С. 87.

А.Н. Гребенюк, В.И. Найдич. Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии: Российская научная конференция с международным участием, г. Санкт-Петербург, 4–6 июня 2015 г. **60**, № 6, С. 69–72.

А.С. Самойлов, Н.К. Шандала, С.М. Шинкарев, М.П. Семенова, В.В. Романов. 4-й Международный семинар по научным аспектам и ценностям, учитываемым при применении решений в области радиационной защиты, г. Москва, 9–11 июня 2015 г. **60**, № 5, С. 75–77.

Л.М. Рождественский, В.Ю. Нугис. Информация о VII съезде по радиационным исследованиям «Радиационная защита и модификация эффектов радиации», г. Москва, 21–24 октября 2014 г. **60**, № 1, С. 66–71.

О награждении профессора М.И. Балонова медалью Синклера. **60**, № 6, С. 73–74.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

И.П. Асланиди, Д.М. Пурсанова, О.В. Мухортова, А.В. Сильченков, Д.А. Рошин, А.В. Корякин. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива рака предстательной железы и метастатического рака почки. **60**, № 5, С. 79–81.

А.Ю. Бушманов, А.С. Кретов. Заболеваемость от воздействия ионизирующего излучения: несчастный случай на производстве или профессиональное заболевание — как отличить? **60**, № 6, С. 76–79.

Б.А. Кухта, Н.Н. Кононыкина, В.И. Краснюк, А.А. Молоканов, А.Г. Цовьянов, В.Н. Яценко, П.П. Ганцовский, Е.О. Грановская, О.А. Касымова, А.С. Кретов. Оценка доз облучения и экспертиза профессиональной пригодности при алиментарном поступлении цезия-137. **60**, № 1, С. 72–74.

ЮБИЛЕЙ

К 90-летию Ю.Г. Григорьева. **60**, № 5, С. 82–83.

НЕКРОЛОГ

Памяти А.К. Гуськовой, **60**, № 3, С. 79–80.

НОВЫЕ КНИГИ

С.Ф. Гончаров, В.И. Покровский, Н.И. Брико, Е.Б. Иванова, Ю.И. Погодин, А.И. Верещагин, М.И. Фалеев, Т.Н. Грязнева. Рекомендации населению по защите в чрезвычайных ситуациях природного характера. — М.: «ИД» Велт», 2013, 560 с. **60**, № 2, С. 83.

А.Н. Гребенюк, Д.А. Сидоров, В.А. Башарин и соавт. Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф: Учебник для курсантов и студентов медицинских и фармацевтических вузов (факультетов). Под ред. А.Н. Гребенюка. — Т.1. Безопасность жизнедеятельности. — СПб.: ВМедА, 2014, 220 с. **60**, № 1, С. 75.

А.Н. Гребенюк, Д.А. Сидоров, В.А. Башарин и соавт. Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф: Учебник для курсантов и студентов медицинских и фармацевтических вузов (факультетов). / Под ред. А.Н. Гребенюка. — Том II. Медицина катастроф. — СПб.: ВМедА, 2015, 300 с. **60**, № 6, С. 81.

Ю.Г. Григорьев, Н.И. Хорсева. Мобильная связь и здоровье детей: оценка опасности применения мобильной связи детьми и подростками: рекомендации детям и родителям. — М., 2014, 230 с. **60**, № 2, С. 82.

Ю.Г. Григорьев. Алгоритмы радиобиологии: атомная радиация, космос, звук, радиочастоты, мобильная связь; Очерки научного пути. — М.: Экономика, 2015, 263 с. **60**, № 6, С. 80.

Л.А. Ильин, Л.М. Рождественский, А.Н. Котеров, Н.М. Борисов. Актуальная радиобиология: курс лекций. М.: Издательский дом МЭИ, 2015, 240 с. **60**, № 4, С. 88.

В.И. Легеза, А.Н. Гребенюк, В.В. Бояринцев. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. — СПб., 2015, 216 с. **60**, № 5, С. 84.

С.Н. Лукьянова. «Электромагнитное поле СВЧ диапазона нетепловой интенсивности как раздражитель для центральной нервной системы». — М., 2015, 200 с. **60**, № 3, С. 84.

В.Н. Мальцев, Е.П. Пашков. Медицинская микробиология и иммунология. Под ред. В.В. Зверева. — М.: Практическая медицина, 2014. **60**, № 2, С. 84.

БИБЛИОГРАФИЯ

Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность». На русском языке. **60**, № 1, С. 77–80

Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность». На английском языке, **60**, № 1, С. 81–84.

Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2015 году, **60**, № 6, С. 82–84.

В статье В.Ф. Демин, А.А. Анцифорова, Ю.П. Бузулуков, В.А. Демин, В.Ю. Соловьев. Ядерно-физический метод детектирования химических элементов в биологических и других образцах на основе активации заряженными частицами, опубликованной в № 2 журнала за 2015 г. по вине авторов допущена опечатка в фамилии одного из соавторов. Фамилию второго соавтора следует читать как А.А. Анцифорова, а не А.А. Анцифорова. В списке авторов на английском языке эта фамилия записана правильно.

Редакция журнала