

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)
FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY (THE FMBA OF RUSSIA)

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2019

Том 64

№ 3

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

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
The journal is included in the list of VAK (Higher Attestation Commission) of the leading
peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works

Журнал вошел в международную библиографическую базу данных Scopus
и в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI), размещенный на платформе Web of Science
The journal entered the bibliographic database Scopus
and the Russian Science Citation Index (RSCI), hosted on the Web of Science platform

Москва
Moscow

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

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

ISSN 1024-6177 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

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

Главный редактор В.В. УЙБА – д.м.н., проф.

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующая редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко
Технический редактор В.В. Колесниченко

Адрес редакции журнала:

123182, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@yandex.ru

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

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 10.06.2019. Формат 60 × 88/8

Печать офсетная. 11,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123182, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

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

ISSN 1024-6177 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

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

Editor in Chief Vladimir Uiba – Dr. Sci. Med., Prof.

Editorial Board:

G. M. Avetisov – Dr. Sci. Biol., Prof.; R. V. Arutyunyan – Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.; A. V. Boiko – Dr. Sci. Med., Prof.;
A. P. Biryukov – Dr. Sci. Med., Prof.;
A. Yu. Bushmanov – Dr. Sci. Med., Prof.; A. A. Wainson – Dr. Sci. Biol., Prof.; V. F. Demin – Dr. Sci. Tech., Cand. Sci. Phys.-Math.,
Assistant Prof.; I. P. Korenkov – Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Prof.; A. N. Koterov – Dr. Sci. Biol.;
M. Markov – Prof., USA; B. Ya. Narkevich – Dr. Sci. Tech., PhD Phys.-Math., Prof., Scientific and Production Editor;
K. N. Nurlybaev – PhD Tech.; V. V. Romanov; A. S. Samoylov – Dr. Sci. Med., Deputy Chief Editor, Prof. of RAS; M. K. Sneve – Norway;
S. I. Tkachev – Dr. Sci. Med., Prof.; I. E. Tyurin – Dr. Sci. Med., Prof.; P. Wrington USA; B. N. Fountas – USA;
N. K. Shandala – Dr. Sci. Med.; A. V. Shafirkin – Dr. Sci. Biol.; S. M. Shinkarev – Dr. Sci. Tech.

Editorial Council:

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

All articles in the journal are printed free of charge

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

Address of Editorial Board:

46, Zhivopisnaya st., 123182, Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@yandex.ru

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

The annual subscription index Agency «Rospechat» – 71814

Signed to print 10.06.2019. Format 60 × 88/8

Offset printing. 11,0 printed sheets. 1000 copies. Order #

Printed by SRC-FMBC.

123182, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 3 – 2019

- ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ
- 5 **Вычисление глубинной зависимости ОБЭ клинических пучков протонов**
А.В. Белоусов, Р.Б. Бахтиозин, М.А. Колыванова, Г.А. Крусанов, Л.И. Шулепова, В.Н. Морозов
- 11 **Перспективы применения комбинированных технологий в протонной терапии злокачественных новообразований**
А.Ю. Бушманов, И.Н. Шейно, А.А. Липенгольц, А.Н. Соловьев, С.Н. Корякин
- 19 **Радиобиологические эффекты протонов**
А.А. Иванов, Т.М. Бычкова, О.В. Никитенко, И.Б. Ушаков
- РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ
- 32 **Комплексные организационные и методические подходы к выводу из эксплуатации хранилищ РАО**
А.Б. Майзик, И.П. Коренков, А.Г. Цовьянов, Т.Н. Лащеннова, В.Н. Клочков
- РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА
- 40 **Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими нарушениями**
Ф.С. Торубаров, М.В. Кулешова, С.Н. Лукьянова, З.В. Зверева, А.С. Самойлов
- 46 **Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи**
М.О. Дегтева, Б.А. Напье, Е.И. Толстых, Е.А. Шишкина, Н.Г. Бугров, Л.Ю. Крестинина, А.В. Аклев
- РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- 54 **Оценка радиационного риска возникновения злокачественных новообразований с учетом доз различных видов облучения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников атомной промышленности**
А.Р. Туков, И.Л. Шафранский, А.Г. Цовьянов, А.П. Бирюков, И.В. Сидорин, О.Н. Прохорова, В.Е. Журавлева, В.В. Уйба
- ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
- 58 **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний**
В.И. Чернов, Е.А. Дудникова, В.Е. Гольдберг, Т.Л. Кравчук, А.В. Данилова, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, О.Д. Брагина, Ю.В. Белевич, Е.С. Королева
- ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
- 64 **Эволюция неоадьювантного и адьювантного компонентов комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки**
Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.А. Анискин, А.В. Польшовский, Ж.М. Мадьяров, С.И. Ткачев, А.В. Егорова, А.С. Анискина
- РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ
- 74 **Соотношение между поглощенной дозой, кермой и ионизационной кермой для полей малых размеров**
В.А. Климанов, Ж.Ж. Галяутдинова, М.А. Колыванова
- 78 **Исследование потока тормозных фотонов и нейтронов при работе медицинского ускорителя электронов**
Е.Н. Лыкова, М.В. Желтоножская, Ф.Ю. Смирнов, П.И. Руднев, А.П. Черняев, И.В. Чешигин, В.Н. Яценко
- ЮБИЛЕЙ
- 85 **Прошлое и настоящее лучевой диагностики и лечения злокачественных опухолей (К 100-летию ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России)**
С.Ф. Вершинина

CONTENTS No. 3 – 2019

PROTON THERAPY	5	Calculation of the Depth Dependence of Relative Biological Effectiveness for Clinical Proton Beams <i>A.V. Belousov, R.B. Bahtiosin, M.A. Kolyvanova, G.A. Krusanov, L.I. Shulepova, V.N. Morozov</i>
	11	Prospects of Proton Therapy Combined Technologies in the Treatment of Cancer <i>A.Yu. Bushmanov, I.N. Sheino, A.A. Lipengolts, A.N. Solovev, S.N. Koryakin</i>
	19	Radiobiological Proton Effects <i>A.A. Ivanov, T.M. Bichkova, O.V. Nikitenko, I.B. Ushakov</i>
RADIATION SAFETY	32	Comprehensive Organizational and Methodical Approaches to Decommissioning of Radwaste Repositories <i>A.B. Mayzik, I.P. Korenkov, A.G. Tsovyanov, T.N. Laschenova, V.N. Klochkov</i>
RADIATION MEDICINE	40	Spectral Correlation Analysis of EEG of Liquidators of the Chernobyl Accident with Neurological Disorders <i>F.S. Torubarov, M.V. Kuleshova, S.N. Lukyanova, Z.F. Zvereva, A.S. Samoylov</i>
	46	Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River <i>M.O. Degteva, B.A. Napier, E.I. Tolstykh, E.A. Shishkina, N.G. Bougrov, L.Yu. Krestinina, A.V. Akleyev</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	54	Estimation of Radiation Risk of the Initiation of Malignant Novelties in the Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, Workers of the Nuclear Industry, with the Account of Doses of Various Types of Irradiation <i>A.R. Tukov, I.L. Shafransky, A.G. Tsovyanov, A.P. Biriukov, I.V. Sidorin, O.N. Prokhorova, V.E. Zhuravleva, V.V. Uiba</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	58	Single-Photon Emission Computerized Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas <i>V.I. Chernov, E.A. Dudnikova, V.E. Goldberg, T.L. Kravchuk, A.V. Danilova, R.V. Zelchan, A.A. Medvedeva, I.G. Sinilkin, O.D. Bragina, Yu.V. Belevich, E.S. Koroleva</i>
RADIATION THERAPY	64	The Evolution of Neoadjuvant and Adjuvant Component of Treatment of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer <i>D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.A. Aniskin, A.V. Polinovskiy, J.M. Madyarov, S.I. Tkachev, A.V. Egorova, A.S. Aniskina</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	74	The Ratio between Absorbed Dose, Kerma and Ionization Kerma for Small-Size Fields <i>V.A. Klimanov, J.J. Galjautdinova, M.A. Kolyvanova</i>
	78	Analysis of the Bremsstrahlung Photons Flux and the Neutrons Beams during the Operation of an Electrons Medical Accelerator <i>E.N. Lykova, M.V. Zheltonozhskaya, F.Yu. Smirnov, P.I. Rudnev, A.P. Chernyaev, I.V. Cheshigin, V.N. Yatsenko</i>
JUBILEE	85	Past and Present of Radiation Diagnostics and Treatment of Malignant Tumors (On the 100 Anniversary of FSBI A.M. Granov RRCRST of the Ministry of Healthcare Russian Federation) <i>S.F. Vershinina</i>

А.В. Белоусов^{1,2}, Р.Б. Бахтиозин², М.А. Колыванова¹, Г.А. Крусанов^{1,3}, Л.И. Шулепова⁴, В.Н. Морозов¹

ВЫЧИСЛЕНИЕ ГЛУБИННОЙ ЗАВИСИМОСТИ ОБЭ КЛИНИЧЕСКИХ ПУЧКОВ ПРОТОНОВ*

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
2. Физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва;
3. НИИЯФ им. Д.В. Скобельцына Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва.
E-mail: krusanov@physics.msu.ru;
4. Федеральный высокотехнологический центр медицинской радиологии ФМБА России, Дмитровград

А.В. Белоусов – доцент, к.ф.-м.н.; Р.Б. Бахтиозин – студент; М.А. Колыванова – и.о. зав. лаб.; Г.А. Крусанов – н.с.; Л.И. Шулепова – генеральный директор; В.Н. Морозов – н.с.

Реферат

Цель: Точное определение значения относительной биологической эффективности (ОБЭ) для высокоэнергетических протонов является одной из ключевых проблем современной лучевой терапии. Цель настоящей работы – вычисление зависимости ОБЭ от глубины проникновения протонных пучков, формирующих модифицированный пик Брэгга.

Материал и методы: Пространственное распределение поглощенной дозы и среднедозового значения линейной передачи энергии (ЛПЭ) для монохроматического пучка протонов с энергией 50–100 МэВ с шагом 0,5 МэВ определяли с помощью компьютерного моделирования в программном коде Geant4, реализующем метод Монте-Карло. При расчетах использовалась линейная зависимость ОБЭ от среднедозового значения ЛПЭ. Дозовые распределения получали в водном фантоме для тонких протонных пучков радиусом 2,5 мм в поперечном сечении. Поглощенная доза и среднедозовое значение линейной передачи энергии вычислены в вокселях размерами 2×2×0,2 мм.

Результаты: Получены глубинные зависимости распределения поглощенной дозы и среднедозовых значений ЛПЭ для монохроматических пучков протонов с кинетической энергией 50–100 МэВ с шагом 0,5 МэВ. Вычислены глубинные распределения ОБЭ. Определены значения весовых коэффициентов, позволяющих направленно сформировать модифицированный пик Брэгга. Для модифицированного пика вычислено соответствующее распределение ОБЭ-взвешенной дозы и значения ОБЭ для полихроматических пучков.

Заключение: Показано, что для формирования однородного распределения дозы в модифицированном пике Брэгга достаточно шага по энергии вплоть до 1,5 МэВ. ОБЭ полихроматических пучков сложным образом зависит от глубины, резко изменяясь на дистальном конце модифицированного пика Брэгга. Изменения в ОБЭ по сравнению с используемым в клинической практике значением 1,1 могут достигать 10–30 %. Продемонстрированная в настоящей работе линейная модель зависимости ОБЭ от ЛПЭ может быть легко использована в системах дозиметрического планирования, что позволит в итоге существенно повысить качество протонной лучевой терапии.

Ключевые слова: протонная лучевая терапия, относительная биологическая эффективность, линейная передача энергии, модифицированный пик Брэгга, метод Монте-Карло, Geant4

Поступила: 11.02.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Протонная лучевая терапия (ПЛТ), активно внедряемая в систему здравоохранения по всему миру, имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными методиками фотонной и электронной лучевой терапией, поскольку максимум выделения энергии в веществе локализован в конце пробега частиц в области т.н. пика Брэгга. Протоны рассеиваются на малые углы, вследствие чего поперечные размеры пучка очень слабо увеличиваются по мере проникновения в вещество, и у них практически отсутствует диффузия [1, 2]. Протоны могут быть легко сформированы в тонкий пучок, что позволяет реализовать технику активного сканирования пучком [3]. Поскольку глубина расположения пика Брэгга в облучаемом веществе определяется начальной энергией пучка и разбросом по энергии частиц, варьируя энергию частиц (либо в процессе ускорения, либо с использованием поглотителей различной толщины на пути пучка в процессе облучения), можно получить в облучаемом объеме протяженную область с равномерным распределением поглощенной дозы.

Помимо преимуществ, обусловленных физическими особенностями взаимодействия протонов с веществом, протонные пучки также демонстрируют более высокую биологическую эффективность, чем традиционные источники [4]. Это объясняется высокими,

по сравнению с фотонным излучением, значениями линейной передачи энергии (ЛПЭ), что приводит к более плотной ионизации и, следовательно, к увеличению выхода нерепарируемых повреждений биологических структур [5]. Для сравнения биологической эффективности различных видов излучений используется такая величина, как относительная биологическая эффективность (ОБЭ), определяемая как отношение поглощенных доз референсного (фотонного) и исследуемого излучения, при которых достигается одинаковый биологический эффект. Величина ОБЭ сложным образом зависит от типа и энергии частиц, вида облучаемой биологической модели и наблюдаемого эффекта, и многих других факторов [6–9]. С клинической целью ОБЭ используется для вычисления ОБЭ-взвешенной дозы, которая представляет из себя произведение поглощенной в некотором объеме дозы на рассчитанное для данного объема значение ОБЭ. Эта величина необходима для составления плана лучевого лечения в системах компьютерного планирования ПЛТ.

В клинической практике традиционно полагают значение ОБЭ протонов равным 1,1 (относительно фотонов высокой энергии) [4, 7, 8]. Это значение получено как среднее для всех величин ОБЭ, определенных в *in vivo* экспериментах, которые, в основном, проводились на раннем этапе развития ПЛТ [7]. При таком подходе пренебрегают зависимостями ОБЭ от погло-

* Англоязычный вариант статьи размещен в разделе «Книги, сборники, статьи» на сайте журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» <http://www.medradiol.ru>.

щенной дозы, наблюдаемого эффекта и характеристик пучка, хотя известно [4], что ОБЭ меняется с глубиной проникновения протонов. Значения ОБЭ составляют ~1,07 на входе пучка протонов, ~1,10 на ближнем конце модифицированного пика Брэгга, ~1,12 в центре пика, ~1,17 на дальнем конце и ~1,21 на дальнем крае спада дозы [10]. Использование на практике переменного значения ОБЭ может значительно улучшить качество протонной терапии и помочь в интерпретации клинических результатов [11, 12].

Считается, что ОБЭ является некоторой функцией ЛПЭ, однако определение ЛПЭ экспериментальным образом представляет очень сложную задачу. По этой причине для определения пространственного распределения средних значений ЛПЭ используется компьютерное моделирование методом Монте-Карло с помощью различных программных кодов [13]. Наиболее часто при этом используются следующие подходы: усреднение по потоку и усреднение по поглощенной дозе (среднедозовое значение линейной передачи энергии, L_D). Величине ЛПЭ, полученной вторым способом, свойственна лучшая корреляция с экспериментальными результатами, поэтому она чаще используется на практике [14].

В настоящее время широко используется линейно-квадратичная модель, согласно которой наблюдаемый биологический эффект S (например, выживаемость) связан с поглощенной дозой соотношением $-\ln S = \alpha D + \beta D^2$, где параметры α и β зависят от типа клеток. Поскольку в процессе ПЛТ поглощенная доза создается в различных тканях, целесообразно оперировать некоторым параметром, не зависящим от конкретного биологического объекта. В качестве такого параметра можно использовать величину $\text{OБЭ}_{\text{макс}} = \alpha/\alpha_x^1$, где нижний индекс x относится к значению коэффициентов для референсного излучения. Эта величина представляет из себя значение ОБЭ (RBE) в пределе малых доз. Как правило, предполагается линейная связь между параметром α и среднедозовым значением ЛПЭ, L_D [15–19]. В таком случае линейная связь будет наблюдаться и между значениями $\text{RBE}_{\text{макс}}$ и L_D :

$$\text{RBE}_{\text{макс}} = 1 + \delta L_D. \quad (1)$$

Целью настоящей работы является вычисление глубинной зависимости ОБЭ пучков протонов, используемых для формирования модифицированного пика Брэгга. Для достижения поставленной цели решаются следующие задачи: 1) вычисление дозовых распределений и распределений L_D монохроматических пучков протонов в диапазоне энергий 50–100 МэВ с шагом по энергии 0,5 МэВ; 2) вычисление распределений ОБЭ для монохроматических пучков; 3) подбор весовых коэффициентов, при суммировании с которыми дозовых распределений монохроматических пучков можно получить равномерное распределение дозы на заданной глубине (модифицированный пик Брэгга); 4) вычисление глубинного распределения ОБЭ-взвешенной дозы с найденными весовыми коэффициентами.

¹ В дальнейшем тексте под вычисленными значениями ОБЭ будет пониматься именно эта величина.

Материал и методы

Глубинные распределения доз получены с помощью программного кода Geant4 [20], реализующего метод Монте-Карло на суперкомпьютерном кластере Ломоносов-1 [21]. Дозовые распределения монохроматических пучков в водном фантоме вычислялись для тонких пучков радиусом 2,5 мм. Поглощенная доза и среднедозовое значение ЛПЭ определялись в вокселях размерами $2 \times 2 \times 0,2$ мм.

Среднедозовое значение линейной передачи энергии L_D может быть вычислено по формуле:

$$L_D = \frac{\sum_i LET_i \times E_{dep,i}}{\sum_i E_{dep,i}}, \quad (2)$$

где LET_i – линейная передача энергии в i -ом взаимодействии, а $E_{dep,i}$ – поглощенная в вокселе энергия.

При таком подходе учитывается энерговыделение всех видов частиц, без их разделения на первичные и вторичные. Вычисленное по формуле (2) значение L_D будет отличаться от значений ЛПЭ, определенных на основании величины тормозной способности (как ограниченной, так и не ограниченной). Между этими величинами (ЛПЭ и поглощенная энергия) существует следующая связь: $E_{dep,i} = LET_i \times dx_i$, где dx_i – длина i -го шага². Тогда формула (2) может быть записана в эквивалентном виде:

$$L_D = \frac{\sum_i \frac{E_{dep,i}^2}{dx_i}}{\sum_i E_{dep,i}}. \quad (3)$$

В этом случае биологически эффективная доза BED в данном вокселе будет вычисляться следующим образом:

$$BED = \left(1 + \delta \frac{\sum_i \frac{E_{dep,i}^2}{dx_i}}{\sum_i E_{dep,i}} \right) \times D. \quad (4)$$

Суммирование в формуле (4) производится по всем событиям, произошедшим в данном объеме.

Путем суперпозиции кривых Брэгга от моноэнергетических пучков можно получить участок, соответствующий так называемому модифицированному пику Брэгга, с заданным распределением поглощенной дозы по глубине. Как правило, при этом стремятся создать относительно однородную дозу на заданном участке для равномерного облучения всего объема протяженной мишени. Согласно некоторым источникам, данная проблема сводится к решению системы линейных уравнений [22]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_i \alpha_i f_i(z_1) = F(z_1) \\ \vdots \\ \sum_i \alpha_i f_i(z_N) = F(z_N) \end{array} \right\}, \quad (5)$$

² Под шагом понимается расстояние между двумя последовательными взаимодействиями частицы.

где $F(z_i)$ – искомая функция, описывающая распределение поглощенной дозы на глубине от z_1 до z_N , причем в случае равномерного распределения дозы $F(z_i) = 1$; $f_i(z_i)$ – функции, описывающие распределение поглощенной дозы от монохроматических пучков; α_i – искомые весовые коэффициенты. Очевидно, что при произвольном наборе энергий монохроматических пучков невозможно подобрать такой набор весовых коэффициентов, который позволит сформировать равномерное дозовое распределение.

Более корректным является подбор весовых коэффициентов таким образом, чтобы минимизировать сумму квадратов отклонений. Такой подход приводит к следующей системе уравнений для формирования плато однородного дозового распределения на глубине от z_{\min} до z_{\max} :

$$\begin{pmatrix} \sum_i f_i(z_i)f_i(z_i) & \dots & \sum_i f_i(z_i)f_N(z_i) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \sum_i f_N(z_i)f_i(z_i) & \dots & \sum_i f_N(z_i)f_N(z_i) \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_i f_i(z_i) \\ \vdots \\ \sum_i f_N(z_i) \end{pmatrix}. \quad (6)$$

Из формулы (6) определяется вектор весовых коэффициентов и рассчитывается модифицированный пик Брэгга:

$$SOBP(z) = \sum_i \alpha_i f_i(z). \quad (7)$$

Аналогичным образом вычисляется модифицированный пик Брэгга в терминах биологически эффективной дозы.

Результаты и обсуждение

На рис. 1а представлено глубинное распределение поглощенной дозы от пучков моноэнергетических протонов с энергией в диапазоне 50–100 МэВ. Наглядно видно, что поглощенная доза на входе в фантом D_0 монотонно убывает по мере возрастания кинетической энергии протонов (рис. 1б). Значение поглощенной D_0 уменьшается примерно в 1,5 раза при изменении начальной кинетической энергии протонов от 50 до 100 МэВ. В диапазоне энергий от ~100 кэВ до 1 ГэВ тормозная способность протонов уменьшается с ростом их кинетической энергии. Поскольку в приповерхностных слоях поглощенная доза практически полностью определяется вторичными электронами, то она также уменьшается с уменьшением тормозной способности протонов, и, следовательно, их энергии. Увеличение начальной энергии пучка приводит к смещению положения пика Брэгга вглубь среды: 21,6 мм (50 МэВ), 30,4 мм (60 МэВ), 40,2 мм (70 МэВ), 51 мм (80 МэВ), 63,2 мм (90 МэВ), 76,2 мм (100 МэВ) (рис. 1в). С ростом энергии пучка величина максимума поглощенной в области пика Брэгга дозы D_{\max} плавно уменьшается (рис. 1г). На рис. 1д приведена зависимость ширины пика Брэгга на половине высоты от начальной энергии пучка. Ширина пика Брэгга на половине высоты и градиент спада поглощенной дозы³ возрастают вследствие эффекта страгглинга (разброса пробегов) (рис. 1е). Одинаковые значения ширины пика и градиента спада дозы для пучков с различной кинетической

³ Расстояние, на котором доза спадает до 10 % от максимума.

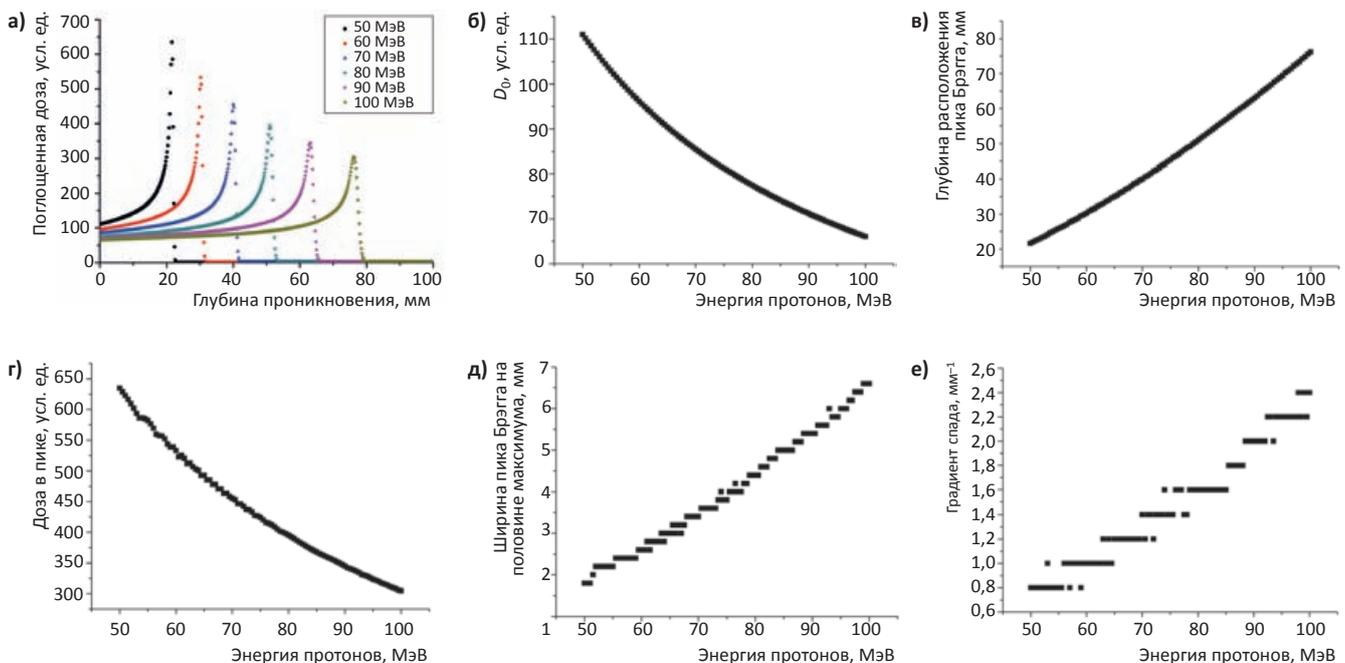


Рис. 1. Характеристики дозового распределения: а) зависимость глубинного распределения поглощенной дозы от энергии пучка монохроматических протонов; б) Зависимость входной дозы D_0 от начальной энергии протонов; в) зависимость глубины расположения пика Брэгга от начальной энергии протонов; г) зависимость поглощенной дозы в пике Брэгга D_{\max} от начальной энергии протонов; д) зависимость ширины пика Брэгга на половине высоты от начальной энергии протонов; е) зависимость градиента спада поглощенной дозы за пиком Брэгга от начальной энергии протонов

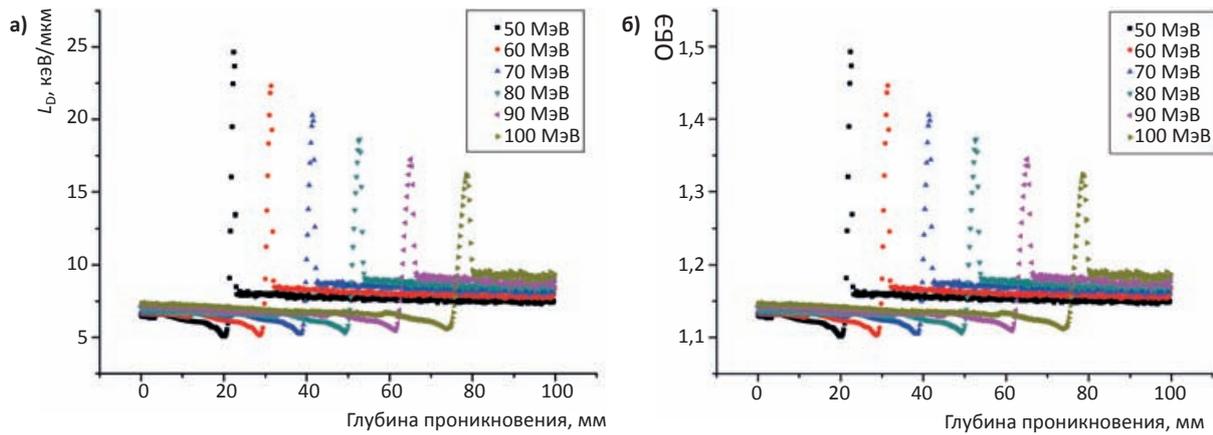


Рис. 2. Зависимости глубинных распределений среднедозового значения ЛПЭ (а) и ОБЭ (б) от начальной энергии протонов

энергией связаны с конечными размерами вокселя в продольном направлении.

Зависимость глубинного распределения среднедозового значения ЛПЭ от энергии протонного пучка представлено на рис. 2а. Наглядно видно, что величина L_D на входе незначительно возрастает с ростом кинетической энергии протонов (от 7 до 8 кэВ/мкм), в то же время наблюдается уменьшение значения в максимуме (от 25 до 17 кэВ/мкм). Возрастание L_D на входе по мере роста энергии протонов можно объяснить следующим образом. В диапазоне энергий протонов 50–100 МэВ полное сечение неупругого взаимодействия протонов с кислородом изменяется примерно от 480 до 330 мбарн. Однако при этом существенно увеличивается суммарная кинетическая энергия продуктов ядерных реакций. Например, для реакции (p, α)

с порогом ~5.55 МэВ сечение уменьшается от 14 до 12 мбарн, тогда как суммарная энергия продуктов увеличивается от ~45 до ~95 МэВ. Таким образом, несмотря на уменьшение сечения, увеличивается вклад в поглощенную дозу частиц, обладающих высокими значениями ЛПЭ. В области за пиком Брэгга наблюдается слабое возрастание величины среднедозового значения ЛПЭ по мере увеличения энергии протонов. На рис. 2б приведена энергетическая зависимость ОБЭ, рассчитанной по формуле (1) при значении коэффициента наклона $\delta = 0,02$ мкм·кэВ⁻¹, соответствующая приведенным результатам для ЛПЭ. Характер изменения кривых ОБЭ полностью совпадает с описанным ранее поведением для кривых среднедозового значения ЛПЭ.

На рис. 3а представлены модифицированные пики Брэгга, сформированные моноэнергетическими пуч-

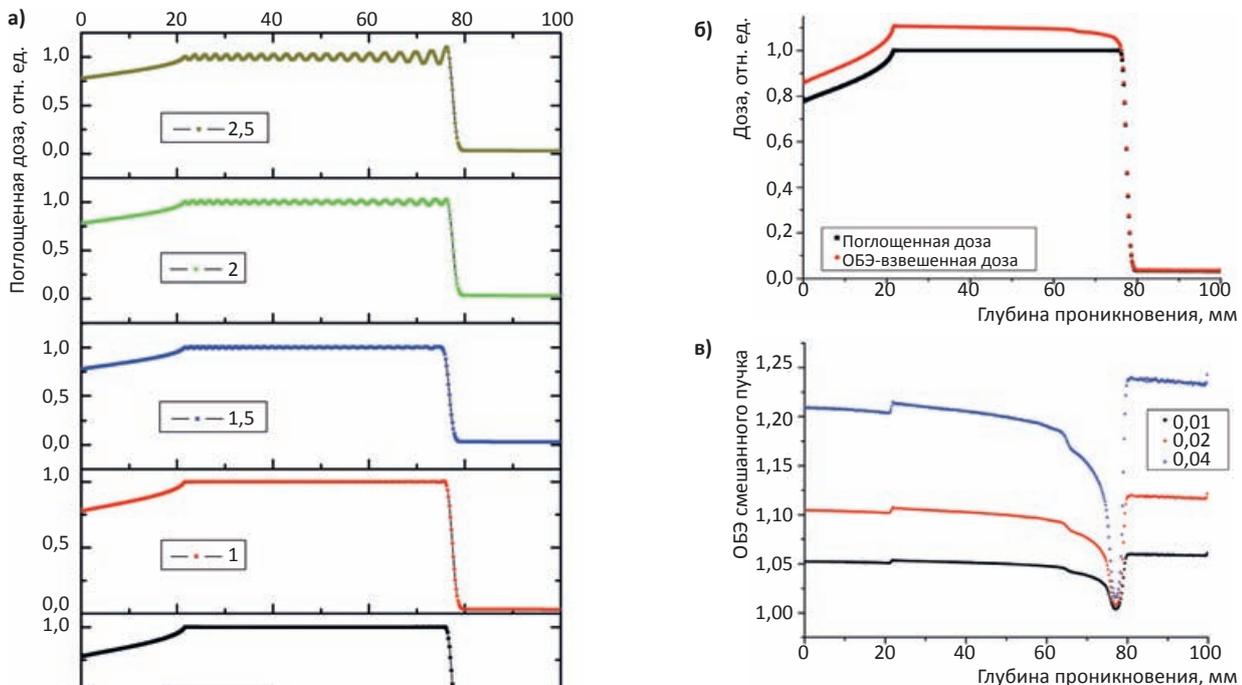


Рис. 3. (а) Модифицированный пик Брэгга, сформированный пучками с различным шагом по энергии; (б) типичное соотношение между BED и поглощенной дозой, если модифицированный пик Брэгга оптимизирован по поглощенной дозе; (в) отношение биологически эффективной и поглощенной доз для различных значений параметра δ

ками с различным (от 0,5 до 2,5 МэВ) шагом по начальной кинетической энергии. Наглядно видно, что даже достаточной большой шаг по энергии в 1,5 МэВ позволяет сформировать практически однородное распределение поглощенной дозы на плато. Для случая наиболее однородного дозового распределения, соответствующего шагу 0,5 МэВ, на рис. 3б приведено сравнение модифицированного пика Брэгга с соответствующим распределением ОБЭ-взвешенной дозы. На рис. 3в представлено распределение ОБЭ смешанного протонного пучка, полученное как отношение ОБЭ-взвешенной дозы в данном вокселе к значению поглощенной в нем дозы для различных значений δ . Как видно из рисунка, на дистальном конце модифицированного пика Брэгга ОБЭ смешанного протонного пучка быстро изменяется с глубиной проникновения. Если полагать, что значение ОБЭ = 1,1, применяемое в клинической практике, верно на входе, то изменения ОБЭ в области дистального конца лежат в пределах 1,02–1,12, что может привести к существенному недооблучению задней поверхности опухоли.

Заключение

Получены глубинные распределения поглощенной дозы и соответствующие распределения среднедозового значения ЛПЭ от энергии пучка протонов в диапазоне 50–100 МэВ. Исследовано влияние шага начальной энергии пучка на степень однородности модифициро-

ванного пика Брэгга. Показано, что приемлемым является шаг вплоть до 1,5 МэВ. При выборе значения коэффициента наклона в зависимости ОБЭ от ЛПЭ равным 0,02, ОБЭ моноэнергетических пучков в пике Брэгга меняется от 1,5 для 50 МэВ до 1,3 для пучков с энергией 100 МэВ. Показано, что для случая модифицированного пика Брэгга зависимость среднего значения ОБЭ от глубины является сложной функцией и быстро изменяется с глубиной на дальнем конце пика Брэгга. Дальнейшие экспериментальные измерения ОБЭ вдоль глубины модифицированного пика Брэгга позволят уточнить связь между ОБЭ и среднедозовым значением ЛПЭ. Использование простой зависимости ОБЭ от ЛПЭ, которая может быть вычислена заранее для фиксированного набора энергий пучков протонов и использована в системах компьютерного планирования, позволит повысить качество ПЛТ.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ им. М.В. Ломоносова.

Для цитирования: Белоусов А.В., Бахтиозин Р.Б., Колыванова М.А., Крусанов Г.А., Шулепова Л.И., Морозов В.Н. Вычисление глубинной зависимости ОБЭ клинических пучков протонов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 5–10.

DOI: 10.12737/article_5cf23053d04654.51745769

Calculation of the Depth Dependence of Relative Biological Effectiveness for Clinical Proton Beams

A.V. Belousov^{1,2}, R.B. Bahtiosin², M.A. Kolyvanova¹, G.A. Krusanov^{1,3}, L.I. Shulepova⁴, V.N. Morozov¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: krusanov@physics.msu.ru;
2. Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
3. D.V. Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
4. Federal High-Tech Center for Medical Radiology of Federal Medical Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia

A.V. Belousov – Assoc. Prof., PhD Phys.-Math.; R.B. Bahtiosin – Student; M.A. Kolyvanova – Head of Lab.; G.A. Krusanov – Research Fellow; L.I. Shulepova – Director General; V.N. Morozov – Research Fellow

Abstract

Purpose: Accurate establishing the value of relative biological effectiveness (RBE) for high energy protons is one of the main challenges of modern radiotherapy. The purpose of the study is to calculate the depth dependence of RBE for proton beams forming a spread-out Bragg peak.

Material and methods: Spatial distributions of absorbed dose and dose-average linear energy transfer (LET) for 50–100 MeV (0.5 MeV energy step) monochromatic proton beams were obtained by Monte-Carlo computer simulation using Geant4 software. A linear dependence of RBE on the dose-average LET was used. Absorbed dose distributions were obtained in a water phantom for monochromatic pencil proton beams of 2.5 mm radius. The absorbed dose and the dose-average LET values were calculated in voxels with dimensions of $2 \times 2 \times 0.2$ mm.

Results: Calculations of depth dependencies of absorbed dose and dose-average LET for 50–100 MeV monochromatic proton beams were performed. Depth dependencies of RBE for these beams were established. The weighing coefficients values allowing to generate uniform spread-out Bragg peak (SOBP) were determined. Depth distribution of RBE-weighted dose and RBE values for SOBP were found.

Conclusion: The impact of the initial beam energy step on the degree of homogeneity of the modified Bragg curve was investigated. It was shown that a step up to 1.5 MeV is acceptable for generate a smooth Bragg curve. The depth dependence of the average RBE value is a complex function, which rapidly changes especially at the far end of the SOBP. RBE may vary up to 10–30 % compared to current clinical value. The linear model of RBE-LET dependence shown in the study can be easily used in dosimetric planning systems, that may will significantly improve the quality of proton radiotherapy.

Key words: proton radiotherapy, relative biological effectiveness, linear energy transfer, spread-out Bragg peak, Monte-Carlo method, Geant4

REFERENCES

1. Amaldi U. Future trends in cancer therapy with particle accelerators. *Med Phys.* 2004;14(1):7-16. DOI: 10.1078/0939-3889-00193.
 2. Klimanov VA, Galjautdinova JJ, Zabelin MV. Proton radiotherapy: current status and future prospects. *Med Fizika.* 2017;2(74):89-121. (Russian).
 3. Scholz M. Heavy ion tumour therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res B.* 2000;161-163:76-82. DOI: 10.1016/S0168-583X(99)00669-2.
 4. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, Suit HD. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(2):407-21. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02754-2.
 5. Goodhead DT. Energy deposition stochastics and track structure: what about the target? *Radiat Prot Dosimetry.* 2006;122(1-4):3-15. DOI: 10.1093/rpd/ncl498.
 6. Krämer M, Weyrather WK, Scholz M. The increased biological effectiveness of heavy charged particles: from radiobiology to treatment planning. *Technol Cancer Res Treat.* 2003;2(5):427-36. DOI: 10.1177/153303460300200507.
 7. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol.* 2014;59(22):R419-72. DOI: 10.1088/0031-9155/59/22/R419.
 8. Paganetti H, Giantsoudi D. Relative biological effectiveness uncertainties and implications for beam arrangements and dose constraints in proton therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2018;28(3):256-63. DOI: 10.1016/j.semradonc.2018.02.010.
 9. Lühr A, von Neubeck C, Krause M, Troost EGC. Relative biological effectiveness in proton beam therapy – Current knowledge and future challenges. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;9:35-41. DOI: 10.1016/j.ctro.2018.01.006.
 10. Wouters BG, Skarsgard LD, Gerweck LE, Carabe-Fernandez A, Wong M, Durand RE, et al. Radiobiological intercomparison of the 160 MeV and 230 MeV proton therapy beams at the Harvard Cyclotron Laboratory and at Massachusetts General Hospital. *Radiat Res.* 2015;183(2):174-87. DOI: 10.1667/RR13795.1.
 11. Wedenberg M, Toma-Dasu I. Disregarding RBE variation in treatment plan comparison may lead to bias in favor of proton plans. *Med Phys.* 2014;41(9):091706. DOI: 10.1118/1.4892930.
 12. Paganetti H. Relating proton treatments to photon treatments via the relative biological effectiveness should we revise current clinical practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(5):892-4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.021.
 13. Cortes-Giraldo MA, Carabe AA. Critical study of different Monte Carlo scoring methods of dose average linear-energy-transfer maps calculated in voxelized geometries irradiated with clinical proton beams. *Phys Med Biol.* 2015;60(7):2645-69. DOI: 10.1088/0031-9155/60/7/2645.
 14. Granville DA, Sawakuchi GO. Comparison of linear energy transfer scoring techniques in Monte Carlo simulations of proton beams. *Phys Med Biol.* 2015;60(14):N283-91. DOI: 10.1088/0031-9155/60/14/N283.
 15. Hawkins RB. A microdosimetric-kinetic theory of the dependence of the RBE for cell death on LET. *Med Phys.* 1998;25(7. Pt 1):1157-70. DOI: 10.1118/1.598307.
 16. Wilkens JJ, Oelfke U. A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Phys Med Biol.* 2004;49(13):2811-25. DOI: 10.1088/0031-9155/49/13/004.
 17. Grassberger C, Trofimov A, Lomax A, Paganetti H. Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1559-66. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.027.
 18. Wedenberg M, Lind BK, Hårdemark B. A model for the relative biological effectiveness of protons: the tissue specific parameter α/β of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes. *Acta Oncol.* 2013 Apr;52(3):580-8. DOI: 10.3109/0284186X.2012.705892.
 19. Belousov AV, Krusanov GA, Chernyaev AP. Calculation of the proton biological efficiency in thin layer of biological tissues. *Med Fizika.* 2018;2(78):5-11. (Russian).
 20. Allison J, Amako K, Apostolakis J, Arce P, Asai M, Aso T, et al. Recent developments in Geant4. *Nucl Instrum Methods Phys Res A.* 2016;835:186-225. DOI: 10.1016/j.nima.2016.06.125.
 21. Sadovnichy VA, Tikhonravov AV, Voevodin VV, Opanasenko VY. "Lomonosov": supercomputing at Moscow State University. In contemporary high-performance computing: from petascale toward exascale. Boca Raton: CRC Press; 2013.
 22. Jette D, Chen W. Creating a spread-out Bragg peak in proton beams. *Phys Med Biol.* 2011;56(11):N131-8. DOI: 10.1088/0031-9155/56/11/N01.
- For citation:** Belousov AV, Bahtiosin RB, Kolyvanova MA, Krusanov GA, Shulepova LI, Morozov VN. Calculation of the Depth Dependence of Relative Biological Effectiveness for Clinical Proton Beams. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(3):5-10. (Russian).
DOI: 10.12737/article_5cf23053d04654.51745769

А.Ю. Бушманов¹, И.Н. Шейно¹, А.А. Липенгольц^{1,3}, А.Н. Соловьев², С.Н. Корякин²**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: igor.sheino@rambler.ru;
2. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск;
3. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

А.Ю. Бушманов – первый зам. ген. директора, д.м.н., проф.; И.Н. Шейно – зав. лаб., к.ф.-м.н.; А.А. Липенгольц – с.н.с., к.ф.-м.н.; А.Н. Соловьев – зав. лаб., к.ф.-м.н.; С.Н. Корякин – зав. лаб., к.б.н.

Реферат

Цель: Исследование возможностей увеличения эффективности протонной терапии за счет использования комбинированных (бинарных) технологий на снове совместного действия протонного излучения и специальных препаратов.

Материал и методы: Аналитический обзор публикаций по исследованиям совместного действия протонного излучения и химических соединений, повышающих чувствительность опухолевой ткани к облучению.

Результаты: За последние годы исследования повышения эффективности протонной терапии за счет использования препаратов, содержащих элементы с аномально высокими по отношению к биоткани сечениями взаимодействия протонов, проводились в двух направлениях: 1) использование ядерных реакций с образованием частиц с высокой ЛПЭ на протонах низких энергий для локализации дополнительной дозы в пике Брэгга; 2) использование процессов взаимодействия протонов и вторичных электронов его трека с наночастицами металлов с $Z > 52$, что обеспечивает перераспределение выделенной в тканях энергии и ее локализации в опухоли.

Однако небольшое количество проведенных исследований ядерной реакции $^{11}\text{B}(p,3\alpha)$ в протонной терапии и противоречивость их результатов пока не позволяют сделать окончательный вывод о перспективности использования препаратов на основе бора-11 для повышения терапевтической эффективности протонной терапии. Однако привлекательность такого подхода определяется наличием клинически испытанных бор-содержащих препаратов и их успешным применением в борной нейтронозахватной терапии. Проведенный анализ применения наночастиц металлов в исследованиях возможностей их использования в радиационной терапии показал, что, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, представленные в многочисленных публикациях, до этапа клинических испытаний фазы I/II дошли только три препарата на основе наночастиц металлов. Причиной этого является факт, что механизм радиосенсибилизации, лежащий в основе предлагаемой технологии, еще до конца не изучен и не формализован. Не определены количественные соотношения между свойствами наночастиц (материал, форма, покрытие и др.), способами облучения и биологическим эффектом, в том числе и в плане терапевтической эффективности.

Заключение: Необходимо проведение как фундаментальных, так и прикладных исследований для описания процессов, лежащих в основе комбинированных технологий радиационной терапии. Это позволит решить как проблему планирования лучевой терапии, принятой в существующей практике, так и проблему прогнозирования результатов применения комбинированной протонной терапии в лечении злокачественных опухолей.

Ключевые слова: протонная терапия, радиосенсибилизация, бор-11, наночастицы

Поступила: 23.01.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Совершенствование технического оснащения лучевой терапии с переходом от источников рентгеновского излучения к современным терапевтическим ускорителям привело к повышению стоимости аппаратуры в 40–150 раз [1], однако эффективность лечения увеличилась не более чем на 30 % [2]. В последние десятилетия роста эффективности лучевой терапии пропорционально совершенствованию ее технической базы не наблюдается, а разрыв между эффективностью и его стоимостью все больше увеличивается [3, 4].

Широко используемые современные методы лучевой терапии основаны на «физико-геометрическом» нацеливании пучка излучения на опухоль с использованием физических свойств излучений – фотонов, нейтронов, ускоренных ионов (в т.ч. протонов), – коллимации и фокусировки внешнего пучка излучений на область расположения патологического очага с целью создания объемного распределения дозы, максимально соответствующего объему опухоли (технологии модуляции интенсивности излучений IMRT/IGRT/VMAT).

Протонная терапия обладает принципиальным клиническим преимуществом перед обычной фотонной терапией. Это связано с уникальными характеристиками

глубинного распределения поглощенной дозы протонов, которые можно использовать как для достижения тумороцидных значений дозы, так и для значительного снижения доз в нормальных тканях, проксимальных и дистальных по отношению к мишенному объему [5]. Протоны быстро теряют энергию в течение последних нескольких миллиметров проникновения в ткани, что дает резко локализованный пик дозы, известный как пик Брэгга. Пик Брэгга может быть точно размещен в любом месте тела пациента путем модуляции энергии протонов, а несколько пиков Брэгга могут быть смещены по глубине для создания распределенного пика Брэгга (SOBP), который и используется для облучения опухоли.

Повышение точности нацеливания протонов позволяет реализовывать технологии повышения дозы излучения, получаемой опухолью, увеличивать биологически эффективную дозу, снижая физическую дозу облучения на близко расположенные критические органы риска. Главной сложностью геометрического нацеливания является точное определение границ опухоли и критических органов, что требует тщательной предварительной топометрической подготовки. Другим ограничением является то, что технология геометрического нацеливания (высокая точность определения изо-

центра терапевтической установки, укладка и фиксация пациента на лечебном столе, а также коллимация произвольной формы и фокусировка пучка ионизирующего излучения под визуальным контролем) развита только для фотонного излучения.

Особенности характеристик рассеяния протонов не позволяют достичь необходимой точности планируемых дозового распределения. Изменения в анатомии пациента на пути протонов в течение одной фракции и в течение курса протонной терапии могут нарушать конформность распределения доз [6]. Это особенно важно для облучения частей организма, где встречаются сложные неоднородности, такие как легкое, голова, шея, и где трудно предотвратить доставку больших доз в значительные объемы нормальных тканей, дистальных к мишени. Поэтому точное нацеливание протонного пучка гораздо важнее для высококачественного облучения протонами, чем фотонами [5].

Упомянутые выше факторы при планировании протонной терапии могут привести к распределению дозы, используемому для принятия решений о лечении, которое может значительно отличаться от биологически эффективного распределения дозы, фактически доставляемого пациенту в течение курса лучевой терапии. Это может снизить достижение истинного потенциала протонной терапии и может привести к плохой корреляции результатов протонной терапии с запланированным распределением дозы. Поэтому на сегодняшний день роль протонной терапии в клинике все еще остается противоречивой, и существуют значительные проблемы для ее широкого применения [5].

Для радикального увеличения эффективности методов лучевой терапии (фотонной и протонной) во всем мире идет поиск путей увеличения эффективности этих технологий в направлении модификации радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей. Считается, что значительный прогресс в эффективности лучевой терапии может быть достигнут в результате применения радиосенсибилизаторов [7, 8]. Радиосенсибилизаторы – это, как правило, химические или фармакологические агенты, которые увеличивают вероятность гибели клеток при облучении.

Одним из вариантов радиосенсибилизации является введение в биологическую среду элементов с существенно большим сечением поглощения излучения, чем у самой биоткани. Возникающее вторичное короткопробное излучение локализует энергопоглощение вблизи этих элементов и поражает лишь близлежащие к ним биологические структуры. Это позволяет локально повысить поглощенную дозу в мишени, а ее распределение обусловлено распределением концентрации препарата. Такой подход определяет т.н. «биохимическое» нацеливание излучения, представляя собой бинарную технологию лучевой терапии. Таким образом, в бинарных технологиях наведение на цель в большей степени выполняется за счет повышенной концентрации препарата в опухоли, а не геометрическим нацеливанием пучка излучения [9, 10].

Бинарные технологии, определяемые совместным действием двух компонентов, т.е. излучения и препарата, уже используется в клинической практике. К ним

можно отнести химиолучевую терапию [11], фотодинамическую терапию и др. [12]. Бинарными технологиями являются также нейтронозахватная терапия (НЗТ) [13] и фотонозахватная терапия (ФЗТ) [14, 15]. В технологии ФЗТ радиосенсибилизирующий эффект обусловлен дополнительным выделением энергии за счет образования электронов фотопоглощения и сопутствующего Оже-каскада на атомах «тяжелых» элементов (с большим Z : ^{53}I , ^{64}Gd , ^{78}Pt , ^{79}Au и др.). В НЗТ используются препараты с бором (^{10}B), или же препараты с гадолинием (^{157}Gd), и дополнительная поглощенная доза обуславливается продуктами ядерных реакций тепловых нейтронов с этими элементами.

Развитие бинарных методов радиационной терапии за счет использования взаимодействий излучений с элементами, входящими в состав препаратов виде туморотропных химических соединений или наночастиц, функционализированных для активного таргетинга и визуализации опухолей, теперь начинают считать эффективной стратегией лечения злокачественных опухолей [16].

Важным качеством радиосенсибилизаторов является их специфичность – дифференцированное отношение к нормальным и опухолевым тканям. Существующие химиотерапевтические препараты не обладают этим свойством, и поэтому основное внимание в исследованиях уделяется применению наночастиц, специфичных к опухолевым клеткам [17].

В последнее десятилетие проведено большое количество исследований радиосенсибилизации и синергетических эффектов, вызванных наночастицами металлов при радиотерапии. Для этих эффектов даже введен новый термин «наноусилитель» – NanoEnhancers [18].

Целью настоящей работы является анализ литературных данных по оценке возможностей и перспектив увеличения эффективности протонной терапии за счет применения бинарных технологий. Рассматриваются методы биохимического нацеливания на опухоль на основе комбинированных (бинарных) технологий, т.е. совместного действия излучения и специальных препаратов, содержащих элементы с аномально высокими по отношению к биоткани сечениями взаимодействия с протонами. В частности, обсуждаются результаты исследований ядерных взаимодействий протонов с нуклидом ^{11}B , входящего в состав известных бор-содержащих препаратов, уже используемых в НЗТ.

Проанализированы исследования, проведенные за последние 10 лет, в которых рассматриваются процессы радиосенсибилизации опухолей наночастицами тяжелых (с большим Z) металлов. Рассматриваются проблемы перевода этой технологии на этап клинических исследований.

Применение протонозахватных ядерных реакций для усиления протонной терапии

Повышение терапевтической эффективности протонной терапии на основе ядерных реакций, подобных тем, что используются в НЗТ и ФЗТ, является привлекательной задачей для исследователей. Так, в 2014 г. была опубликована расчетная работа Yoon D.K. et al [19], в

которой авторы предлагают для повышения поглощенной дозы в опухолевой мишени использовать уникальную экзотермическую ядерную реакцию протонов на изотопе бора-11 с образованием α -частиц: $^{11}\text{B} + \text{p} \rightarrow 3\alpha$. Эта реакция подобна той, которая используется в НЗТ на боре-10: $^{10}\text{B} + \text{n} \rightarrow \alpha + ^7\text{Li}$. Содержание бора-11 в природной смеси составляет примерно 80 %, что позволяет использовать существующие бор-содержащие препараты.

Особенностью данной реакции протонного захвата является то, что величина ее сечения для протонов с энергией ~ 700 кэВ составляет сравнительно большую величину: порядка ~ 1 барн (данные библиотеки TENDL-2017 по взаимодействию протонов с различными нуклидами на сайте https://tendl.web.psi.ch/tendl_2017/tendl2017.html).

Эта величина, как считают авторы, \sim в 10 раз больше, чем вероятность протекания других физических взаимодействий протонов в тканеэквивалентной среде. В более поздней расчетной работе было показано, что можно обеспечить почти двукратное увеличение поглощенной дозы в пике Брэгга при концентрации бора ~ 1 мг/г и начальной энергии протонов 80 МэВ [20].

Группа итальянских ученых Cirrone G. et al провели *in vitro* исследование влияния бор-содержащего препарата BSH на выживаемость клеток рака предстательной железы DU145, а также на частоту хромосомных aberrаций в культуре рака молочной железы MCF-10A [21]. Облучение культур опухолевых клеток протонами проводилось как в присутствии бор-содержащего препарата BSH, с природным изотопным составом по бору, так и без него. Были исследованы две концентрации ^{11}B в питательной среде – 80 и 40 мкг/мл. Энергия протонов при облучении составляла 62 МэВ. Был исследован диапазон поглощенных доз от 0,5 до 4 Гр. В результате проведенных исследований было получено, что присутствие препарата BSH во время облучения протонами позволяет достоверно снизить выживаемость опухолевых клеток и увеличить количество хромосомных aberrаций по сравнению с контрольными облучениями без добавления препарата BSH. При этом обращает на себя внимание тот факт, что добавление ^{11}B в концентрации 40 мкг/мл приводит к снижению выживаемости и увеличению частоты хромосомных aberrаций приблизительно в 2 раза по сравнению с облучением без BSH, однако при дальнейшем увеличении концентрации ^{11}B до 80 мкг/мл статистически достоверных изменений в выживаемости и количестве хромосомных aberrаций не наблюдается. Данный факт противоречит изначальной гипотезе об увеличении поглощенной дозы за счет повышения частоты реакции протонного захвата, указывая на некое пороговое влияние BSH на радиочувствительность исследованных опухолевых клеток. Если предположить, что добавление 40 мкг/мл ^{11}B приводит к увеличению поглощенной дозы, обеспечивающей снижение выживаемости в ~ 2 раза, то увеличение поглощенной дозы еще на такую же величину, за счет увеличения концентрации до 80 мкг/мл должно было бы привести если не к пропорциональному снижению выживаемости, то, во всяком случае, к статистически

значимой разнице. То же самое относится и к увеличению количества хромосомных aberrаций в присутствии препарата BSH.

Сравнение уровней выживаемости при облучении в различных пространственных участках распределенного пика Брэгга (SOBP) – на входе, в середине и в конце пика, проведенных в той же работе, показали различное снижение выживаемости опухолевых клеток. При облучении опухолевых клеток на входе SOBP статистически достоверного изменения выживаемости при добавлении BSH не наблюдалось, а при смещении к концу пика наблюдалось последовательное увеличение наблюдаемых различий в выживаемости клеток.

Данное различие трактовалось авторами как увеличение значения сечения реакции $^{11}\text{B} + \text{p} \rightarrow 3\alpha$ при замедлении протонов, обусловливая тем самым увеличение поглощенной дозы. Однако при этом авторы никак не комментируют тот факт, что с продвижением вдоль SOBP выживаемость клеток, только облученных протонами без добавления BSH, также последовательно снижается, что никак не может быть связано с изменением сечения реакции на ^{11}B , а, скорее всего, обусловлено изменением ОБЭ протонов с уменьшением их энергии в процессе торможения в биологических тканях [22]. В свете такой интерпретации полученных итальянскими исследователями экспериментальных данных, снижение выживаемости клеток за счет радиосенсибилизирующего действия BSH также вполне возможно. Известно, что BSH, в частности, оказывает воздействие на клеточный цикл деления опухолевых клеток, переводя значительную часть их в S и G2/M фазы клеточного цикла, являющиеся наиболее чувствительными к облучению [23]. Таким образом, снижение выживаемости опухолевых клеток в присутствии BSH, возможно, обусловлено фармакологическими свойствами самого BSH, а не наличием в нем атомов бора-11.

Помимо этого, существует ряд аргументов, подтверждающих сомнению эффективность применения ^{11}B в протонной терапии. В частности, об этом свидетельствуют результаты расчетов другой группы итальянских ученых Mazzone A. et al, которые провели более реалистичный расчет возможного увеличения поглощенной дозы за счет реакции протонного захвата по программе Geant4 [24]. Рассчитанные профили поглощенной дозы вдоль трека протона, полученные с учетом как всех возможных физических взаимодействий протонов со средой, так и только от взаимодействия протонов с ^{11}B , показывают, что вклад в общую поглощенную дозу от реакции $^{11}\text{B} + \text{p} \rightarrow 3\alpha$ в случае концентрации ^{11}B 80 мкг/г составляет $\sim 10^{-7}$, что ставит под сомнение перспективность применения ^{11}B в протонной терапии.

Следует заметить, что собственные эксперименты, проведенные в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с борной кислотой и раствором ферросульфатного дозиметра FBX, также не показали сколь либо значимого увеличения поглощенной дозы.

По всей видимости, наблюдаемый в эксперименте эффект не может быть объяснен только с физической точки зрения и требует привлечения иных механизмов взаимодействия, как микроскопических (структура тре-

ка и возникновение радикалов), так и макроскопических (комплексный ответ клеток на действие ионизирующего излучения).

Таким образом, к настоящему времени получены противоречивые расчетные и экспериментальные данные о возможности осуществления протоно-захватной терапии (ПЗТ) на изотопе бора-11, которые пока не позволяют достоверно судить о перспективности данного направления комбинированной протонной терапии для лечения злокачественных опухолей.

Применение наночастиц для усиления протонной терапии

Как уже было отмечено выше, наночастицы металлов (главным образом золота и гадолиния) показали свою высокую терапевтическую эффективность как дозоповышающих агентов при ФЗТ. Расширение области применения наночастиц металлов неизбежно привело наночастицы и в протонную лучевую терапию. Первое упоминание о применении наночастиц с протонами относится к 2010 г., когда Kim J.-K. et al в опытах *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали увеличение противоопухолевой эффективности протонного облучения за счет введения наночастиц железа и золота [25]. Данное исследование, а также проведенное в 2012 г. той же группой его продолжение [26], показали высокий терапевтический потенциал наночастиц металлов в протонной терапии, при этом выявив многокомпонентный характер комбинированного воздействия наночастиц металлов и протонного излучения на опухоль. В этом исследовании было проведено изучение влияния наночастиц железа размером 14 нм, а также наночастиц золота размерами 1,9, 5 и 14 нм. В качестве опухолевой модели была использована карцинома толстой кишки СТ26, трансплантируемая подкожно в заднюю лапу мышей линии Balb/C. Протонное облучение проводилось в дозах от 10 до 100 Гр. Использовались протоны с энергией 45 МэВ. Наночастицы металлов (как золота, так и железа) вводились мышам внутривенно в хвостовую вену в концентрации 100 мг/кг и 300 мг/кг по металлу. Исследование было проведено для трех вариантов протонного облучения: с распределенным пиком Брэгга, геометрически покрывающим весь объем опухоли, с единичным не модифицированным пиком Брэгга, находящимся в объеме опухоли, и с пиком Брэгга, находящимся за пределами опухоли и тела мыши («прострельное» облучение). Для всех доз и типов облучения было получено, что введение наночастиц перед облучением протонами приводит к более существенному торможению роста опухолей по сравнению с контрольным облучением в той же дозе, и к увеличению количества полных регрессий опухоли. Так, протонное облучение приводило к полной регрессии опухоли у 10–25 % животных (в зависимости от дозы и типа облучения), тогда как введение наночастиц обеспечивало полную регрессию от 50 до 100 % в зависимости от размера наночастиц, их введенного количества и дозы облучения.

В то же время, предложенный авторами механизм объяснения действия не был столь очевидным: авторы

предположили, что за повышенную клеточную гибель отвечает протонно-индуцированная эмиссия характеристического и гамма-излучения (англ. proton induced X-ray emission (PIXE)), однако в работе следующего года Dollinger G. et al показали, что этот эффект весьма мал [27]. Обращает на себя внимание, что если зависимость противоопухолевого эффекта от дозы как излучения, так и вводимых наночастиц, наблюдалась достаточно достоверно, то зависимости от порядкового номера металла наночастицы (золота или железа) статистически достоверно не наблюдалось – наночастицы обоих металлов оказывали схожее воздействие на рост опухоли. Количественный анализ содержания золота и железа в опухолевых тканях через 6 ч после введения показал большее массовое содержание золота, чем железа (200 и 120 мкг/г соответственно), однако анализ количества образующихся химически активных радикалов при протонном облучении в присутствии наночастиц обоих металлов показал, что наночастицы обоих типов вызывают образование большего количества химически активных радикалов, чем само протонное облучение, при этом наночастицы железа вызывают образование химически активных радикалов в 2 раза большее, чем наночастицы золота. Также в данном исследовании было установлено, что в облучаемых опухолевых тканях с наночастицами металла в зоне до пика Брэгга происходит столь же эффективное торможение роста данной опухоли, как и при облучении в распределенном пике Брэгга. Таким образом, перспективным выглядит применение наночастиц металлов для подавления микрометастазов, находящихся за пределами области облучения и распределенного пика Брэгга.

Результаты, полученные в исследованиях *in vitro*, показывают лишь незначительное снижение выживаемости опухолевых клеток после их облучения в присутствии наночастиц золота разного размера. Так, Polf J.C. et al на линии опухолевых клеток рака предстательной железы DU145 показали снижение выживаемости клеток от 18 до 42 % при добавлении в питательную среду конструкции из белкового капсида бактериофага в качестве транспортной платформы и прикрепленных к нему наночастиц золота диаметром 44 нм и последующим облучением в области распределенного пика Брэгга протонами с энергией 160 МэВ [28]. По оценке авторов, такое снижение выживаемости эквивалентно увеличению поглощенной дозы на 15–19 %.

Похожие результаты были получены Li S. et al на линии опухолевых клеток эпидермоидной карциномы A431 при добавлении в питательную среду за 24 ч до облучения наночастиц золота диаметром 5 и 10 нм, функционализированных полиэтиленгликолем [29]. Облучение клеток проводилось протонами с энергией 2 МэВ. Авторы исследовали влияние величины ЛПЭ протонов на выживаемость опухолевых клеток, содержащих в цитоплазме наночастицы золота. Для изменения величины ЛПЭ облучение клеток проводилось как в области пика Брэгга с ЛПЭ 25 кэВ/мкм, так и в области плато с ЛПЭ 10 кэВ/мкм. Было установлено, что облучение клеток, содержащих золотые наночастицы, в области пика Брэгга приводит к снижению выживаемости

клеток на 21–40 % в зависимости от дозы облучения. Сравнение факторов усиления с данными работы [28] показало хорошее соответствие полученных результатов. Однако же в работе Jeunes J.C.G. et al достоверного снижения выживаемости опухолевых клеток рака мочевого пузыря RT112 за счет присутствия золотых наночастиц диаметром 50 нм при облучении протонами с энергией 3 МэВ получено не было [30].

Описанные выше результаты экспериментальных исследований носят несколько противоречивый характер, указывая на многокомпонентный характер обеспечения дополнительного противоопухолевого эффекта наночастиц металлов в протонной терапии, в котором участвуют как физические процессы дополнительного увеличения поглощенной дозы за счет вторичного излучения, так и химико-биологические процессы, приводящие к повышению радиочувствительности опухоли.

Для объяснения механизмов увеличения противоопухолевого действия протонного излучения при использовании совместно с наночастицами металлов были проведены многочисленные расчетные исследования различными научными группами. Первая работа с попыткой объяснить методами моделирования наблюдаемые и предполагаемые эффекты комбинированного применения протонной терапии и наночастиц металлов была сделана Walzlein C. et al с использованием Монте-Карло кода TRAX [31]. В данной работе проводился анализ возможного эффекта увеличения дозы от наночастиц с большим порядковым номером Z (Au, Pt, Ag, Fe и Gd) при прохождении протонного трека. Было показано, что некоторое увеличение дозы действительно присутствует, однако его величина существенно меньше, чем при взаимодействии с фотонным излучением. При этом предполагалось, что протоны направленно пролетают через наночастицы, что при типичных для протонной терапии плотностях потока (10^6 – 10^9 см⁻²) случается достаточно редко [32]. Таким образом, полученный в данной работе результат должен быть перенормирован на достаточно низкую вероятность (10^{-3} – 10^{-4}) смоделированных в ней процессов. Также было показано, что для протонной терапии существенное повышение дозы может быть достигнуто за счет испускания Ожэ-электронов и сопутствующих каскадов, однако эти процессы не в состоянии объяснить все макроскопические эффекты, наблюдаемые в экспериментальных исследованиях.

По всей видимости, эффект усиления действия протонного облучения с наночастицами с высоким Z должен объясняться другими механизмами, такими как изменение характера радиохимических процессов. В большинстве расчетных исследований проводится сравнение противоопухолевого действия фотонного и протонного излучений при взаимодействии с наночастицами металлов. Полученные результаты указывают, что концентрация наночастиц в случае протонного облучения должна быть выше по сравнению с фотонным для достижения такого же биологического эффекта, причем с уменьшением энергии протонов концентрация должна вырастать еще больше, чтобы электроны из ядерных каскадов могли достичь чувствительных орга-

нелл клетки [32]. В целом, Монте-Карло-моделирование макроскопического эффекта только увеличенной поглощенной дозы для реалистичных концентраций наночастиц показывает, что эффект весьма мал, и только физический буст и возникновение электронных каскадов не могут объяснить наблюдаемые эффекты [33, 34].

В качестве альтернативы непосредственному увеличению дозы при взаимодействии протонного излучения с наночастицами металлов Verkhovtsev A.V. et al предложили возникновение дополнительного механизма испускания вторичных электронов за счет поверхностного плазмонного возбуждения наночастиц [35]. Ими было показано, что при взаимодействии протонов с энергией 1 МэВ с наночастицей металла происходит на порядок большее испускание вторичных электронов, чем в результате непосредственной ионизации наночастицы. Tran H.N. et al в 2016 г. использовали программу Geant4 с дополнением Geant4-DNA для моделирования радиационно-индуцированных радиохимических процессов [36]. Несмотря на некоторую недооценку количества испускаемых вторичных электронов, присущих данной модели, в данной работе был установлен факт усиления радиолитической воды и формирования химически активных радикалов за счет присутствия наночастиц золота, при этом данное явление усиливалось с увеличением энергии падающих протонов. Несмотря на то, что некоторые ответы были получены в результате лишь математического моделирования, из-за чего исследования взаимодействия протонов с наночастицами металлов пока находятся еще на начальной стадии. Требуются дополнительные исследования, особенно для определения истинных значений сечений физических процессов, протекающих при взаимодействии протонов с веществами, имеющих большой порядковый номер Z . Так, например, значения сечений упругого и неупругого взаимодействия протонов с такими веществами все еще не определены с достаточной точностью и наблюдаются значительные расхождения согласно библиотеке ядерных данных ENDL [31].

Обсуждение

Исследования, проведенные в мире за последние 10 лет, показали, что повышение эффективности протонной терапии может быть получено применением комбинированных (бинарных) методов, основанных на синергизме действия протонного излучения и специальных препаратов – радиосенсибилизаторов. На сегодняшний день до 50 % онкологических пациентов получают радиотерапию, и повышение ее эффективности путем усиления поражающего эффекта ионизирующих излучений за счет бинарных технологий может быть эффективной стратегией лечения больных с солидными опухолями.

В последние годы исследования в направлении увеличения эффективности протонной терапии за счет использования препаратов, содержащих элементы с аномально высокими по отношению к биоткани сечениями взаимодействия протонов, проводились в двух направлениях:

1) использование ядерных реакций с образованием частиц с высокой ЛПЭ на протонах низких энергий для локализации дополнительной дозы в пике Брегга;

2) использование процессов взаимодействия протонов и вторичных электронов трека с наночастицами тяжелых (с большим Z) металлов.

Незначительное количество исследований ядерной реакции $^{11}\text{B}(p,3\alpha)$ в протонной терапии и противоречивость результатов по использованию бор-содержащих препаратов пока не позволяет сделать окончательный вывод о перспективности этого направления. Однако привлекательность такого подхода определяется наличием клинически испытанных бор-содержащих препаратов и их успешным применением в борной нейтронозахватной терапии.

За последнее десятилетие проведено большое количество исследований радиосенсибилизации и синергетических эффектов, вызванных наночастицами металлов при радиотерапии. Наночастицы на основе металлов продемонстрировали большую перспективу для применения в протонной терапии в качестве ее усилителя [37–44].

Исследования *in vitro* показали заметное увеличение биологических повреждений в опухолевых клетках в присутствии наночастиц металлов при облучении протонами. Вначале это объяснялось увеличением ионизации и эмиссии электронов, индуцированных протонами или вторичными электронами на атомах с высоким Z , что приводит к физическому эффекту локального увеличения поглощенной энергии. Дальнейшие исследования показали, что физические эффекты играют незначительную роль в усилении биологического повреждения, т.к. наблюдалось очень небольшое увеличение поглощенной дозы. Предполагается, что другие эффекты, такие как биологические или химические процессы, могут быть главным образом ответственны за усиленную радиосенсибилизацию, наблюдаемую в радиобиологических исследованиях.

В настоящее время исследователи пришли к консенсусу, что гибель клеток при радиосенсибилизации наночастицами является результатом сложных физических, химических и биологических эффектов, вызванных комплексным воздействием наночастиц и ионизирующего излучения. Радиосенсибилизирующий и синергетический эффект таких наноусилителей обусловлен множеством физических, химических и биологических факторов, таких как атомный номер (Z) элементов, спектр и доза ионизирующего излучения, а также размеры наночастиц, их форма, структура, покрытие, функционализация, клеточная локализация и концентрация [43].

Радиосенсибилизация, вероятнее всего, определяется образованием и пространственно-временным распределением активных радикалов, которые возникают на ранних стадиях биохимических процессов. В то же время, комплексные биологические процессы, лежащие в основе сенсибилизирующего и синергетического взаимодействия наночастиц и облучения, включающие окислительный стресс, остановку клеточного цикла, ингибирование репарации ДНК, аутофагию и стресс

ER, остаются мало изученными [45]. Наночастицы металлов, интернализированные опухолевыми клетками, могут вызывать значительные клеточные биохимические изменения до, во время и после облучения [43]. В будущем, для лучшего понимания действия наночастиц, необходимо выяснение роли биологических эффектов, включая модификацию микроокружения опухоли, иммунную модуляцию, а также клеточные биохимические реакции на их присутствие [46].

Проведенный нами анализ применения в мировой практике наночастиц металлов в исследованиях возможностей их применения в радиационной терапии показал, что, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, представленные в многочисленных публикациях, перевод этих технологий на этап клинических испытаний оказался весьма незначительным [47].

В настоящее время клинические испытания проводятся с наночастицами на основе металлов трех типов: СУТ-6091 – ПЭГ-наночастицы золота [48], AGuIX – гадолиниевые полисилоксановые наночастицы фирмы NH TherAguix SAS [49], NBTXR3 – наночастицы на основе оксида гафния фирмы Nanobiotix SA [50]. Эти исследования пока не преодолели фазы I/II, и поэтому широкого применения этой технологии в клиническую практику в ближайшее время ожидать не следует.

Причиной этого является тот факт, что механизм радиосенсибилизации, лежащий в основе предлагаемой технологии, до конца не изучен и практически не формализован. Не определены количественные соотношения между свойствами наночастиц (материал, форма, покрытие), способами облучения и биологическим эффектом, обуславливающим терапевтическую эффективность. Требуются еще значительные усилия фундаментальной и практической науки для количественного описания процессов, лежащих в основе предлагаемой технологии. Это позволит решить проблему с точки зрения как точного планирования лучевой терапии, принятой в существующей практике, так и оценки долгосрочных рисков использования наночастиц в медицине.

Другой причиной является недостаточное количество *in vivo* исследований применения наночастиц в радиационной терапии. Несмотря на то, что разработка наночастиц для улучшения специфичности противоопухолевых агентов является актуальной стратегией в онкологии, некоторые многообещающие наноструктуры, продемонстрировавших превосходное поведение и эффективность в доклинических исследованиях, оказались не эффективными в последующих клинических исследованиях (в фазе II). Причиной оказалась нерешенная проблема фармакокинетического метаболизма, которая может оказаться основной, но в значительной степени недооцененной проблемой использования наночастиц [51].

В 2018 г. было создано мультидисциплинарное научное сообщество NERT (Nanoparticle-Enhanced RadioTherapy – усиление радиационной терапии за счет применения наночастиц). Целью его создания является анализ текущего состояния и определение ключе-

вых этапов перевода этой технологии в клиническую практику. Сообщество включает ученых-специалистов по физике, химии, радиобиологии, онкологии, нанотехнологиям и клиническим испытаниям, клиницистов, а также производителей препаратов с наночастицами, исследовательских лабораторий, политических деятелей и пациентов [47].

Сообщество ставит своей целью использование совместных знаний для разработки дорожной карты по переводу в клинику и коммерциализации техноло-

гий NERT, сосредоточение исследований в направлении клинической реализации, что позволит упорядочить критический путь от фундаментальной науки до клиники.

Для цитирования: Бушманов А.Ю., Шейно И.Н., Липенгольц А.А., Соловьев А.Н., Корякин С.Н. Перспективы применения комбинированных технологий в протонной терапии злокачественных новообразований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 11–18.

DOI: 10.12737/article_5cf237bf846b67.57514871

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 3. P. 11–18

Proton Therapy

DOI: 10.12737/article_5cf237bf846b67.57514871

Prospects of Proton Therapy Combined Technologies in the Treatment of Cancer

A.Yu. Bushmanov¹, I.N. Sheino¹, A.A. Lipengolts^{1,3}, A.N. Solovev², S.N. Koryakin²

1. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: igor.sheino@rambler.ru;

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

3. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

A.Yu. Bushmanov – Deputy Director, Dr. Sci. Med., Prof.; I.N. Sheino – Head of the Lab., PhD Phys-Math.;

A.A. Lipengolts – Senior Researcher, PhD Phys-Math.; A.N. Solovev – Head of the Lab., PhD Phys-Math.;

S.N. Koryakin – Head of the Lab., PhD Biol.

Abstract

Purpose: Evaluating the possibilities to increase proton radiotherapy therapeutic efficacy by means of combined (binary) technologies: simultaneous application of proton radiation and special drugs.

Material and methods: Published studies assessing antitumor efficacy of proton radiation together with simultaneous tumor radiosensitizing chemical compounds administration in treating cancer are being reviewed and analyzed.

Results: Two approaches to increase therapeutic efficacy of proton radiotherapy using drugs, which have abnormally large value of proton interaction cross section comparing to soft tissues, can be outlined recently. They are: 1) utilization of proton induced nuclear reactions producing high LET secondary radiation to increase absorbed dose in tumor; 2) utilization of protons and proton track's secondary electrons interaction with high-Z nanoparticles ($Z > 52$), that leads to redistribution of released proton energy in soft tissues and its localization in tumor volume.

Limited number of the studies devoted to application of $^{11}\text{B}(p,3\alpha)$ nuclear reaction in proton therapy and contradictoriness of the obtained result do not allow to judge so far about the future prospects of the boron containing drugs utilization in proton therapy to increase its antitumor efficacy. However, this approach looks very attractive because of the already existing boron drugs successfully being applied in boron neutron capture therapy. Analysis of the metal nanoparticle application in radiotherapy showed that despite of the promising results showing impressive tumor suppression increase represented in many scientific papers only three pharmaceuticals based on nanoparticles reached Phase I/II Clinical Trials. Radiosensitizing mechanism of metal nanoparticles in radiotherapy is still unrevealed, unstudied and not formalized thus interfering nanoparticle based pharmaceuticals to be approved for Clinical Trials. Quantitative relationship between nanoparticles' properties (i.e. chemical composition, shape, surface coating etc.), irradiation parameters and final biological effect (therapeutic efficacy) is still undetermined.

Conclusion: Fundamental and applied studies should be carried out to determine and describe the processes underlying in the basis of combined methods of proton radiotherapy. That would allow to perform both proper treatment planning, similar to conventional radiotherapy, as well as the prognosis of the therapy final outcomes in curing malignant tumors.

Key words: *proton therapy, radiosensitization, radioenhancement, boron-11, nanomedicine, nanoparticles*

Article received: 23.01.2019. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

1. Brahme A. Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncologica*. 2000;39:479-595.
2. Van Dyk J. Advances in Modern Radiation Therapy. In: *The Modern Technology of Radiation Oncology Vol.2*. Madison: Medical Physics Pub Corp. 2005. 514 p.
3. Fryback DG, Craig BM. Measuring economic outcomes of cancer. *J Nat Cancer Inst Monog*. 2004;33:134-41.
4. Lipscomb J, Donaldson MS, Arora NK, Brown ML, Clauser SB, Potosky AL, et al. Cancer outcomes research. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2004;(33):178-97.
5. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy – present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:26-44. DOI: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
6. Hu M, Jiang L, Cui X, Zhang J, Yu J. Proton beam therapy for cancer in the era of precision medicine. *J Hematol Oncol*. 2008;11(1):136. DOI: 10.1186/s13045-018-0683-4.
7. Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Res*. 2009 Jan 15;69(2):383-92. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6871.
8. Lehnert S. Radiosensitizers and radiochemotherapy in the treatment of cancer. Boca Raton: CRC Press, Taylor&Francis Gr., 2015, 548 p.
9. Sheino IN, Izhevskij PV, Lipengolts AA, Kulakov VN, Wagner AA, Sukhikh ES, et al. Development of binary technologies of radiotherapy of malignant neoplasms: condition and problems. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):192-209. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-192-209. (Russian).
10. Kulakov VN, Lipengol'ts AA, Grigor'eva EYu, Shimanovskii NL. Pharmaceuticals for binary radiotherapy and their use for treatment of malignancies (a review). *Pharm Chem J Sep*. 2016;50(6):388-93. DOI: 10.1007/s11094-016-1457-3. (Russian).
11. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm—general principles. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4:86-100.
12. Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Res*. 2009;69:383-92.
13. Sauerwein W, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y (eds). *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications*. Berlin: Springer; 2012. 553 p. DOI: 10.1007/978-3-642-31334-9.
14. Sheino IN. Dose-supplementary therapy of malignant tumors. In: *Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. 12th Intern. Congress on Neutron Capture Therapy*. "From the Past to the

- Future”, October 9–13, 2006; Takamatsu, Kagawa. Ed.: Nakagawa Y, Kobayashi T, Fukuda H. Japan, 2006:531-4.
15. Lipengolts AA, Cherepanov AA, Kulakov VN, Grigor'eva EYu, Merkulova IB, Sheino IN. Comparison of the antitumor efficacy of bismuth and gadolinium as dose-enhancing agents in formulations for photon capture therapy. *Pharm Chem J. Sep 2017*;51(9):783-6. DOI: 10.1007/s11094-017-1693-1. (Russian).
 16. Bergs JW, Wacker MG, Hehlgs S, Piiper A, Multhoff G, Rödel C, et al. The role of recent nanotechnology in enhancing the efficacy of radiation therapy. *Biochim Biophys Acta. 2015 Aug*;1856(1):130-43. DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.06.008.
 17. King R, McMahon S, Hyland W, Jain S, Butterworth K, Prise K, et al. An overview of current practice in external beam radiation oncology with consideration to potential benefits and challenges for nanotechnology. *Cancer Nanotechnology. 2017*;8:3. DOI: 10.1186/s12645-017-0027-z.
 18. Brun E, Sicard-Roselli C. Actual questions raised by nanoparticle radiosensitization. *Radiat Phys Chem. 2016*;128:134-42.
 19. Yoon D, Jung J, Suh T. Application of proton boron fusion reaction to radiation therapy: A Monte Carlo simulation study. *Appl Phys Lett. 2014*;105:223507.
 20. Jung JY, Yoon DK, Barraclough B, Lee HC, Suh TS, Lu B. Comparison between proton boron fusion therapy (PBFT) and boron neutron capture therapy (BNCT): a Monte Carlo study. *Oncotarget. 2017 Jun 13*;8(24):39774-39781. DOI: 10.18632/oncotarget.15700.
 21. Cirrone GAP, Manti L, Margarone D, Petringa G, Giuffrida L, Minopoli A, et al. First experimental proof of Proton Boron Capture Therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness. *Sci Rep. 2018 Jan 18*;8(1):1141. DOI: 10.1038/s41598-018-19258-5.
 22. Willers H, Allen A, Grosshans D, McMahon SJ, Neubeck C, Wiese C, et al. Toward a variable RBE for proton beam therapy. *Radiother Oncol. 2018 Jul*;128(1):68-75. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.05.019.
 23. Koldaeva EYu, Grigor'eva EYu, Kulakov VN, Sauerwein W. BSH for BNCT of B-16 Melanoma in a Murine Model. In: “New Challenges in neutron capture therapy 2010” Proc. 14th Intern. Congress on Neutron Capture Therapy. October 25–29, 2010, Buenos Aires:CNEA:144-6.
 24. Mazzone A, Finocchiaro P, Lo Meo S, Colonna N. On the (un) effectiveness of Proton Boron Capture in Proton Therapy. arXiv:1802.09482v2 [physics.med-ph].
 25. Kim JK, Seo SJ, Kim KH, Kim TJ, Chung MH, Kim KR, et al. Therapeutic application of metallic nanoparticles combined with particle-induced X-ray emission effect. *Nanotechnology. 2010 Oct 22*;21(42):425102. DOI: 10.1088/0957-4484/21/42/425102.
 26. Kim JK, Seo SJ, Kim HT, Kim KH, Chung MH, Kim KR, et al. Enhanced proton treatment in mouse tumors through proton irradiated nanoradiator effects on metallic nanoparticles. *Phys Med Biol. 2012*;57(24):8309-23. DOI: 10.1088/0031-9155/57/24/8309.
 27. Dollinger G. Comment on ‘Therapeutic application of metallic nanoparticles combined with particle-induced x-ray emission effect. *Nanotechnology. 2011 Jun 17*;22(24):248001; discussion 248002. DOI: 10.1088/0957-4484/22/24/248001.
 28. Polf JC, Bronk LF, Driessen WHP, Arap W, Pasqualini R, Gillin M. Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles. *Appl Phys Lett. 2011*;98:193702. DOI: 10.1063/1.3589914.
 29. Li S, Penninckx S, Karmani L, Heuskin AC, Watillon K, Marega R, et al. LET-dependent radiosensitization effects of gold nanoparticles for proton irradiation. *Nanotechnology. 2016 Nov 11*;27(45):455101.
 30. Jaynes JCG, Merchant MJ, Spindler A, Wera A-C, et al. Investigation of gold nanoparticle radiosensitization mechanisms using a free radical scavenger and protons of different energies. *Phys Med Biol. 2014*;59:6431-43.
 31. Wälzlein C, Scifoni E, Krämer M, Durante M. Simulations of dose enhancement for heavy atom nanoparticles irradiated by protons. *Phys Med Biol. 2014*;59:1441-58. DOI: 10.1088/0031-9155/59/6/1441.
 32. Lacombe S, Porcel E, Scifoni E. Particle therapy and nanomedicine: state of art and research perspectives. *Cancer Nano. 2017*;8:9. DOI 10.1186/s12645-017-0029-x.
 33. Ahmad R, Royle G, Lourenço A, Schwarz M, Fracchiolla F, Ricketts K. Investigation into the effects of high-Z nano materials in proton therapy. *Phys Med Biol. 2016 Jun 21*;61(12):4537-50. DOI: 10.1088/0031-9155/61/12/4537.
 34. Cho J, Gonzalez-Lepera C, Manohar N, Kerr M, Krishnan S, Cho SH. Quantitative investigation of physical factors contributing to gold nanoparticle-mediated proton dose enhancement *Phys Med Biol. 2016 Mar 21*;61(6):2562-81. DOI: 10.1088/0031-9155/61/6/2562.
 35. Verkhovtsev AV, Korol AV, Solov'yov AV. Electron production by sensitizing gold nanoparticles irradiated by fast ions. *J Phys Chem C. 2015*;119:11000-13. DOI: 10.1021/jp511419n.
 36. Tran HN, Karamitros M, Ivanchenko VN, Guatelli S, McKinnon S, Murakami K, et al. Geant4 Monte Carlo simulation of absorbed dose and radiolysis yields enhancement from a gold nanoparticle under MeV proton irradiation. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B Beam Interact with Mater Atoms. 2016*;373:126-39. DOI: 10.1016/j.nimb.2016.01.017.
 37. Martínez-Rovira I, Prezado Y. Evaluation of the local dose enhancement in the combination of proton therapy and nanoparticles. *Med Phys. 2015*;42(11):6703-10. DOI: 10.1118/1.4934370.
 38. Lin Y, McMahon SJ, Paganetti H, Schuemann J. Biological modeling of gold nanoparticle enhanced radiotherapy for proton therapy. *Phys Med Biol. 2015*;60(10):4149-68. DOI: 10.1088/0031-9155/60/10/4149.
 39. Haume K, Rosa S, Grellet S, Śmiałek MA, Butterworth KT, Solov'yov AV, et al. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review. *Cancer Nanotechnol. 2016*;7:8. DOI: 10.1186/s12645-016-0021-x.
 40. Schlathöler T, Eustache P, Porcel E, Salado D, Stefancikova L, Tillemeier O, et al. Improving proton therapy by metal-containing nanoparticles: nanoscale insights. *Int J Nanomed. 2016*;11:1549-56.
 41. Her S, Jaffray DA, Allen C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Adv Drug Deliver Rev. 2017*;109:84-101.
 42. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol. 2017 Aug*;14(8):483-95. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.30.
 43. Liu Y, Zhang P, Li F, Jin X, Li J, Chen W, Li Q. Metal-based NanoEnhancers for future radiotherapy: radiosensitizing and synergistic effects on tumor cells. *Theranostics. 2018*;8(7):1824-49. DOI: 10.7150/thno.22172.
 44. Yang C, Bromma K, Di Ciano-Oliveira C, Zafarana G, van Prooijen M, Chithrani DB. Gold nanoparticle mediated combined cancer therapy. *Cancer Nano. Dec 2018. 9*:4. DOI: 10.1186/s12645-018-0039-3.
 45. Falk M. Nanodiamonds and nanoparticles as tumor cell radiosensitizers-promising results but an obscure mechanism of action. *Ann Transl Med. 2017*;5:18.
 46. Dimitriou NM, Tsekenis G, Balanikas EC, Pavlopoulou A, Mitsiogianni M, Mantso T, et al. Gold nanoparticles, radiations and the immune system: Current insights into the physical mechanisms and the biological interactions of this new alliance towards cancer therapy. *Pharmacol Therapeut. 2017*;178:1-17.
 47. Ricketts K, Ahmad R, Beaton L, Cousins B, Critchley K, Davies M, et al. Recommendations for clinical translation of nanoparticle-enhanced radiotherapy. *Br J Radiol. 2018*;91:20180325. DOI: org/10.1259/bjr.20180325.
 48. Libutti SK, Paciotti GE, Byrnes AA, Alexander HR, Gannon WE, Walker M, et al. Phase I and pharmacokinetic studies of Cyt-6091, a novel PEGylated colloidal gold-RhTNF nanomedicine. *Clin Cancer Res. 2010 Dec 15*;16(24):6139-49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0978.
 49. Lux F, Tran VL, Thomas E, Dufort S, Rossetti F, Martini M, et al. AGuIX® from bench to bedside—Transfer of an ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *Br J Radiol. 2018*;91:20180365.
 50. Bonvalot S, Le Pechoux C, De Baere T, Kantor G, Buy X, Stoeckle E, et al. First-in human study testing a new radioenhancer using nanoparticles (NBTXR3) activated by radiation therapy in patients with locally advanced soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res. 2017*;23:908-17. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1297.
 51. Rodallec A, Benzekry S, Lacarelle B, Ciccolini J, Fanciullino R. Pharmacokinetics variability: Why nanoparticles are not just magic-bullets in oncology. *Crit Rev Oncol Hematol Sep. 2018*;129:1-12.
- For citation:** Bushmanov AYu, Sheino IN, Lipengolts AA, Solov'ev AN, Koryakin SN. Prospects of Proton Therapy Combined Technologies in the Treatment of Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety. 2019*;64(3):11-8. (Russian).
- DOI: 10.12737/article_5cf237bf846b67.57514871

А.А. Иванов^{1,2,3}, Т.М. Бычкова^{1,2}, О.В. Никитенко^{1,2}, И.Б. Ушаков¹**РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТОНОВ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: a1931192@mail.ru;
2. Институт медико-биологических проблем РАН, Москва;
3. Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

А.А. Иванов – зав. лаб., д.м.н., проф.; Т.М. Бычкова – м.н.с.; О.В. Никитенко – м.н.с.;
И.Б. Ушаков – г.н.с., академик РАН, д.м.н., проф.

Реферат

Обзор содержит анализ литературных данных и результатов собственных исследований авторов по радиобиологическим эффектам протонов различных энергий на клеточном, системном (межклеточном) и организменном уровнях, применительно к практическим задачам от лучевой терапии онкологических заболеваний до воздействия протонов на организм космонавтов.

Установлено, что ОБЭ протонов является величиной переменной, зависящей от ЛПЭ частиц, величины и мощности дозы, наличия или отсутствия кислорода. ОБЭ протонов меняется в зависимости от объекта исследования, типа ткани, энергии протонов и глубины проникновения частиц, а также от метода оценки биологической эффективности протонов, что соответствует общим радиобиологическим закономерностям. В частности, показано, что величина ОБЭ протонов, принятая в лучевой терапии на уровне 1,1, является условной. Твердо установленным и неоднократно подтвержденным является факт увеличения ОБЭ со снижением энергии протонов и, соответственно, с увеличением ЛПЭ.

Использование элементов физической защиты космического корабля при воздействии протонов с энергией 170 МэВ в эксперименте на мышцах обуславливает увеличение ЛПЭ протонов и увеличение ОБЭ по показателю клеточности костного мозга.

Фармакологические препараты, эффективные при фотонном облучении, эффективны и при воздействии пучком протонов. Показано, что природный пигмент меланин и рекомбинантная марганец-содержащая супероксиддисмутаза способствуют сохранению и ускорению восстановления кроветворения у животных, облученных протонами.

Вакцина «Гриппол» повышает радиорезистентность при протонном облучении. Нейропептид «Семакс» благоприятно влияет на состояние ЦНС и силу передних лап животных, облученных протонами в пике Брэгга в нелетальной дозе.

Ключевые слова: протоны, ОБЭ, пик Брэгга, ЦНС, кроветворение, хромосомные aberrации, выживаемость, противолучевые средства, лучевая терапия, космическое излучение, мышцы, крысы

Поступила: 26.12.2018. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Протоны – ядра атомов водорода – являются неотъемлемой частью экологии человека и в то же время эффективным медицинским инструментом при лечении в первую очередь онкологических заболеваний [1]. Протонные потоки, как результат термоядерных реакций, протекающих на Солнце, постоянно низвергаются в космическое пространство и создают реальную угрозу здоровью космонавтов [2]. Физические и медицинские ускорители в ходе работы создают мощные поля ионизирующих излучений, и в связи с этим требуется соответствующая защита персонала, эксплуатирующего эти установки [3]. Таким образом, существуют, по крайней мере, три причины, которые обязывают научное сообщество провести исчерпывающие исследования радиобиологических эффектов протонных потоков различных энергий. В их числе – исследование экологических эффектов, обусловленных первичными протонами и вторичным излучением, образованным взаимодействием протонов с атмосферой Земли. Особое значение протонные потоки приобретают при обеспечении радиационной безопасности космонавтов.

Медицинское использование пучков ускоренных протонов в онкологии обеспечивает огромное преимущество перед фотонной терапией, в силу особенностей прохождения протонов через ткани организма [1]. При этом требуется радиобиологическое обоснование лучевой протонной терапии с оценкой значения

энергии используемых протонов, с учетом пика Брэгга, образованием вторичного излучения и др.

Радиационно-гигиеническое сопровождение работы протонных ускорителей также требует радиобиологических фундаментальных исследований.

Отечественные научные коллективы, возглавляемые Ю.Г. Григорьевым [4], Е.А. Красавиным [5], Б.С. Федоренко [6] и др., а также зарубежные специалисты F. Cucinotta [7], D. Durante [8], N. Paganetti [1] и др. внесли решающий вклад в формирование фундамента знаний о радиобиологических эффектах протонов.

Настоящий обзор оригинальных исследований в области радиобиологии протонов имеет своей целью обобщение современных представлений о действии протонов на клеточном, системном и организменном уровнях.

При исследовании действия заряженных частиц важным этапом является определение относительной биологической эффективности (ОБЭ), которая характеризует эффективность биологического действия различных ионизирующих излучений и определяется как отношение поглощенной дозы фотонного излучения (точнее, рентгеновского излучения 200 кВп) к поглощенной дозе рассматриваемого излучения, вызывающей при данных условиях такой же биологический эффект [9]. ОБЭ зависит от линейной передачи энергии, величины и мощности дозы, наличия или отсутствия кислорода [1]. Известно, что при фракционированном протонном облучении ОБЭ увеличивается. Протон при прохождении через вещество ионизирует почти

каждый атом, встречающийся ему на пути, поэтому повреждение протонами приводит к возникновению тяжелых повреждений [10].

Литературные данные показывают, что ОБЭ протонов по отношению к γ -излучению ^{60}Co составляет от 0,8 до 1,5 и зависит от уровня дозы и энергии протонов (50–660 МэВ), типа биологического объекта, а также от протяженности модифицированного пика Брэгга [6, 11].

Облучение может привести к отсутствию репликации и/или гибели клеток с помощью ряда механизмов: потеря репродуктивной способности клеток, иницирование пути апоптоза, индуцирование остановки клеточного цикла и/или наступление преждевременного старения [9], функциональные нарушения в ЦНС [12, 13] – большинство этих процессов были исследованы при облучении протонами. Много работ по изучению радиобиологического действия протонов выполнено в экспериментах на клеточном уровне.

Радиобиологическое действие протонов на клеточном уровне

Одним из наиболее чувствительных и специфичных для воздействия ионизирующего излучения показателей являются повреждения хромосом [14].

В доступной литературе имеются сообщения об исследованиях биомедицинских эффектов протонов в области пика Брэгга на клеточном уровне [15]. Авторы исследовали повреждения хромосомного аппарата лимфоцитов периферической крови человека *in vitro*. Облучение клеток проводилось протонами терапевтического пучка фазотрона ОИЯИ с энергией 171 МэВ в двух точках глубинного дозного распределения – на входе в объект и в пике Брэгга. По результатам работы исследователи сделали вывод о том, что величина ОБЭ протонов исходного пучка с энергией 171 МэВ близка к стандартному γ -излучению и определена на уровне 1, в то время как в области пика Брэгга она составила 1,25.

В экспериментах *in vivo* [16] было отмечено снижение митотической активности клеток костного мозга самцов мышей через 22 ч после облучения протонами с энергией 171 МэВ в дозе 1 Гр с $1,82 \pm 0,05$ % в контрольной группе до $1,27 \pm 0,3$ % в исследуемой, в то время как уровень хромосомных aberrаций, определенных анафазным методом, статистически значимо увеличился с $1,58 \pm 0,5$ до $18,2 \pm 1,7$ %. Повышенный уровень хромосомных aberrаций сохранялся и на 8-е сут после облучения ($10,2 \pm 1,45$ %), изменения статистически значимы.

Проведенные цитогенетические исследования культуры лимфоцитов периферической крови 24 космонавтов показали, что после длительных космических полетов у большинства космонавтов происходит увеличение общего количества aberrантных клеток и aberrаций хромосомного типа. Наряду с общим увеличением частоты хромосомных aberrаций возрастает также число повреждений хромосом на одну aberrантную клетку, что является показателем увеличения

степени тяжести повреждения наследственного аппарата клеток [6].

В работе [17] был проведен анализ нестабильных aberrаций хромосом у 36 космонавтов, принимавших участие в длительных полетах на орбитальном комплексе «Мир». У 25 из них изучен спонтанный уровень цитогенетических нарушений. Во время космических полетов ни в одном случае не была превышена допустимая доза космического излучения. Было установлено статистически значимое увеличение частоты aberrаций хромосомного типа по отношению к дополетному уровню. Относительная частота дицентриков и центрических колец увеличилась в 4 раза и в среднем составляла $0,12 \pm 0,02$ и $0,47 \pm 0,06$ % до и после первого полета; $0,18 \pm 0,05$ и $0,71 \pm 0,11$ % до и после второго соответственно. В межполетном периоде (1,5–2 года) происходило снижение частоты хромосомных нарушений, однако их количество не достигало исходных значений частоты aberrаций хромосом. После каждого очередного полета частота хромосомных aberrаций вновь возрастала. Выявленные цитогенетические нарушения в лимфоцитах периферической крови космонавтов при хроническом воздействии низких доз космического излучения указывают на возможное увеличение риска развития стохастических эффектов в отдаленные сроки после длительных космических полетов.

Одной из актуальных проблем радиобиологии в настоящее время является проблема биологической дозиметрии с использованием цитогенетического анализа. Цитогенетические повреждения в лимфоцитах периферической крови являются объективным и высокочувствительным критерием степени радиационного воздействия в раннем и отдаленном периодах после облучения и могут успешно использоваться для биологической индикации ионизирующего излучения и оценки полученной дозы [18].

В отличие от доз, полученных с помощью физических или расчетных методов дозиметрии, «биологическая» доза, оцененная по частоте хромосомных aberrаций, является интегральным показателем повреждающего действия радиации, который учитывает индивидуальную радиочувствительность [19]. Информация о «биологической» дозе позволяет более точно прогнозировать возможные последствия радиационного воздействия.

В доступной литературе часто встречаются сообщения о расхождении данных физической и биологической дозиметрии. Так, в работе [6] исследования проведены у 36 космонавтов, у части из них – неоднократно (в связи с повторными космическими полетами). Кровь для послеполетного цитогенетического анализа получали спустя сутки после завершения космического полета. Эквивалентные дозы ионизирующего излучения, рассчитанные с помощью метода биологической дозиметрии, превышали уровни индивидуальных поглощенных доз, полученных с помощью термолюминесцентных дозиметров, в среднем в 3 раза, что указывает, в определенной мере на высокую биологическую эффективность космического излуче-

ния, основную часть которого составляют протоны, а внутри космического аппарата – вторичные нейтроны.

В работе [20] определена ОБЭ терапевтического пучка протонов с энергией 150 МэВ при проведении фракционированного облучения клеток мышинных фибробластов СЗН10Т1/2 в максимально приближенных условиях к проведению протонной терапии пациентов в суммарной дозе 40 Гр, ежедневно по 4 Гр в сутки. ОБЭ определяли в трех точках на плоскости расширенного пика Брэгга и на входе пучка протонов. Результаты показали, что выживаемость клеток в модифицированном пике Брэгга во всех точках практически одинакова, а на входе выживаемость выше. ОБЭ пучка протонов с энергией 150 МэВ по отношению к γ -излучению ^{60}Co определенная по LD_{90} , LD_{50} и LD_{10} равна 1,0, это означает, что протоны с энергией 150 МэВ и γ -излучение не отличаются по эффективности детального воздействия на изучаемые клетки в случае фракционированного облучения.

В исследовании группы авторов [21], клетки китайского хомячка подвергались воздействию модулированных пучков протонов с энергией 65 МэВ и для сравнения γ -излучения с источником ^{137}Cs . Клетки были облучены в 4 различных точках, на глубине 2 мм от входа, и на глубине 10, 18, 23 мм в модифицированном пике Брэгга. Была обнаружена значительная разница между кривыми выживаемости в области глубин 10 и 23 мм ($p < 0,05$), но не были выявлены различия между кривыми выживаемости на глубине 10 и 18 мм. Результаты показали, что значение ОБЭ увеличиваются пропорционально увеличению глубины модулированных пучков протонов; значения ОБЭ были 1,05, 1,1, 1,12, 1,19 на глубине 2, 10, 18 и 23 мм соответственно. При энергии протонов 65 МэВ на входе биологическая эффективность была на уровне γ -лучей, тогда как по мере увеличения глубины и, следовательно, снижения энергии протонов, происходит увеличение ОБЭ, достигающей максимума на глубине 23 мм.

Calugaru V. et al. [22] подвергали клетки HeLa облучению протонами с энергиями 201 и 76 МэВ и определили значения ОБЭ в середине расширенного пика Брэгга равную 1 и 1,066 соответственно, при сравнении с γ -квантами ^{137}Cs , получив ОБЭ 1,070 и 1,141 соответственно, при сравнении с γ -излучением ^{60}Co . Энергия ^{60}Co в два раза выше, чем ^{137}Cs (1,17–1,33 МэВ и 662 кэВ соответственно), что сопровождается большей проникающей способностью первого. Низкоэнергетичные протоны с более высоким значением ЛПЭ имеют более высокую ОБЭ по тесту гибели клеток при анализе клоногенного выживания [11]. Клетки яичников китайского хомячка были подвержены облучению протонами с энергиями 0,88 и 5,04 МэВ, после чего для них были определены значения ОБЭ, составившие 2,776 и 0,924 соответственно [23].

Облучение протонами вызывает апоптоз в раковых клетках *in vitro*, при этом продемонстрирован повышенный уровень апоптоза после протонного облучения в сравнении с фотонным. Gerelchuluun A. et al. заметили, что для лейкоцитарной линии клеток MOLT4 облучение протонами с энергией 200 МэВ в

расширенном пике Брэгга со средней ЛПЭ = 2,2 кэВ/мкм через 20 ч после воздействия привело к индукции апоптоза в два раза более выраженному, чем после воздействия тормозного излучения 10 МВ в тех же дозах [24]. Di Pietro C. et al. обнаружили, что через 48 ч после облучения фотонами клеток рака простаты человека (PC-3) происходит увеличение числа апоптотических клеток лишь на 4 % даже в случае дозы в 20 Гр [25]. Однако облучение протонами с энергией 26,7 МэВ в тех же дозах уже через 8 ч после облучения индуцировало значительное увеличение процентного содержания апоптотических клеток при сравнении с необлученными клетками: при дозе 5 Гр уровень апоптотических клеток был равен 6,1 %; при дозе в 10 Гр – 15,8 %, а при 20 Гр – 17,5 %, т.е. прослеживается четкая дозовая зависимость. Увеличение частоты и раннее начало апоптоза в клетках щитовидной железы крысы (FRTL-5) после облучения протонами с энергией 222 МэВ в сравнении с γ -излучением в аналогичных дозах было описано в работе [26].

Группа авторов [27] проводила исследование апоптоза клеток меланомы человека (HTB140). Облучение проводили пучками протонов с энергией 62 МэВ и γ -квантами ^{60}Co . После облучения γ -квантами ^{60}Co в дозах 8–24 Гр существенной индукции апоптоза клеток не наблюдалось, однако было установлено, что после воздействия протонов радиационно-индуцированный апоптоз был значительно выше через 6 и 48 ч после облучения, достигая 25 % после облучения протонами в дозе 16 Гр.

В целом, по приведенным результатам прослеживается определенная связь между индукцией апоптоза клеток и типом излучения, т.к. после облучения протонами выход апоптотических клеток выше, однако данный эффект заслуживает дальнейшего изучения, т.к. разные виды излучения могут вызывать активацию апоптоза посредством включения различных ферментов [25, 28].

Хорошо известно, что регулирование клеточного цикла является одним из ключевых факторов, определяющих чувствительность к ионизирующему излучению [29]. Moertel H. et al. сравнивали влияние протонов с достаточно высокими значениями ЛПЭ (5,7 и 7,0 МэВ) с рентгеновским излучением 120 кВп (7,27 и 6,23 кэВ/мкм) на здоровые клетки (фибробласты хомячков) и на раковые клетки (глиобластома человека) [30]. Они отметили, что облучение протонами вызвало более продолжительную остановку фазы G2 клеточного цикла. Через 72 ч после облучения в дозе 10 Гр ОБЭ составила 1,57. Похожие результаты описаны в работе [31], в которой фибробласты человека облучали протонами с энергией 0,8 МэВ при ЛПЭ 28,5 кэВ/мкм. Воздействие протонами вызвало заметно большее накопление клеток в фазе G2 по сравнению с рентгеновским облучением 250 кВп. Кроме того, было показано, что пропорция клеток фибробластов, остающихся в фазе G2 после протонного облучения, уменьшалась медленнее (2,7 % через 8 ч, 2,4 % через 32 ч) по сравнению с клетками в фазе G2 после воздействия рентгеновскими фотонами (1,6 % через 8 ч, 0,9 % через 24 ч).

Напротив, Green L.M. et al. не наблюдали существенных различий в G1/G2 распределениях как для протонов с низкой ЛПЭ с энергией 222 МэВ, так и для рентгеновского облучения при исследовании на клетках щитовидной железы крысы [26].

Таким образом, на клеточном уровне установлено, что протоны высоких энергий с низкой ЛПЭ по своей поражающей способности сопоставимы с фотонами, в то время как снижение энергии протонов до уровня менее 50 МэВ приводит к увеличению ЛПЭ, причем достоверно увеличивается эффективность воздействия протонов по целому ряду показателей.

Учитывая возможность межклеточного взаимодействия, приводящего к модификации радиорезистентности и процессов восстановления, представляется важным исследование радиобиологического действия протонов на системном уровне.

Радиобиологическое действие протонов на системном уровне

Известно, что взаимодействие между клетками ткани или внутри популяции существенно влияет на общий радиобиологический ответ как непосредственно облученных клеток, так и соседних не облученных [32]. Изучение радиобиологического действия протонов на системном уровне проводится в рамках планирования лучевой терапии опухолей для определения наилучшего варианта лечения [1, 33, 34]. При протонной терапии воздействие приходится не только на опухолевые клетки, но и на прилегающие ткани (эндотелиальные и иммунные клетки, фибробласты), сосуды, клетки, циркулирующие по сосудам, внеклеточный матрикс [1]. Радиобиологический ответ трансформированных и здоровых клеток различен [35], и этот факт имеет ключевое значение при лечении опухолей. Понимание влияния протонного облучения на ткани опухолей и прилежащих тканей является важным фактором как при терапевтическом лечении, так и для анализа рисков при воздействии космической радиации. Тем не менее, лишь ограниченное число исследований было направлено на изучение моделирования протонным облучением многомасштабных взаимодействий между опухолями и тканями пациента [36].

В клинике лучевой терапии исходят из фиксированного значения ОБЭ = 1,1 при энергии протонов 65–260 МэВ, т.е. принимается положение, что протонные лучи на 10 % более эффективны по сравнению с рентгеновскими и γ -излучением [36–38]. В то же время, сложилось мнение, что ОБЭ протонов зависит от положения и глубины проникновения [11, 22]. ОБЭ не является постоянной величиной и зависит от многих факторов, таких как энергия пучка, доза облучения, глубина проникновения, качество излучения и состав структур, сквозь которые проходит пучок [1, 39].

Для терапевтических пучков протонов (65–260 МэВ) при различных дозах ОБЭ находится в пределах 1,1–1,2 в центре расширенного пика Брэгга [1, 36, 40]. Эти значения были получены главным образом

исследованиями клеточной гибели, клоногенной выживаемости и уровня ЛД₅₀.

В работе [41] авторы пишут, что протонное излучение обладает более высоким уровнем ОБЭ по сравнению с излучением фотонов и электронов; в клинике ОБЭ протонов принимают равной 1,1 и по мере того, как уменьшается энергия протонов в конце пути, ЛПЭ и ОБЭ, наоборот, увеличиваются. Giovannini G. et al. также приходят к заключению о том, что принятая в протонной терапии величина ОБЭ, равная 1,1, не является корректной для всех моделей лечения, и зависит от ЛПЭ, что необходимо учитывать при планировании лечения [42]. Gerweck L.E. и Kozin S.V. [36] провели ряд экспериментов и показали, что нельзя применять общую ОБЭ, равную 1,1, для всех тканей, особенно для критических структур, таких как ЦНС. В своей работе авторы определили ОБЭ в 1,1–1,6 с тенденцией увеличения ОБЭ в зависимости от глубины проникновения излучения [36]. Поэтому стоит рассчитывать ОБЭ для каждого случая, исходя из глубины проникновения пучка, дозы и ткани. Величина ОБЭ увеличивается с ростом ЛПЭ, что, в свою очередь, приводит к увеличению глубины проникновения расширенного пучка протонов [1]. Также автором [1] показано, что при облучении протонами величина ОБЭ на входе равна 1,1, примерно 1,15 – в центре пика, 1,35 – на краю, и 1,7 – на спаде расширенного пика Брэгга. В статьях [1, 8] авторы также утверждают, что необходимо уходить от фиксированного значения ОБЭ в терапии опухолей с целью минимизации поражения здоровых тканей и органов.

В эксперименте с использованием протонного пучка с энергией 190 МэВ было показано, что ОБЭ на дистальном участке расширенного пика Брэгга имеет максимумы 1,5 и 1,7 [43].

Определенный интерес для космической радиобиологии представляет изучение механизмов действия различных видов ионизирующего излучения на сетчатку глаза с целью оценки рисков постлучевых осложнений в ходе длительных космических полетов. Авторы [44] облучали протонами в дозах 1, 10, 14 и 25 Гр область головы мышей. Показано, что облучение сетчатки протонами в дозах 10 и 14 Гр на 3–е сут не вызывает морфологических изменений в структуре слоев сетчатки. Однако авторы наблюдали разрывы ДНК, которые полностью репарировались за 10–15 ч после воздействия радиации. Доза облучения 25 Гр вызвала морфологические изменения в сетчатке глаза и гибель фоторецепторных клеток. Авторы заключают, что гибель клеток происходит через процесс апоптоза, что подтверждается возрастанием экспрессии белков, сопутствующих апоптозу, и необратимым снижением функциональной активности сетчатки глаза.

С целью разработки фундаментальных основ охраны здоровья космонавтов и предотвращения срыва миссий во время полетов за пределами орбиты Земли, в последние годы накапливаются сведения о влиянии ионизирующих излучений в наземных условиях на структуры центральной нервной системы, которые будут сказываться на дисфункции ЦНС на молеку-

лярном, клеточном, биохимическом и поведенческом уровнях [5, 13, 45, 46]. Ранние изменения в ЦНС касаются передачи сигналов, ионной регуляции и синаптического взаимодействия [45]. На сегодняшний день нет данных относительно поражения ЦНС у космонавтов, однако имеются данные по изучению реакции нервной системы на ионизирующее излучение у людей, пострадавших от несчастных случаев и аварий в атомной промышленности, а также больных, подверженных облучению из-за онкологических заболеваний [47]. Уже в период первичной реакции при первой легкой степени тяжести острой лучевой болезни у 48 % пострадавших проявлялись такие признаки поражения ЦНС, как головная боль и головокружение. У 14 % проявляется нистагм, а у 17 % – акрогипергидроз. С увеличением степени тяжести лучевой болезни неврологические симптомы становятся все более выраженными. В период разгара ОЛБ отмечаются такие неврологические симптомы, как головная боль, головокружение, общая слабость, психозы, оглушенность и др., которые развиваются с увеличением степени тяжести болезни. В период восстановления у больных преобладают неврастенические и вегетативно-сосудистые нарушения независимо от степени тяжести болезни, такие как тревожность, нистагм, тремор пальцев рук. Для развития церебральной формы ОЛБ необходимо облучение в дозе более 50 Гр, однако даже при легкой форме лучевой болезни наблюдаются различные неврологические симптомы, показывающие, что ЦНС является чувствительной к радиации структурой организма [10].

Таким образом, величина ОБЭ протонов при исследовании на системном уровне варьирует в зависимости от энергии в пределах от 1,1 до 1,7, что указывает на необходимость принятия во внимание этих данных при определении риска протонного облучения, которое, в том числе, может нанести вред и при межпланетных экспедициях.

В силу различия различий ОБЭ от глубины проникновения в биологические ткани, необходимо изучение особенности действия протонного излучения на организменном уровне, с учетом межсистемных взаимодействий.

Радиобиологическое действие протонов на организменном уровне

Как известно, основным фактором, определяющим тяжесть лучевого поражения у млекопитающих после общего кратковременного облучения в дозе до 10 Гр, является поражение кроветворной системы [48]. В исследовании на собаках, облученных протонами с энергиями 126, 240 и 510 МэВ, показано, что развиваются реакции, схожие с действием рентгеновского и γ -излучения [49]. Пробег протонов в воде в зависимости от значения энергии ускоренного пучка варьируется от нескольких мм до десятка см, так, для протонов с энергией 126 МэВ он будет равен 125 мм, для протонов с энергией 240 МэВ – порядка 300 мм. Схожие результаты наблюдались и в экспериментах на обезьянах после облучения протонами с энергиями до 730 МэВ [46].

Важным отличием действия протонов от γ -излучения является более значительное подавление костномозгового кроветворения, в частности эритропоэтического роста, изменение белкового состава и холинэстеразной активности сыворотки крови [6]. В экспериментах на собаках различий в поражающем действии протонов и рентгеновского излучения выявлено не было. На третьи сутки после воздействия радиации клеточный состав костного мозга облученных животных был представлен преимущественно зрелыми клетками белого ростка и единичными нормобластами. Коэффициент ОБЭ протонов с энергией 120 МэВ был равен 1.

Несколько иная картина наблюдалась при облучении мелких лабораторных животных протонами и γ -квантами [50]. У крыс после воздействия γ -излучения наблюдалась более выраженная степень максимальной аплазии кроветворной ткани, а восстановление числа кариоцитов костного мозга происходило интенсивнее. Автор [50] предполагает, что данные различия между мелкими и крупными лабораторными животными происходят из особенностей глубинного распределения поглощенной дозы протонного излучения. При облучении крупных животных значительное количество частиц протонного пучка полностью поглощается в теле животного, в то время как при облучении крыс существенных потерь энергии протонов в теле животного не происходит. При одностороннем облучении крупных лабораторных животных происходит экранирование тканей костного мозга, что приводит к более выраженным процессам восстановления, в то время как эффект экранирования у мелких лабораторных животных минимален.

В начале освоения космического пространства наибольшее внимание исследователей было направлено на изучение характера общей реакции организма и развитие изменений в критических органах и тканях, вызванных воздействием протонов [51]. Анализ результатов исследований ранних реакций на облучение протонами мелких лабораторных животных позволил заключить, что протоны с энергией от 100 до 730 МэВ не обладают большей биологической эффективностью, чем стандартные виды излучения.

Необходимо отметить, что были детально изучены частота хромосомных aberrаций и изменения митотического индекса клеток костного мозга крыс и мышей при облучении протонами 50, 126, 660 МэВ и γ -излучения ^{60}Co [15, 52]. В представленных исследованиях было показано, что воздействие, как протонов, так и γ -квантов приводило к подавлению митотической активности клеток и к образованию хромосомных aberrаций в клетках костного мозга. При дозах 0,5–10 Гр кривая доза–эффект по частоте хромосомных aberrаций носила линейный характер. ОБЭ протонов по критерию выхода aberrантных митозов в зависимости от энергии частиц составила 1,06–0,78.

Близкие количественные отношения в эффектах наблюдалось и при исследованиях на клетках эпителия роговицы и тонкой кишки, в которых сравнили интенсивность восстановления митотической актив-

ности эпителия рогаковицы после воздействия протонов и γ -квантов, и определили значения ОБЭ протонов в этих тканях, составившие 1,2 и 2 для доз 7 и 2 Гр соответственно [4].

В эксперименте на мышах, облученных протонами, показано, что мощность дозы, фракционирование и энергия протонов не имели значимого влияния на снижение количества лимфоцитов и лейкоцитов крови [53]. Животных облучали протонами с энергией 51,24 МэВ в дозе 2 Гр и с мощностью дозы 0,05–0,07 Гр/мин, протонами с энергией 1 ГэВ в дозах 0,1, 0,2, 0,5, 1, 1,5 и 2 Гр однократно с мощностью дозы 0,05 Гр/мин и 0,5 Гр/мин и фракционно в течение 5 дней с мощностью дозы 0,05 Гр/мин. Результаты показали дозозависимую потерю лейкоцитов и лимфоцитов до 61 % и 72 % соответственно при облучении протонами в дозе 2 Гр через 24 ч после воздействия радиации [53]. В то же время эксперименты, проведенные на хорьках, свидетельствуют о том, что через 3 ч после облучения протонами с энергией 155 МэВ в дозе 0,75–2 Гр число лейкоцитов существенно снизилось при мощности дозы облучения 0,5 Гр/мин, по сравнению с облучением при мощности дозы 0,5 Гр/ч. Для сравнения было проведено облучение γ -квантами ^{60}Co [54]. Полученное значение ОБЭ было значительно выше 1 и составляло 2,15 и 4,02 для протонов с низкой мощностью дозы (0,5 Гр/ч) и высокой (0,5 Гр/мин) соответственно при дозе 0,75 Гр. Через 48 ч после облучения было показано, что воздействие протонов с мощностью дозы 0,5 Гр/мин привело к более выраженному снижению числа лейкоцитов, чем γ -излучение с той же мощностью дозы. При низкой мощности дозы (0,5 Гр/ч) существенных различий между γ -квантами и протонами не установлено. Значения ОБЭ варьировали от 1,60–1,19 при дозе 0,75 Гр и 1,04–0,77 при дозе 2 Гр для протонов с высокой и низкой мощностью дозы соответственно.

Проведено исследование хромосомных нарушений на мышах, облученных протонным пучком с энергией 100 МэВ в дозах 0,5 и 1 Гр, с мощностью дозы 5 или 10 мГр/мин и γ -квантами ^{137}Cs в дозе 1 Гр при мощности дозы 10 мГр/мин [55]. Значение ОБЭ варьировалось от 1,16 до 1,5 в зависимости от времени исследования после облучения. Авторы предположили, что облучение протонами 100 МэВ в дозах 0,5 или 1 Гр способствует индуцированию геномной нестабильности в клетках.

В работе [56] мышам C57BL6 подвергали тотальному облучению протонами с энергией 250 МэВ в дозах 0,5; 1,5 и 3 Гр с мощностью дозы 10 и 0,8 Гр/мин. Для сравнения было проведено облучение γ -квантами ^{60}Co . Через 4 дня после воздействия наблюдалось дозозависимое снижение числа лейкоцитов, а также Т- и В-лимфоцитов в периферической крови и селезенке. Менее выраженный эффект от дозы был отмечен для естественных клеток-киллеров в селезенке. Полученные данные показывают, что реакция мононуклеарных клеток зависит от дозы облучения. Красные клетки крови, концентрация гемоглобина, гематокрит были снижены в зависимости от дозы, в то время как количество тромбоцитов было лишь немного снижено. Показано, что изменения в крови и селезенке были в

значительной степени зависимы от суммарной дозы протонов излучения, причем 80-кратное различие в мощности дозы не является существенным фактором [56].

При изучении процессов поражения в клетках эпителия рогаковицы мышей, облученных протонами с различными энергиями, была получена зависимость ОБЭ протонов от ЛПЭ. По показателю митотической активности клеток ОБЭ протонов в зависимости от снижения энергии протонов с 645 до 10 МэВ варьировалось от 1,24 до 6,97, а по уровню хромосомных аберраций – от 0,7 до 1,8 [57].

При исследовании клеток кишечных крипт мышей ОБЭ определили равной 1,1 для протонного пучка в расширенном пике Брэгга шириной 10 см с исходной энергией 235 МэВ [58]. Нами были созданы условия для тотального облучения протонным пучком экспериментальных мышей и установлено, что поражение протонным излучением носит классический дозозависимый характер по показателям системы кроветворения и иммунитета. Полученные нами на организменном уровне данные демонстрируют в большинстве опытов больший поражающий эффект, проявляющийся после облучения протонами с высоким уровнем ЛПЭ (1,6 кэВ/мкм) по сравнению с протонами с ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм. Ни в одном из экспериментов не отмечено большего поражения после облучения протонами с низкой ЛПЭ, т.е. протоны с ЛПЭ 1,6 кэВ/мкм обладают большим поражающим эффектом в сравнении с высокоэнергетичными протонами (171 МэВ) с ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм. В то же время следует отметить, что поражающий радиобиологический эффект от γ -излучения ^{60}Co оказался по большинству показателей выше, чем у протонов в первые 24 ч после облучения, что может указывать на величину ОБЭ для протонов исследуемых энергий меньше 1,0. Однако по показателям цитогенетических исследований, ОБЭ протонов больше 1,0 при облучении в дозах 1 и 5 Гр. ОБЭ имеет переменный характер в зависимости от дозы и типа показателя, выбранного для изучения [59].

Мы не ограничивались только исследованиями радиобиологического действия протонов, но попытались решить и практически значимые задачи. Использование физической защиты в виде набора пластиковых пластин, представляющих собой гребенчатый фильтр [60], позволило модифицировать исходный пучок протонов, существенно повысив при этом ЛПЭ протонов, что обеспечило увеличение мощности дозы протонного излучения и формирование вторичного излучения. Мощность дозы протонов с энергией 171 МэВ на фазотроне составила 0,37 Гр/мин, тогда как после прохождения через гребенчатый фильтр повысилась до 1,1 Гр/мин, при этом облучение мышей проходило в расширенном до 2 см пике Брэгга. В практическом плане это означает, что для достижения равной дозы облучения от протонов после прохождения через гребенчатый фильтр понадобится существенно меньше времени, чем без него. Нами было показано (рис. 1), что через 24 ч после облучения как протонами, модифицированными гребенчатым фильтром, так

и протонами на входе пучка протонов в объект, наблюдается отчетливое дозозависимое поражение костно-мозгового кровотока: степень аплазии костного мозга после облучения возрастает с увеличением дозы облучения с 1,0 до 5,0 Гр. При этом поражение при всех дозах облучения было более выражено при использовании физической защиты.

При сравнении 37 %-ой выживаемости клеток костного мозга было отмечено усиление радиобиологического эффекта модифицированных протонов в 1,3 раза. Обнаруженный феномен мы связываем с увеличением показателя ЛПЭ протонов с 0,49 до 1,6 кэВ/мкм в результате модификации гребенчатым фильтром. Кроме того, усиление радиобиологического эффекта возможно за счет вторичного излучения, возникающего после прохождения протонов через фильтр.

Те же данные мы представили с позиции времени воздействия протонного излучения на объект, учитывая таким образом время пребывания в радиационном поле. Как видно на рис. 2, пучок протонов, модифицированный гребенчатым фильтром, который можно рассматривать в качестве физической защиты, в значительной степени поражает костный мозг. Для пучка протонов, модифицированного гребенчатым фильтром, временной показатель, при котором достигается 37 %-ое выживание клеточности костного мозга, составил 4,2 мин. Для пучка протонов 171 МэВ понадобилось 11,9 мин для достижения подобного эффекта, т.е. модифицированный протонный пучок более чем в 2,5 раза интенсивнее снижает уровень ядродержащих клеток костного мозга. Таким образом, наши опыты подтверждают реальность предположения о том, что физическая защита от корпускулярного излучения может явиться фактором, усиливающим радиобиологический эффект протонов, входящих в состав радиационных поясов Земли.

Использование физической преграды в виде изделия «Шторка защитная», изготовленного из гигиенических салфеток (ГС) и пластины из силикатного стекла (СП), имитирующей иллюминатор международной космической станции (МКС) в целях защиты от протонного пучка с энергией 171 МэВ, приводит к увеличению ЛПЭ и поглощенной дозы, создаваемой пучком, и тем самым, к усилению радиобиологических эффектов. Также модифицирующее действие стеклянной пластины и материала салфеток, т.е. материалов различного химического состава, на физические и биологические показатели пучка протонов с энергией 171 МэВ имеет сложный характер, при этом биологические эффекты определяются дозой облучения, массовой толщиной защиты, ее химическим составом и критериями радиобиологических оценок. При совместном использовании 2 видов преграды – в виде стеклянной пластины и влажных салфеток, поглощенная доза увеличилась на 16 %, т.е. с 200 до 232 мГр. При этом установлено отчетливое зависимое от дозы снижение показателя клеточности костного мозга через 24 ч после облучения. Получена статистически значимая разница по массе тимуса и числу лейкоцитов в периферической крови между группой, облученной

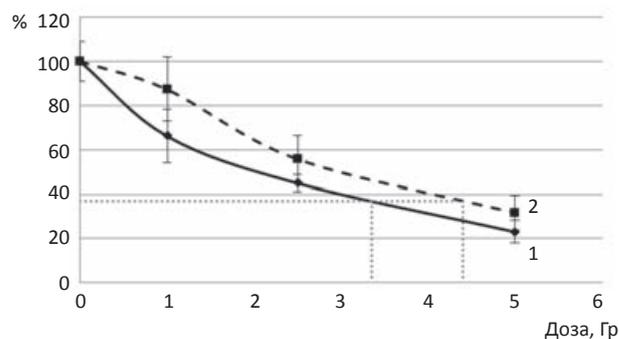


Рис. 1. Зависимость доза-эффект поражения костного мозга мышей CD-1 через 24 ч после воздействия протонов, модифицированных гребенчатым фильтром (1) и протонов на входе в объект (2). На оси ординат – уровень числа клеток в костном мозге. Уровень 100 % в биоконтроле. Тонким пунктиром отмечен уровень 37 % снижения числа клеток в костном мозге

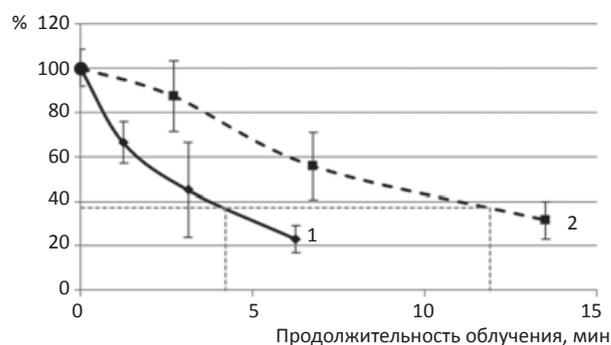


Рис. 2. Зависимость время облучения – эффект поражения костного мозга мышей CD-1 через 24 ч после воздействия протонов, модифицированных гребенчатым фильтром (1) и протонов на входе в объект (2). Тонким пунктиром показан способ определения времени облучения, необходимого для достижения 37 % радиобиологического эффекта. По оси ординат – уровень снижения массы селезенки и числа кариоцитов костного мозга по отношению к биологическому контролю

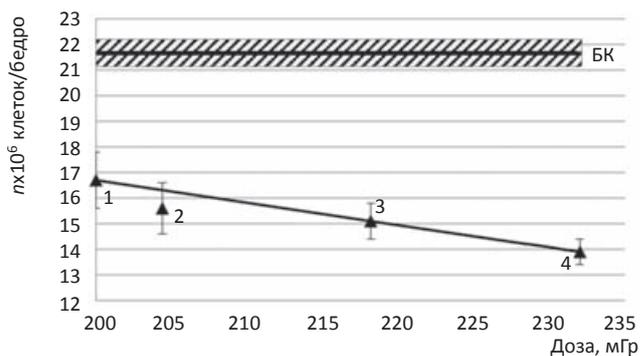


Рис. 3. Влияние дозы протонного облучения (171 МэВ) на число кариоцитов в костном мозге мышей через 24 ч после воздействия радиации (M±m). 1 – протоны входа; 2 – протоны, модифицированные СП; 3 – протоны, модифицированные ГС; 4 – протоны, модифицированные СП+ГС

протонами входа, и группой, облученными протонами после прохождения через СП+ГС.

Нами была проанализирована зависимость доза-эффект (рис. 3) по показателю клеточности костного мозга в узком диапазоне доз (200–232 мГр). Снижение клеточности костного мозга после облучения прямо

пропорционально массовой толщине физической преграды различной природы, определенной по водному эквиваленту, причем очевидна суммация эффекта двух конструкций из СП+ГС.

В работе [61] было проведено тотальное облучение мышей γ -квантами ^{60}Co в дозах 0,13; 0,25; 0,5; 1 и 2 Гр и протонами в расширенном пике Брэгга с энергиями 50 и 70 МэВ в дозах 0,25; 0,5; 1 и 2 Гр. Облучение проводили при мощности дозы 0,5 Гр/ч и 0,5 Гр/мин. При анализе данных через 24 ч после облучения показано, что воздействие γ -квантов и протонов с энергией 70 МэВ при высокой мощности дозы приводит к дозозависимому уменьшению числа лейкоцитов крови у мышей; подобная тенденция наблюдается и при низкой мощности дозы облучения. ОБЭ при облучении протонами 70 МэВ с мощностью дозы 0,5 Гр/мин составила 1,05, и 1,1 при 0,5 Гр/ч, а при облучении 50 МэВ протонами ОБЭ равна 0,54 и 0,73 соответственно. Полученные различия авторы объясняют неравномерностью облучения протонами 50 МэВ, установив пороговые дозы в диапазоне от 0,25 до 0,5 Гр для протонов и γ -излучения. Таким образом, облучение протонами с энергией 70 МэВ и γ -квантами с низкой мощностью дозы является менее эффективным по сравнению с вариантом облучения с высокой мощностью дозы. Подводя итог работы, авторы заключают, что полученные данные демонстрируют дозозависимое уменьшение числа лейкоцитов в крови мышей после воздействия 70 МэВ протонами и γ -квантами с высокой и низкой мощностью дозы, предполагая, что и у астронавтов может быть отмечено снижение числа лейкоцитов в циркулирующей крови [61].

В работе [62] было проведено исследование на пучке протонов с энергией 200 МэВ. Облучение проводили в середине расширенного до 7 см пика Брэгга. В качестве объекта исследования был выбран кишечник мышей после тотального фракционированного облучения (одна, три и десять фракций облучения с промежутком в 3,5 ч). Значения ОБЭ протонов были равны 1,15, 1,15 и 1,14 для доз облучения 10, 4,8 и 1,7 Гр, что соответствует одиночному, тройному и десятикратному облучению. Авторы [62] показали, что фракционированное облучение протонами не влияет на величину ОБЭ. Также было показано, что облучение на спаде расширенного пика Брэгга является более эффективным, чем в середине. В заключении авторы утверждают, что принятое в клинике значение ОБЭ = 1,1 ниже экспериментально полученного, о чем сообщалось в других работах. Ранее тем же коллективом авторов была проведена похожая работа [40], в которой также фракционированное облучение 200 МэВ протонами не повлияло на значение ОБЭ. Однако было показано, что величина ОБЭ имела тенденцию к увеличению с течением времени по показателю выживаемости и достигала (для 1, 3 и 10 фракций) 1,00, 1,08, 1,14, и 1,25 для ЛД₅₀ через 180, 210, 240 и 270 сут после облучения соответственно. Анализ литературы показал, что поражение исследованных уровней организации биосистем протонным излучением носит дозозависимый характер.

Кроме того, выявленная количественная закономерность при действии рассматриваемых излучений является отражением общебиологических закономерностей, и может быть в ряде случаев распространена и на человека [51]. Исследования радиобиологических эффектов протонов имеют большое значение для формирования представлений о реальной опасности космического излучения для здоровья космонавтов. Отмечен ряд противоречий, что приводит к необходимости решения ряда практических задач. Исследования, проведенные на клеточном, системном и организменном уровнях показали, что ОБЭ протонов меняется в зависимости от объекта исследования, типа ткани, дозы и энергии протонов. Протоны высоких энергий с низкой ЛПЭ по своей интенсивности сопоставимы с фотонами на клеточном уровне, в то время как снижение энергии протонов до уровня менее 50–100 МэВ приводит к увеличению ЛПЭ и статистически значимо увеличивает радиобиологическую эффективность протонов. На системном уровне величина ОБЭ протонов варьируется в зависимости от их энергии в пределах от 1,1 до 1,7. На организменном уровне, в силу различной проникающей способности протонов, величина ОБЭ меняется от 6,97 до 0,54 при облучении протонами с энергиями в пределах 10–645 МэВ при высокой и низкой мощности дозы в исследованиях на мелких лабораторных животных и собаках.

Физическая защита существенно модифицирует радиобиологические эффекты протонов. По современным представлениям, во время длительных и дальних межпланетных полетов организм космонавта будет подвержен воздействию космического излучения, излучения солнечных вспышек, нейтронного и γ -излучения, которые возникают в процессе ядерных взаимодействий первичного космического излучения с веществом космического корабля и биологической тканью, а также излучения от ядерно-энергетических и других радиоизотопных установок [10].

Защититься от воздействия радиации с помощью физической преграды полностью невозможно, поэтому необходимо дополнительное использование фармакологической защиты. В этой связи выполнены эксперименты с использованием фармакологических препаратов, которые действенны при фотонном излучении.

Фармакологические средства профилактики и терапии последствий протонного облучения

Для профилактики острых лучевых поражений наилучшим средством является радиопротектор экстренного действия – индралин, который оказывает выраженное противолучевое влияние на 6 видов животных (мыши, крысы, хомячки, морские свинки, собаки и обезьяны), сохраняет радиозащитное действие при облучении как в условиях низкой ЛПЭ (γ -кванты), так и при облучении нейтронами и высокоэнергетическими протонами, в том числе на крупных животных – собаках [63].

Коллектив авторов [4] использовал для предупреждения лучевых нарушений витаминно-аминокислотный комплекс, способный повышать естественную резистентность и радиорезистентность, и в то же время не вызывать неблагоприятных явлений, которые могли бы служить противопоказаниями к применению в условиях космического полета. В экспериментах на собаках, облученных протонами с энергией 275 МэВ в дозе 2,4 Гр и леченных комплексом препаратов, включающим в себя антибиотики (стрептомицин, тетрациклин), витамины (В₁, В₂, В₆, С и Р), гормоны (преднизолон), стимуляторы кроветворения, авторы установили, что наибольшего успеха можно добиться при действиях, направленных на предупреждение и борьбу с патологическими процессами, развивающимися прежде всего в системе кроветворения [4]. С помощью предложенного комплекса препаратов удалось предупредить гибель животных после воздействия протонами при ЛД₅₀ и увеличить выживаемость на 50–60 % при ЛД₁₀₀. Далее были проведены развернутые эксперименты, в которых животные подвергались облучению протонами с энергией 126 МэВ в дозах 0,55, 0,89 и 1,6 Гр при мощности дозы 0,36 Гр/мин. Также было проведено повторное облучение группы животных в дозах 0,55 и 0,89 Гр с интервалом в 54 дня с суммарной дозой 1,44 Гр. В качестве фармакологической защиты вводили перорально 2 раза в день в течение 17–27 сут до и 12–18 сут после воздействия радиации комплекс витаминов, состоящий из аскорбиновой кислоты, тиамин, пиридоксин, цитрин (витамин Р), двух аминокислот – d,l-триптофана и гистидина.

Данные клинического наблюдения за облученными в дозах 0,55–1,6 Гр собаками показали нарастание выраженности симптомов лучевого поражения с увеличением дозы протонов; в свою очередь, использование защитно-лечебных средств смягчило клинические проявления лучевого поражения. По показателям свертываемости крови и количеству свободного гепарина у облученных собак не наблюдалось четкого положительного влияния от применяемого лечения. Назначение витаминно-аминокислотного комплекса ослабляло клинические проявления, предупреждая изменения слизистых, уменьшало выраженность и длительность существования геморрагий, изменения веса. Благоприятное влияние на кроветворение по показателям периферической крови было особенно четким при облучении в дозе 1,6 Гр. Сделан вывод, что применение указанного комплекса при облучении в нелетальных дозах оправдано с целью защиты и как лечебного средства. Использование средств биологической защиты в предполетный период подготовки космонавтов и во время полета, применение малотоксичных химических радиопротекторов при угрозе радиационной опасности от солнечных вспышек, дополнительное использование схемы с комплексом препаратов позволят разработать надежную систему радиационной безопасности космических полетов [4].

В условиях массового использования наиболее перспективными являются средства, обладающие выраженным действием при приеме внутрь, широким

спектром биологических свойств и низкой токсичностью. Это, как правило, фармакологические вещества, повышающие общую неспецифическую резистентность организма к воздействию различных экстремальных факторов, в частности к облучению [64].

К таким биомедицинским средствам относится меланин – природный высокомолекулярный пигмент, участвующий в работе живых систем различного уровня организации [65]. Нами были проведены исследования противолучевых свойств меланина при облучении в различных дозах. В качестве модели использовали однократное и фракционированное тотальное воздействие рентгеновским или γ -излучением в диапазоне доз, вызывающих костномозговую форму лучевой болезни у аутбредных мышей ICR CD-1. Водный раствор меланина мыши получали в виде питьевой воды *ad libitum* с 1-х по 30-е сут после облучения. Полученные результаты показали, что при однократном лучевом воздействии в дозах 6,0–7,5 Гр (ЛД₃₀ – ЛД₁₀₀) лечение водорастворимым меланином во всех группах обеспечивало увеличение тридцатисуточной выживаемости на 13–18 % по сравнению с контролем. При фракционированном облучении ежедневно по 1 Гр в течение 5 дней и затем повторно через 2 дня в том же режиме (суммарно 10 Гр, ЛД₆₀) прием меланина полностью предотвращал гибель мышей (рис. 4).

Меланин снижал степень потери массы тела и частоту развития бактериурии у пролеченных животных. Для исследования действия меланина на состояние нервной системы после облучения животных была изучена спонтанная двигательная активность, которая отражает психоэмоциональный статус животных [66]. Тестирование в «открытом поле» мышей, перенесших ОЛБ, показало, что лечебное применение меланина ускоряет восстановление локомоторной активности и психофизиологического статуса. На 34-е сут после облучения большинство показателей у леченных животных находились на существенно более высоком уровне, чем у контрольных.

Результаты, полученные по показателям выживаемости и общесоматического статуса, свидетельствуют о наличии у меланина (при его приеме внутрь)

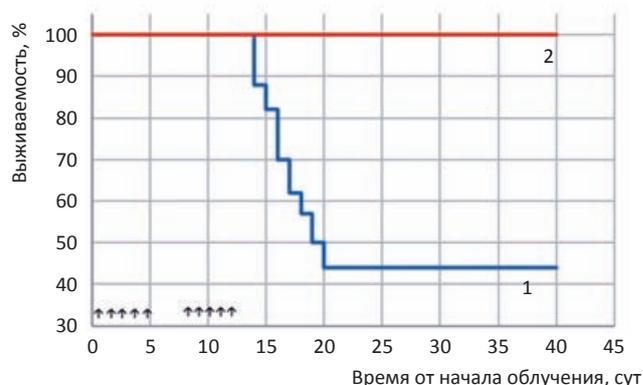


Рис. 4. Лечебный эффект меланина при фракционированном облучении (суммарная доза 10 Гр) в течение 12 сут (с перерывом 2 сут). ↑ – обозначено облучение по 1 Гр; контроль – 1; меланин – 2 (с первых сут от начала воздействия и далее до 30-х сут после его окончания)

лечебного действия при лучевой болезни, вызванной однократным и фракционированным воздействием [67]. Также было изучено влияние меланина при его курсовом приеме внутрь с питьевой водой на течение и исход лучевого поражения по основным показателям иммунитета и кроветворения [67]. В экспериментах на мышцах ICR CD-1 было показано, что меланин обладает лечебным и защитно-лечебным действием при костномозговой форме острой лучевой болезни. Заметное положительное действие на течение лучевого поражения отмечено также при комбинированном защитно-лечебном варианте использования меланина. Сочетание профилактического введения до облучения в абсолютно смертельной дозе с последующим продолжением приема на фоне развития ОЛБ способствовало увеличению выживаемости до 16 % ($p < 0,01$ по сравнению с контролем) и средней продолжительности жизни погибших ($14,3 \pm 0,2$ сут, в контроле $12,5 \pm 0,45$ сут). Наилучший результат (40 %) был достигнут при 8-дневном приеме до и далее в течение 20 дней после воздействия радиации. Снижение дозы облучения до 6 Гр сопровождалось значительным ослаблением поражающего действия ($LD_{30/30}$): в контроле из 11 мышей выжило 8 (72 %). Однако и в этих условиях лечебные свойства меланина при 30-суточном приеме внутрь проявились некоторым увеличением выживаемости – фактор изменения дозы (ФИД) составил 1,03. Изучение кроветворения на 8-е сут после облучения в сублетальной дозе 5 Гр показало, что масса тимуса $32,0 \pm 2,9$ мг и селезенки $38,9 \pm 5,3$ мг у пролеченных животных статистически значимо выше, чем у контрольных – соответственно $22,1 \pm 2,0$ и $25,8 \pm 1,6$ мг; $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Количество эндогенных колоний в селезенке мышей, получавших меланин, практически в 2 раза превышало показатель в контроле: $6,3$ ($7,9 \div 5,1$) и $3,3$ ($3,5 \div 3,2$) ($p < 0,05$). Положительное действие меланина в разгаре заболевания приводит также к снижению степени поражения кроветворения, ослаблению инфекционных осложнений и нарушений в ЦНС [67].

Таким образом, в ходе выполненных исследований получены новые данные о противолучевых свойствах меланина и доказательства его эффективности при применении внутрь после кратковременного и многократного фракционированного облучения в летальных и нелетальных дозах. Низкая токсичность, простой и безопасный способ введения, возможность приема профилактически и после облучения расширяют доступность и условия применения меланина при различных ситуациях, связанных с воздействием ионизирующего излучения. Наши данные позволяют отнести меланин к средствам снижения лучевого поражения.

На мышцах CBAx57Bl F1 изучена радиопротекторная активность вакцины гриппол, вводимой за 10 сут до облучения протонами с энергией 170 МэВ при дозах 7–8,5 Гр. Результаты проведенной работы демонстрируют положительный эффект препарата – выживаемость составила 100 %. Полученные данные демонстрируют безопасность применения вакцины гриппол при облучении [68].

На модели сублетального тотального протонного облучения на фазотроне Объединенного института ядерных исследований (Дубна, Россия) была воспроизведена костномозговая форма ОЛБ у мышей. Мыши-самцы C57Bl/6 категории SPF со средней массой тела 24 г были облучены протонным пучком с энергией частиц 171 МэВ в дозе 4 Гр. Лечение животных выполнялось путем подкожного введения rMnSOD или физиологического раствора хлорида натрия. В ходе работы было установлено, что шестикратное ежедневное подкожное введение обеспечило статистически значимое ускоренное восстановление массы тимуса, массы селезенки и числа лейкоцитов в периферической крови на седьмые сутки после воздействия радиации при отсутствии восстановления по этим показателям в группе, получавшей физиологический раствор. Число кариоцитов в костном мозге у облученных животных на седьмые сутки после облучения превысило значение этого показателя в группе биоконтроля. В группе животных, подвергавшихся введению rMnSOD, гипервосстановление этого показателя было еще более значительным. Результаты, полученные по показателям состояния органов иммунитета и кроветворения, указывают на наличие лечебного эффекта у препарата rMnSOD при острой лучевой болезни на уровне сублетальной дозы протонного облучения [69].

Проведено доклиническое изучение свойств препарата семакс [70]. Изучение влияния официального препарата семакс (капли назальные 0,1 %) на поведенческие реакции, иммуногематологический статус и силу захвата передних лап мышей, а также морфологические нарушения в нервной ткани было проведено после облучения животных протонами с энергией 170 МэВ в дозах 2,28 и 2,85 Гр. Показано, что облучение мышей протонами вызывает статистически значимое поражение системы кроветворения и иммунитета. Интраназальное введение облученным животным нотропного препарата семакс не отягощало по большинству исследованных традиционных радиобиологических показателей (масса тимуса и селезенки, число кариоцитов в костном мозге и число лейкоцитов в периферической крови) тяжести лучевого поражения. При этом препарат после многократного интраназального введения статистически значимо влиял на сохранность показателя ориентировочно-исследовательской реакции, нарушенной у облученных животных при дозе 2,85 Гр. Препарат нормализует показатель эмоционального статуса на 7-е сут после воздействия. Облучение в исследованных дозах снижает величину силы скелетной мускулатуры мышей до $81,3$ – $84,6$ % от уровня группы контрольных животных. Применение семакса восстанавливает уровень данного показателя до $93,1$ – 100 %, поднимая его до значений, присущих контрольной группе, различия статистически значимые. Установлено, что морфологическая картина в сенсомоторной коре головного мозга облученных животных, пролеченных с использованием семакса, соответствовала нормальной у необлученных животных. В коре головного мозга у облученных животных,

леченных семаксом, практически отсутствуют радиационные нарушения капилляров [70].

Заключение

Протонное излучение сопровождает человека повсеместно на Земле и в космическом пространстве, формирует часть естественного радиационного фона и является угрозой радиационной безопасности в ходе космических полетов. Все более широкое распространение как в нашей стране, так и за рубежом получает протонная терапия. Указанные обстоятельства обуславливают необходимость глубокого изучения радиобиологических эффектов протонного излучения на различных уровнях организации живых систем, а также в условиях физической и фармакологической защиты. Цель этих исследований состоит в сохранении здоровья лиц, контактирующих с протонным излучением, и оптимизации применения протонов в лучевой терапии.

Анализ литературы показал, что поражение биосистем исследованных уровней организации протонным излучением носит дозозависимый характер.

Установлено, что ОБЭ протонов является величиной переменной, зависящей от ЛПЭ частиц, величины и мощности дозы, наличия или отсутствия кислорода. ОБЭ протонов меняется в зависимости от объекта исследования, типа ткани, энергии протонов и глубины проникновения частиц, а также от метода оценки биологической эффективности протонов. В частности, показано, что величина ОБЭ протонов, принятая в лучевой терапии на уровне 1,1, является условной. Исследования, проведенные на клеточном, системном и организменном уровнях, показали, что ОБЭ протонов меняется в зависимости от объекта исследования, типа ткани, дозы и энергии протонов. Протоны высоких энергий с низкой ЛПЭ по уровню своего воздействия сопоставимы с фотонами на клеточном уровне, в то время как снижение энергии протонов до уровня менее 50–100 МэВ приводит к увеличению ЛПЭ с достоверным увеличением эффективности протонов. На системном уровне величина ОБЭ протонов варьирует в зависимости от их энергии в пределах от 1,1 до 1,7. На организменном уровне в силу различной проника-

ющей способности протонов величина ОБЭ меняется от 6,97 до 0,54 при облучении протонами с энергиями в пределах 10–250 МэВ при высокой и низкой мощностях дозы.

Перспектива освоения человечеством других планет Солнечной системы и вероятность нежелательных воздействий космического излучения на экипажи космических кораблей послужили мощным стимулом развития широких радиобиологических исследований с различными источниками радиации, элементами физической защиты и фармакологическими препаратами для защиты здоровья космонавтов. Использование элементов физической защиты космического корабля при воздействии протонов с энергией 170 МэВ в эксперименте на мышах приводит к увеличению ЛПЭ протонов и увеличению ОБЭ по показателю клеточности костного мозга. Фармакологические препараты, эффективные при фотонном облучении, эффективны и при воздействии пучком протонов. Показано, что природный пигмент меланин и рекомбинантная марганец-содержащая супероксиддисмутаза способствуют сохранению и ускорению восстановления кровотока у животных, облученных протонами. Вакцина гриппол повышает радиорезистентность при протонном облучении. Нейропептид семакс благоприятно влияет на состояние ЦНС и силу передних лап животных, облученных протонами в пике Брэгга в нелетальной дозе.

Таким образом, суммируя содержание обзора, следует отметить, что протонное излучение в силу корпускулярной природы и многообразия энергетического спектра не поддается однозначной оценке, как например, γ -излучение. Прогнозирование интенсивности радиобиологических эффектов в живых системах после облучения протонами требует комплексного математического, физического и биологического подхода. Это обстоятельство является чрезвычайно важным как для оценки радиационной безопасности при контакте с протонами, так и планировании лучевой терапии.

Для цитирования: Иванов А.А., Бычкова Т.М., Никитенко О.В., Ушаков И.Б. Радиобиологические эффекты протонов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 19–31.

DOI: 10.12737/article_5cf2306a3b26d6.36140627

Radiobiological Proton Effects

A.A. Ivanov^{1,2,3}, T.M. Bichkova^{1,2}, O.V. Nikitenko^{1,2}, I.B. Ushakov¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: a1931192@mail.ru;
2. Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
3. Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

A.A. Ivanov – Head of Lab., Dr. Sci. Med., Prof.; T.M. Bichkova – Junior Researcher; O.V. Nikitenko – Junior Researcher; I.B. Ushakov – Chief Researcher, Academician of the RAS, Dr. Sci. Med., Prof.

Abstract

The article contains an analysis of literature data and the author's own results on the radiobiological effects of protons at the cellular, systemic (intercellular) and organismic levels, as applied to the practical tasks of radiation therapy of oncological diseases and the protons effects on the astronauts' organism.

It is established that the proton RBE is a variable value, depending on the LET of the particles, the amount and dose rate, the presence or absence of oxygen. Proton RBE varies depending on the object of study, the type of tissue, proton energy and particle penetration depth, as well as the method for evaluating the biological efficiency of protons, which corresponds to general radiobiology.

In particular, it has been shown that the RBE of protons adopted in radiation therapy at the level of 1.1 is conditional. A firmly established and repeatedly confirmed is an increase in RBE with a decrease in proton energy and, accordingly, an increase in LET.

The use of elements of the physical protection of a spacecraft during exposure to protons with an energy of 170 MeV leads to an increase in LET and RBE of protons in terms of the cellularity of the bone marrow.

Pharmacological agents effective in photon irradiation are also effective when exposed to a proton beam. It has been shown that natural melanin pigment and recombinant manganese superoxide dismutase helps to preserve and accelerate the resumption of blood formation in animals irradiated by protons. The Grippol vaccine increases radioresistance during proton irradiation. Neuropeptide Semax has a positive effect on the central nervous system and the strength of the forepaws of animals irradiated with protons at Bragg's peak.

Key words: protons, RBE, Bragg peak, central nervous system, hematopoiesis, chromosomal aberrations, survival, radioprotective agents, radiation therapy, space radiation, mice, rat

Article received: 26.12.2018. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES.

- Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and liners energy transfer. *Phys Med Biol.* 2014 Nov 21;59(22):R419-72. DOI: 10.1088/0031-9155/59/22/R419.
- Gazenko OG, Calvin M. Foundations of Space Biology and Medicine. Vol I. Space as a Habitat. Moscow: Nauka; 1975; 430 p. (Russian).
- Nurlybaev K, Martinyuk Yu, Karakash A. Radiation Protection in Radiotherapy Using Electron Accelerators. ANRI. 2014;1(76):15-21. (Russian).
- Grigor'ev YuG. The biological effect of high-energy protons. Moscow: Atomizdat. 1967; 508 p. (Russian).
- Grigor'ev AI, Krasavin EA, Ostrovskij MA. Galactic heave charged particles damaging effect on biological structures. *Neuroscience and Behavioral Physiology – Sechenov Physiology Journal.* 2013; 99(3); 273-80. (Russian).
- Fedorenko BS. Radiobiological effects of corpuscular radiation: radiation safety of space flight. Moscow: Nayka. 2006; 189 p. (Russian).
- Cucinotta A, Durante M, Loeffler J. Editorial: Charged Particles in Oncology. *Front Oncol.* 2017 Dec 8;7:301. DOI: 10.3389/fonc.2017.00301.
- Durante M, Tommasino F. Proton radiobiology. *Cancers (Basel).* 2015 Feb 12;7(1):353-81. DOI: 10.3390/cancers7010353.
- Girdhani S, Sachs R, Hlatky L. Biological Effects of proton radiation: what we know and don't know. *Radiat Res.* 2013 Mar;179(3):257-72. DOI: 10.1667/RR2839.1.
- Butomo NV, Grebenyuk AN, Legeza VN, et al. Fundamentals of Medical Radiobiology. SPb.: Foliant. 2004; 258 p. (Russian).
- Belli M, Bettega D, Calzolari P, et al. Inactivation of human normal and tumor cells irradiated with low energy protons. *Int J Radiat Biol.* 2000 Jun;76(6):831-9.
- Ushakov I.B, Shtemberg A.S. The problems of studying the effects of far long-duration space mission factors on the higher nervous activity in model experiments with animals. *Aerospace and Environmental Medicine.* 2012; 46(1):5-16. (Russian).
- Parihar VK, Allen B, Tran KK, et al. What happens to your brain on the way to Mars. *Sci Adv.* 2015 May 1;1(4). DOI: 10.1126/sciadv.1400256.
- Pyatkin EK, Baranov AE, Filyushkin IV, et al. Estimation of the dose and uniformity of radiation in acute human radiation lesions using the analysis of chromosomal aberrations. Guidelines. Moscow: USSR Ministry of Health, 1988; 25 p. (Russian).
- Govorun RD, Deperas-Kaminska M, Zaitseva EM, et al. Study of chromosomal abnormalities in human cells after irradiation with a therapeutic beam of protons of the phasotron of the Joint Institute for Nuclear Research. *Letters to ECHA.* 2006;3(1):92-101. (Russian).
- Dorozhkina OV, Bulynina TM, Ivanov AA. Effect of individual and group housing of mice on the level of radioresistance. *Saratov. Nauch.-Med. Zh.* 2015;60(5):653-6. (Russian).
- Fedorenko BS, Shevchenko VA, Snigireva GP, et al. Cytogenetic studies of blood lymphocytes of cosmonauts after long-ter, space flights. *Radiation Biology. Radioecology.* 2000;40(5):596-602. (Russian).
- Nugis VYu. Estimation of radiation dose from cytogenetic studies of peripheral blood and bone marrow. In: *Radiation damage of humans.* Ed. L.A. Ilyin. Moscow: Izd. At. 2001. Vol. 2:249-53 (Russian).
- Hayata I. Biological dosimetry by chromosome analysis. *Radiation and Risk.* 1996;(7):72-5.
- Voskanian KSh, Mitsyn GV, Gaevsky VN. Effectiveness of the biological action of protons and gamma-radiation on cells C3H10T1/2. *Aviakosm Ekolog Med.* 2005;39(5):50-3. (Russian).
- Tang JT, Inoue T, Yamazaki H, et al. Comparison of radiobiological effective depths in 65 MeV modulated proton beams. *Br J Cancer.* 1997;76(2):220-5.
- Calugaru V, Nauraye C, Noel G, et al. Radiobiological characterization of two therapeutic proton beams with different initial energy spectra used at the Institute Curie Proton Therapy Center in Orsay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):1136-43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.003.
- Sgura A, Antoccia A, Cherubini R, et al. Micronuclei, CREST-positive micronuclei and cell inactivation induced in Chinese hamster cells by radiation with different quality. *Int J Radiat Biol.* 2000 Mar;76(3):367-74.
- Gerelchuluun A, Hong Z, Sun L et al. Induction of in situ DNA double-strand breaks and apoptosis by 200 MeV protons and 10 MV X-rays in human tumour cell lines. *Int J Radiat Biol.* 2011 Jan;87(1):57-70. DOI: 10.3109/09553002.2010.518201.
- Di Pietro C, Piro S, Tabbi G, Ragusa M, Di Pietro V, Zimmitti V, et al. Cellular and molecular effects of protons: apoptosis induction and potential implications for cancer therapy. *Apoptosis.* 2006 Jan;11(1):57-66.
- Green LM, Tran DT, Murray DK, et al. Response of thyroid follicular cells to gamma irradiation compared to proton irradiation: II. The role of connexin 32. *Radiat Res.* 2002 Oct;158(4):475-85.
- Ristic-Fira AM, Todorovic DV, Koricanac LB, et al. Response of a human melanoma cell line to low and high ionizing radiation. *Ann NY Acad Sci.* 2007 Jan;1095:165-74.
- Lee KB, Lee JS, Park JW, et al. Low energy proton beam induces tumor cell apoptosis through reactive oxygen species and activation of caspases. *Exp Mol Med.* 2008 Feb 29;40(1):118-29.
- Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jul 15;59(4):928-42.
- Moertel H, Georgi JC, Distel L, et al. Effects of low energy protons on clonogenic survival, DSB repair and cell cycle in human glioblastoma cells and B14 fibroblasts. *Radiation Oncol.* 2004 Dec;73 Suppl 2:S115-8.
- Antoccia A, Sgura A, Berardinelli F, et al. Cell cycle perturbations and genotoxic effects in human primary fibroblasts induced by low-energy protons and X/gamma-rays. *J Radiat Res.* 2009 Sep;50(5):457-68.
- Desouky O, Ding N, Zhou G. Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation. *J Radiat Res Appl Sci.* 2015;8(2):247-54. DOI: 10.1016/j.jrras.2015.03.003.

33. Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, et al. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):635-42. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.048.
34. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012. Apr 18;307(15):1611-20. DOI: 10.1001/jama.2012.460.
35. Yarmonenko SP, Weinson AA. *Radiobiology of Humans and Animals*. Moscow: Vysshaya shkola. 2004. 549 p. (Russian).
36. Gerweck LE, Kozin SV. Relative biological effectiveness of proton beam in clinical therapy. *Radiother Oncol*. 1999 Feb;50(2):135-42.
37. Skarsgard LD. Radiobiology with heavy charged particles: a historical review. *Phys Med Biol*. 1998 Jul;14 Suppl 1:1-19.
38. Wambersi A, Menzel HG, Andreo P, et al. Isoeffective dose: a concept for biological weighting of absorbed dose in proton and heavier-ion therapies. *Radiat Prot Dosimetry*. 2011 Feb;143(2-4):481-6. DOI: 10.1093/rpd/ncq410.
39. Kase Y, Yamashita W, Matsufuji N, et al. Microdosimetric calculation of relative biological effectiveness for design of therapeutic proton beams. *J Radiat Res*. 2013 May;54(3):485-93. DOI: 10.1093/jrr/rrs110.
40. Gueulette J, Bohm L, Slabbert JP, et al. Proton relative biological effectiveness (RBE) for survival in mice after thoracic irradiation with fractionated doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1;47(4):1051-8.
41. Tilly N, Johansson J, Isacson U, et al. The influence of RBE variations in a clinical proton treatment plan for a hypopharynx cancer. *Phys Med Biol*. 2005 Jun 21;50(12):2765-77.
42. Giovannini G, Böhlen T, Cabal G, et al. Variable RBE in proton therapy: comparison of different model predictions and their influence on clinical-like scenarios. *Radiat Oncol*. 2016 May 17;11:68. DOI: 10.1186/s13014-016-0642-6.
43. Matsumoto Y, Matsuura T, Wada M, et al. Enhanced radiobiological effects at the distal end of a clinical proton beam: *in vitro* study. *J Radiat Res*. 2014 Jul;55(4):816-22. DOI: 10.1093/jrr/rrt230.
44. Tronov VA, Vinogradova YuV, Poplinskaya VA, et al. Investigation of the adaptive response of the retina in mice to proton irradiation: connection with DNA repair and photoreceptor cell death. *Letters to ECHA*. 2015;12(1):241-55 (Russian).
45. Sapetsky AO, Ushakov IB, Sapetskiy NV, et al. Radiation neurobiology of distant space flights. *Successes of Modern Biology*. 2017;137(2):165-94 (Russian).
46. Taketa ST, Castle BL, Howard WH et al. Effects of acute exposure to high-energy protons on primates. *Radiat Res Suppl*. 1967;7:336-59.
47. Bushmanov AYu, Torubarov FS. Neurological aspects of radiation damage. *Radiation Medicine*. Ed. Ilyin L.A. Vol. 2. – Moscow: Izd. At. 2001; 275-305. (Russian).
48. Darenskaya NG. Reaction of the hematopoietic system. *Radiation Medicine*. Vol. 1. Moscow: Izd. At. 2004. P. 295-307. (Russian).
49. Darenskaya NG, Kozlova LB, Akoev IG, Nevskaya TF. *Relative Biological Efficiency of Radiation. The Time Factor of Exposure*. Moscow: Atomizdat. 1968. 376 p. (Russian).
50. Seraya VM. Investigation of hematopoietic systems in experimental animals irradiated with 120 MeV protons: PhD Med: Moscow. 1970. 155 p. (Russian).
51. Ryzhov NI. Biological Action of Protons. In: Ugolev A.M. editors. *Biophysical bases of the action of cosmic radiation and accelerator radiation*. L.: Science. 1989;60:170-8. (Russian).
52. Shmakova NL, Yarmonenko SP. Cytological analysis of the action of high-energy protons: 1. Cellular degeneration and mitotic activity of the bone marrow of mice subjected to proton irradiation. *Radiobiology*. 1963;3:291-3. (Russian).
53. Ware JH, Sanzari J, Avery S, et al. Effects of proton radiation dose, dose rate and dose fractionation on hematopoietic cells in mice. *Radiat Res*. 2010 Sep;174(3):325-30. DOI: 10.1667/RR1979.1.
54. Sanzari JK, Wan XS, Krigsfeld GS, et al. The effects of gamma and proton radiation exposure on hematopoietic cells counts in the ferret model. *Gravit Space Res*. 2013 Oct;1(1):79-94.
55. Rithidech KN, Honikel LM, Reungpatthanaphong P, et al. Effects of 100 MeV protons delivered at 0,5 or 1 cGy/min on the *in vivo* induction of early and delayed chromosomal damage. *Mutat Res*. 2013 Aug 30;756(1-2):127-40. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.06.001.
56. Gridley DS, Pecaut MJ, Dutta-Roy R, Nelson GA. Dose and dose rate effects of whole-body proton irradiation on leukocyte populations and lymphoid organs: Part I. *Immunol Lett*. 2002 Jan 1;80(1):55-66.
57. Vorozhtsova SV, Bulynina TM, Molokanov AG, Ivanov AA. Cytogenetic damage to the corneal epithelium of mice due to the *in vivo* exposure to ionizing radiation with different levels of linear energy transfer. *Aviakosm Ekolog Med*. 2015;49(1):50-6 (Russian).
58. Ando K, Furusawa Y, Suzuki M, et al. Relative Biological Effectiveness of the 235 MeV Proton Beams at the National Cancer Center Hospital East. *J Radiat Res*. 2001 Mar;42(1):79-89.
59. Ivanov AA, Molokanov AG, Ushakov IB, et al. Radiobiological effects of total mice irradiation with bragg's peak protons. *Aviakosm Ekolog Med*. 2013;47(6):49-54 (Russian).
60. Ivanov AA, Bulynina TM, Molokanov AG, et al. Demonstration of likelihood of the negative effect of physical protection during total proton irradiation of mice. *Aviakosm Ekolog Med*. 2015;49(4):26-30. (Russian).
61. Maks CJ, Wan XS, Ware JH, et al. Analysis of White Blood Cell Counts in Mice after Gamma- or Proton-Radiation Exposure. *Radiat Res*. 2011 Aug;176(2):170-6. DOI: 10.1667/RR2413.1.
62. Gueulette J, Slabbert JP, Böhm L, et al. Proton RBE for early intestinal tolerance in mice after fractionated irradiation. *Radiother Oncol*. 2001 Nov;61(2):177-84.
63. Ilyin LA, Rudny NM, Suvorov NN, Chernov GA. Indralin is an emergency radio protector. *Anti-radiation properties, pharmacology, mechanism of action, clinic*. Moscow. 1994. 436 p. (Russian).
64. Vasin MV. *Means of Prevention and Treatment of Radiation Injuries*. Moscow: VTSMK Protection. 2006. 340 p. (Russian).
65. Zherebin YuM, Bondarenko NA, Makan SYu, et al. Pharmacological properties of enomelanin pigments. *Reports of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR. Series 5*. 1984;(3):64-7. (Russian).
66. Zorina ZA, Poletaeva II. *Zoopsychology. Elementary thinking of animals: study guide*. Moscow: Aspect-Press. 2008. 320 p. (Russian).
67. Ivanov AA, Andrianova IE, Bulynina TM, et al. Pharmacological effects of melanin in irradiated mice. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2015;60(5):5-11. (Russian).
68. Ivanov AA, Abrosimova AN, Bulynina TM. Effects of the vaccine Grippol on resistance of mice after irradiation by protons. *Saratov. Nauch.-Med. Zh*. 2015;11(4):656-8. (Russian).
69. Ambesi-Impombato FS, Ivanov AA, Mancini A, et al. Effect of recombinant manganese superoxide dismutase (rMnSOD) on the hematologic status in mice irradiated by protons. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2014;59(6):5-11.
70. Lyakhova KN, Ivanov AA, Molokanov AG, et al. Effect of neuropeptide semax on the exploratory behavior reaction and strength of skeletal musculature of proton-irradiated mice. *Aviakosm Ekolog Med*. 2018;52(4):71-6. (Russian).

For citation: Ivanov AA, Bichkova TM, Nikitenko OV, Ushakov IB. Radiobiological Proton Effects. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(3):19-31. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf2306a3b26d6.36140627

А.Б. Майзик¹, И.П. Коренков², А.Г. Цовьянов², Т.Н. Лащенко^{2,3}, В.Н. Ключков²

КОМПЛЕКСНЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫВОДУ ИЗ ЭКСПЛУАТАЦИИ ХРАНИЛИЩ РАО

1. АО «Высокотехнологический научно-исследовательский институт неорганических материалов им. академика А.А. Бочвара», Москва. E-mail: darveterin@yandex.ru;
2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
3. Российский институт дружбы народов, Москва

А.Б. Майзик – зам. главного инженера, нач. службы, аспирант; И.П. Коренков – г.н.с., к.т.н., д.б.н., проф.; А.Г. Цовьянов – зав. лаб.; Т.Н. Лащенко – в.н.с., к.х.н., д.б.н., проф.; В.Н. Ключков – г.н.с., д.т.н., доцент

Реферат

Цель: Разработка комплексных организационных и методических подходов к выводу из эксплуатации приповерхностных хранилищ твердых и жидких радиоактивных отходов (РАО).

Материал и методы: В ходе выполнения оценки радиационно-гигиенической обстановки проводились следующие исследования:

- оценка состояния физических барьеров хранилищ (емкостей) твердых и жидких РАО;
- оценка радиационной обстановки территории хранилищ до и после рекультивации;
- измерение удельной активности ^{90}Sr и ^{137}Cs в грунтовых и подземных водах, керне, грунтах, строительных конструкциях.

Методы исследования: пешеходная γ -съемка; γ -спектрометрическое измерение радионуклидов в объектах окружающей среды с помощью стационарного спектрометра; радиохимическое выделение радионуклидов и радиометрия их проб.

Результаты: Обследования проведены в 2014–2016 гг. Получены данные о мощности дозы γ -излучения на территории площадки расположения хранилищ РАО, удельной активности ^{90}Sr и ^{137}Cs в подземных и грунтовых водах, керне, грунте, строительных конструкциях.

Показано, что в подземных водах содержание ^{90}Sr варьировало от 0,25 до 0,4 Бк/кг, а ^{137}Cs – ниже пределов обнаружения (0,01 Бк на пробу). Установлено, что распределение ^{90}Sr и ^{137}Cs в почве (керне), слагающей верхнюю часть разреза территории, характеризуется крайней неравномерностью. В ряде случаев удельная активность грунта превышала 1000 Бк/кг (скважина С-23 на глубине 2,75 м и скважина С-24 на глубине 5 м). Во всех остальных случаях удельная активность керна не превышала 10 Бк/кг, а удельная активность грунта варьировала до 50 Бк/кг, что выше фоновых значений. Мощность амбиентного эквивалента дозы (МАЭД) на территории варьировала от 0,1 до 0,3 мкЗв/ч.

Всего осуществлено более 6 700 измерений: более 2 400 измерений МАЭД, более 4 100 измерений β -загрязнения рабочих поверхностей, оборудования и более 200 измерений удельной и объемной активности проб окружающей среды.

После рекультивационных работ содержание радионуклидов в почве и подземных грунтовых водах находилось на уровне фоновых значений.

Выводы: Обоснованы технические решения, порядок учета и контроля РАО, использование защитных укрытий и передвижных систем для обеспечения радиационной безопасности персонала и защиты окружающей среды.

Показано, что средние дозы внешнего облучения персонала, осуществляющего работы по выводу из эксплуатации, не превышали 0,7 мЗв (разброс от 0,16 до 1,7 мЗв), а дозы внутреннего облучения варьировали от 0,35 до 3,3 мкЗв.

Плотность β -активного загрязнения территории не превышала 38 β -частиц/(см²·мин), что соответствует фоновым значениям для территории. Уровни МАЭД территории после окончания работ находились в пределах 0,09–0,15 мкЗв/ч.

Ключевые слова: жидкие и твердые радиоактивные отходы, хранилища, удельная и объемная активность, вывод из эксплуатации, дезактивация, рекультивация

Поступила: 28.08.2019. Принята к публикации: 18.04.2019

Введение

Работы по выводу из эксплуатации ядерных установок, радиационноопасных объектов, хранилищ РАО являются сравнительно новым направлением, которое будет актуальным в течение длительного времени.

Данная тематика тесно связана с важнейшим направлением работы Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности. Эта деятельность направлена на ликвидацию объектов «ядерного наследия», создание механизмов прекращения их деятельности, защиты персонала, населения и окружающей среды [1].

В ходе выполнения Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на период 2016–2020 гг. и 2030 г.» [2], к настоящему моменту ликвидировано 4 открытых водоема – хранилищ РАО, вывезено и размещено на долговременное хранение более 25 тыс. отработанных тепловыделяющих

сборок (ОТВС), переведено в безопасное состояние отработанное ядерное топливо (ОЯТ) активностью $7,6 \cdot 10^{15}$ Бк. Частично решены проблемы Теченского каскада водоемов «ПО Маяк» [1].

Проблеме вывода из эксплуатации радиационноопасных объектов уделяется большое внимание как в нашей стране, так и за рубежом.

Среди отечественных работ, в первую очередь, необходимо отметить одну из первых публикаций – Енгатова И.А., Машковича В.П. и соавт. [3], а также публикации [4–7].

Зарубежный опыт по выводу из эксплуатации ядерных установок, радиационноопасных объектов, защите персонала, населения и окружающей среды обобщен в очень важном двухтомнике, выпущенном под редакцией И.И. Линге и А.А. Абрамова [8–9]. Актуальность данного направления не вызывает сомнения.

Цель работы – разработка комплекса организационных и методических подходов к выводу из эксплуатации приповерхностных хранилищ РАО.

Материал и методы

В ходе выполнения работы были проведены следующие исследования:

- оценка состояния физических барьеров хранилищ;
- пешеходная γ -съемка с использованием портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М» (пределы измерения 0,03–10 мкЗв/ч, неопределенность $\pm 25\%$);
- удельная активность радионуклидов в почве, керамике и строительных конструкциях;
- объемная активность подземных и грунтовых вод.

Методики выполнения измерений (МВИ) аттестованы в соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009 [10].

Измерение удельной активности ^{137}Cs проводилось с использованием γ -спектрометра фирмы Canberra с блоком детектирования ВЕ5030810188. Геометрия измерения и масса образца подбирались таким образом, чтобы неопределенность не превышала $\pm 20\%$.

Определение ^{90}Sr (после радиохимического выделения) осуществлялось на установке УМФ-2000 в соответствии с руководством по радиационному мониторингу окружающей среды [11].

Работа по выводу из эксплуатации регионального хранилища радиоактивных отходов (сооружение 227) осуществлялась в Физико-энергетическом институте им А.И. Лейпунского, (ФЭИ) Обнинск.

Сооружение 227 создано в 1955 г. для промежуточного хранения удаляемых, не кондиционированных твердых РАО. Срок эксплуатации проектом не был установлен. Учитывая, что сооружение находилось в эксплуатации более 50 лет и место для его размещения в 1955 г. было выбрано без учета развития Обнинска и использования прилегающих к нему земель, то в начале 2000-х гг. этот объект оказался расположенным на территории города, вокруг которого в настоящее время ведется интенсивная хозяйственная деятельность.

Загрузка емкостей-хранилищ твердыми радиоактивными отходами (далее – ТРО) проводилась с 1955 по 1961 гг. На хранение принимались ТРО низкой и средней активности, в 1961 г. прием РАО на хранение был прекращен, а сооружение 227 было законсервировано.

Основными источниками поступления РАО являлись следующие объекты:

- Первая в мире АЭС с уран-графитовым реактором мощностью 30 МВт, введенная в эксплуатацию в 1954 г.;
- Исследовательский реактор БР-2 на быстрых нейтронах мощностью 0,150 МВт, который эксплуатировался с 1956 по 1957 гг.;
- Исследовательский реактор БР-5 на быстрых нейтронах мощностью 5 МВт, введенный в эксплуатацию в 1959 г.;
- Стенд 27ВМ – прототип ядерно-энергетической установки атомной подводной лодки (ЯЭУ АПЛ) с реактором на тепловых нейтронах мощностью 75 МВт, введенный в эксплуатацию в 1956 г.;
- Стенд 27ВТ (прототип ЯЭУ АПЛ) с реактором на промежуточных нейтронах мощностью 75 МВт, введенный в эксплуатацию в 1959 г.;



Рис. 1. Спутниковый снимок территории расположения сооружения 227

- «Горячая» лаборатория для экспериментальных исследований по радиохимической технологии регенерации облученного ядерного топлива и выделению изотопов, введенная в эксплуатацию в 1958 г.;
- Предприятия городов Москвы и Ленинграда.

Объект располагался на территории Обнинска, вплотную примыкая к городским очистным сооружениям и к частным автогаражам. К юго-западу от сооружения 227 на расстоянии ~800 м протекает река Протва. Ближайшими к объекту являются база стройиндустрии (0,4 км) и промышленные площадки ФЭИ (~1 км).

Санитарно-защитная зона была ограничена периметром его территории, огорожена бетонным забором и оборудована системой физической защиты (см. рис. 1).

На территории регионального хранилища РАО размещались четыре емкости для хранения ТРО, одна емкость для хранения жидких радиоактивных отходов (ЖРО), и 11 наблюдательных скважин глубиной от 3,5 до 42 м (для мониторинга миграции радионуклидов).

План-схема объекта представлена на рис. 2.

Заполнение емкостей хранилища производилось с 1955 по 1961 гг., после чего были выполнены мероприятия по консервации. Емкости гидроизолированы и обвалованы грунтом.

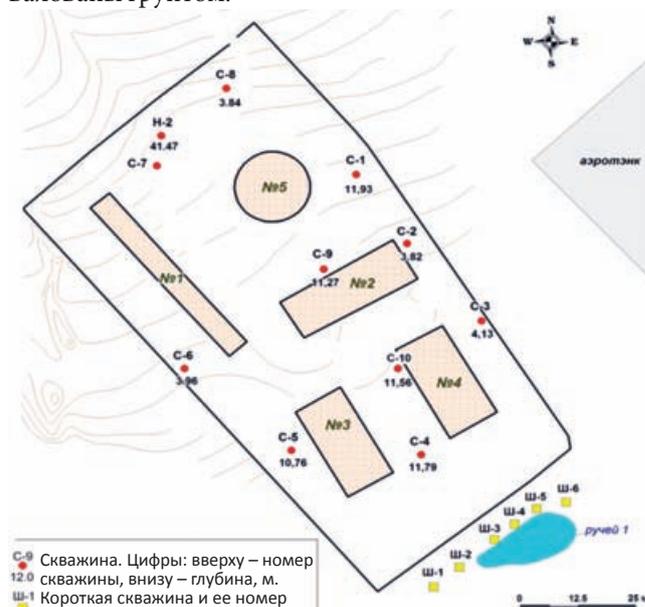


Рис. 2. План-схема сооружения 227

Емкость № 1 представляет собой земляную траншею размером 52×5 м и глубиной 2,5 м с рабочим объемом 640 м³, облицованную тесом.

Емкость № 2 железобетонная, размером 24×10 м и глубиной 3 м с рабочим объемом 660 м³, разделена на два отсека.

Емкость № 3 железобетонная, размером 24×10 м и глубиной 3 м с рабочим объемом 660 м³, разделена на два отсека.

Емкость № 4 железобетонная, размером 24×10 м и глубиной 3 м с рабочим объемом 640 м³, разделена на две части, каждая из которых состоит из семи отсеков, разделенных деревянными перегородками. В каждом отсеке имеется по два загрузочных люка, закрытых бетонными плитами 1,4×1,9 м каждая.

Емкость № 5 из железобетона, облицованная изнутри нержавеющей сталью для сбора жидких радиоактивных отходов. Диаметр емкости 10,5 м, глубина – 4,1 м, рабочий объем 220 м³.

Общая характеристика объекта:

- площадь территории 7300 м²;
- проектная активность РАО 2,9·10¹³ Бк.
- проектный объем емкостей хранения 2600 м³;
- объем ТРО в емкостях пункта хранения ~2060 м³ (табл. 1);
- масса ТРО в пункте хранения, всего ~1460 т;
- всего объем ТРО, с учетом загрязненных грунтов – до 5000 м³;
- суммарная ориентировочная активность ТРО (по данным учета на момент консервации) ~3,26·10¹² Бк.
- сооружение 227 относится ко II категории объектов по потенциальной радиационной опасности, его воздействие при аварии ограничивается его санитарно-защитной зоной.

Вывод из эксплуатации хранилища предусматривает:

- удаление всех РАО, хранящихся и образовавшихся в процессе вывода из эксплуатации;
- кондиционирование и временное хранение РАО в ФЭИ до передачи национальному оператору на захоронение;
- реабилитацию территории;
- снятие сооружения 227 с надзора органов государственного регулирования безопасности.

Все материалы, образующиеся при выводе из эксплуатации сооружения 227 и реабилитации его территории, сортировались на чистые и загрязненные радиоактивными веществами.

Материалы, загрязненные радиоактивными веществами с удельной активностью более 100 Бк/кг по

¹³⁷Cs и 1000 Бк/кг по ⁹⁰Sr, классифицировались как РАО (ОСПОРБ-99/2010). К ним относятся: загрязненный грунт обваловки и содержимое емкостей-хранилищ, загрязненные элементы демонтированных строительных конструкций емкостей-хранилищ, загрязненный грунт, извлекаемый из котлованов, образовавшийся после демонтажа строительных конструкций емкостей-хранилищ, загрязненный грунт, удаляемый с территории сооружения 227.

Суммарный объем переработанных материалов при выводе из эксплуатации сооружения 227 составил ~6000 м³, в том числе ТРО ~5000 м³:

- ТРО в емкостях-хранилищах – 2060 м³;
- Лом бетона при демонтаже строительных конструкций емкостей-хранилищ ~1500 м³, из них грязный ~500 м³ (в том числе);
- Загрязненный грунт ~2000 м³;
- ТРО, образующиеся в процессе вывода из эксплуатации ~500 м³.

Для обеспечения безопасного обращения с ТРО применялись передвижные технологические комплексы в виде стальных тентовых конструкций на свайном фундаменте, устанавливаемые над каждой из вскрываемых емкостей и оснащенные инженерными системами (вентиляция, электроснабжение, видеонаблюдение)

До вывода из эксплуатации объекта нами были осуществлены следующие мероприятия:

1. Разработка проектной документации с учетом обеспечения радиационной безопасности персонала, населения и окружающей среды в соответствии с действующими нормами, правилами и стандартами.
2. Расчет выбросов ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr в атмосферу и дозы облучения персонала и населения.
3. Составление и утверждение программы радиационно-гигиенического обследования состояния хранилищ РАО и прилегающих территорий.
4. Техничко-экономическое обоснование работ по выводу из эксплуатации хранилищ с учетом экономических затрат на транспортировку РАО с места их размещения до регионального объекта захоронения-хранения.
5. Обоснование необходимого объема проведения комплексного инженерно-радиационного обследования (КИРО) строительных конструкций хранилищ, территории промплощадки, санитарно-защитной зоны. Оценка радиационной обстановки на объекте перед выводом из эксплуатации.
6. Проведение работ по выемке и сортировке твердых радиоактивных отходов, демонтажу и дезактивации строительных конструкций хранилища.

Таблица 1

Характеристика ТРО по данным учета на момент консервации сооружения 227

Номер емкости	Заполненный объем, м ³	Масса ТРО, т	Удельная активность, Бк/кг	Суммарная активность, Бк
1	640	450	5·10 ⁵	0,23·10 ¹²
2	560	320	3·10 ⁶	0,96·10 ¹²
3	450	430	3·10 ⁶	1,29·10 ¹²
4	410	260	3·10 ⁶	0,78·10 ¹²
Всего	2060	1460		3,26·10 ¹²

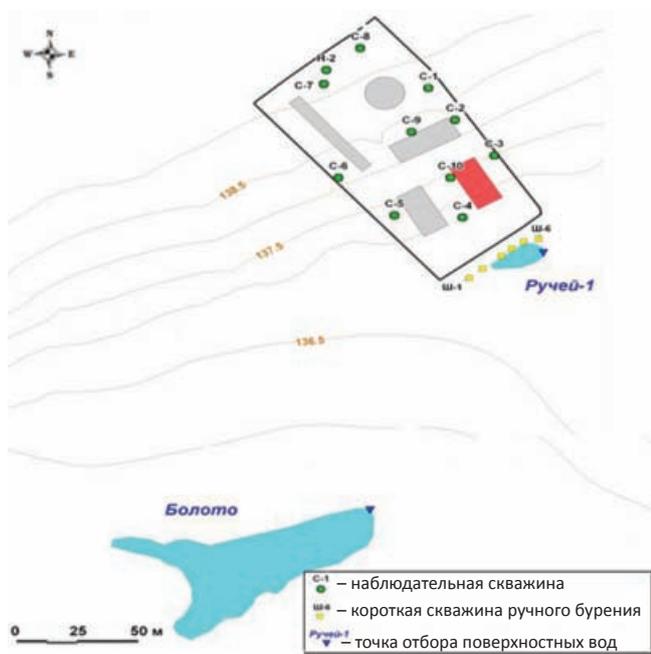


Рис. 3. Схема расположения точек опробования поверхностных вод и наблюдательных скважин в районе сооружения 227

7. Радиационное обследование территории, включая обследование образованных котлованов после реабилитационных работ.
8. Рекультивация территории.

При проведении КИРО осуществлено более 6 700 измерений: более 2 400 измерений МАЭД, более 4 100 измерений β-загрязнения рабочих поверхностей, оборудования и более 200 измерений удельной и объемной активности проб окружающей среды.

Наблюдения за поверхностными водами проводились в двух точках – в заболоченности, существующей сразу за периметром сооружения 227 (точка «Ручей-1»), и в болоте, находящемся примерно в 120 м к юго-западу от периметра хранилища (точка «Болото») (рис. 3).

Наблюдения за подземными водами проводились по семнадцати наблюдательным скважинам – шести скважинам ручного бурения глубиной до 1,2 м (Ш-1–Ш-6), десяти скважинам глубиной 3,8–12 м (С-1–С-10) и одной скважине глубиной 42,5 м (Н-2).

Замеры уровней подземных вод проводились во всех скважинах ежемесячно, а отбор проб – ежеквартально.

Результаты и обсуждение

Характеристика грунтовых и поверхностных вод

Питание первого от поверхности водоносного горизонта происходит за счет инфильтрации атмосферных осадков. Максимальные абсолютные отметки уровней отмечаются в период весеннего снеготаяния, в марте–апреле, минимальные – в зимнюю межень, в феврале.

В пределах территории объекта наибольшие значения объемной активности подземных вод (30–40 Бк/л),

(обусловленные в основном ⁹⁰Sr) отмечались в скважине С-4, расположенной ниже по потоку от емкости № 4. На порядок меньшими значениями объемной активности характеризуются грунтовые воды в скважине С-10 – 0,25–2,5 Бк/л. В других наблюдательных скважинах объемная активность подземных вод ниже предела обнаружения.

К югу от хранилища существует болото, в которое происходит частичная разгрузка поверхностных и грунтовых вод. При контроле грунтовых вод на участке их разгрузки в заболоченности (скважины Ш-1 – Ш-6) в 2010–2011 гг. по большинству скважин здесь также замечалось незначительное содержание ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs (менее 10 Бк/л). При этом в скважине Ш-2 фиксировались максимальные значения суммарной β-активности, отмеченные за весь период наблюдений за подземными водами в районе хранилища РАО – 170–250 Бк/л. Радиационное воздействие хранилища прослеживается также в воде болота, расположенного в 120 м к юго-западу, куда происходит разгрузка загрязненных грунтовых вод. Суммарная объемная β-активность болотной воды составляет 3–5 Бк/л.

На основе результатов многолетних наблюдений за структурой потока подземных вод и их удельной активностью были определены ориентировочные размеры области радиоактивного загрязнения водоносного горизонта, которые представлены на рис. 4.

По результатам приведенной выше характеристики и описания геолого-гидрологических условий территории расположения регионального хранилища РАО можно заключить, что сооружение является источником радиационного воздействия на геологическую сре-

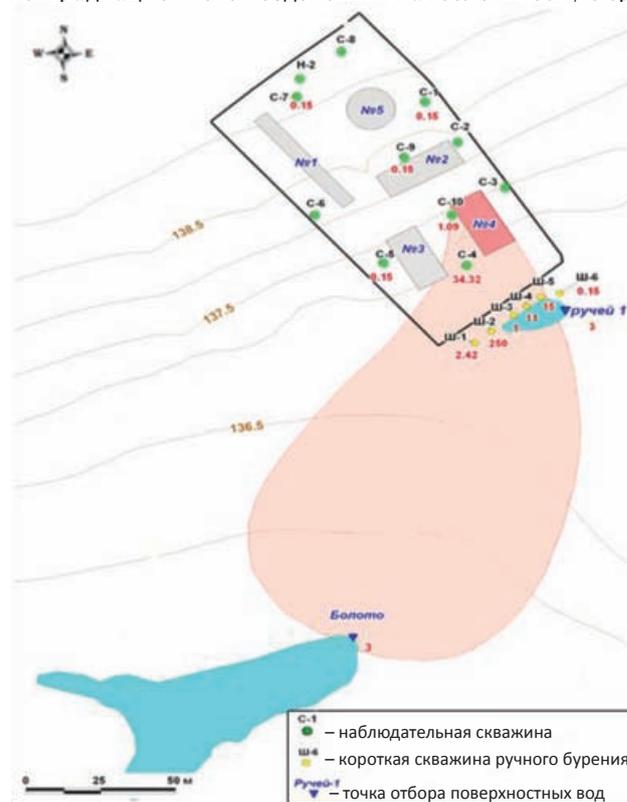


Рис. 4. Предполагаемые границы области радиоактивного загрязнения грунтовых вод по удельной активности

ду (с выходом до $5 \cdot 10^8$ Бк за все время эксплуатации). Объектом воздействия является средне-верхнечетвертичный аллювиально-флювиогляциальный водоносный горизонт, в отложениях которого размещены емкости с твердыми радиоактивными отходами.

Характеристика почв и грунтов

Помимо систематических наблюдений за уровнями грунтовых вод и содержанием в них и в поверхностных водах техногенных радионуклидов, на территории хранилища РАО и в его окрестностях проводились работы по изучению радиоактивного загрязнения почв и грунтов, оконтуриванию загрязненной территории и выявлению ореолов загрязнения. В качестве критерия для оконтуривания области радиоактивного загрязнения грунтов взяты нормированные значения удельных активностей указанных радионуклидов, при которых допускается неограниченное использование материалов: ^{90}Sr – 1000 Бк/кг, ^{137}Cs – 100 Бк/кг.

Область загрязнения пород ^{137}Cs и ^{90}Sr выше приведенных значений расположена в пределах периметра объекта, вблизи емкости № 4. Общий объем загрязненных пород, оконтуренный изолиниями указанных удельных активностей, составляет $\sim 2000 \text{ м}^3$.

Были проведены измерения содержания ^{90}Sr и ^{137}Cs в грунтах, отобранных в южной части емкости № 4 из-под плит загрузочных люков, а также на глубине 3–4 м. Удельная активность грунтов под плитами варьировала в диапазоне 0,6–120 кБк/кг (^{90}Sr), и 33–150 Бк/кг (^{137}Cs). В то же время грунты, отобранные на глубине 3–4 м, содержали ^{90}Sr менее 0,1 Бк/кг и ^{137}Cs – менее 2,0 Бк/кг.

Исследования показали, что наибольшие значения удельной активности ^{90}Sr отмечалось в верхних слоях почвы (до 20 см).

Распределение значений удельной активности ^{90}Sr и ^{137}Cs на территории хранилища приведено на рис. 5.

В строительных конструкциях содержание ^{90}Sr и ^{137}Cs не превышало фоновых значений.

Защита персонала, осуществляющего вывод объекта из эксплуатации

При разработке проектной документации большое внимание было уделено защите персонала и окружающей среды от возможного радиационного воздействия.

Для этого были выполнены расчеты объемной активности выбросов в объеме защитного укрытия и в атмосферном воздухе, а также ожидаемых доз облучения персонала и населения.

Расчет пылевыведений и радиоактивности в воздухе проводился на основе консервативного подхода: удельная активность пыли и аэрозолей принималась за 30 % от удельной активности ТРО в первичных упаковках.

Показано, что максимальный выброс аэрозолей не превысит 0,6 т в год (в основном за счет ТРО, загрязненного грунта и пыли бетона), а максимальное годовое поступление радионуклидов через органы дыхания (без учета СИЗ) составит: по ^{90}Sr – 9,5 Бк (предел годового поступления ПГП = $8,3 \cdot 10^5$), по ^{137}Cs – 8 Бк (ПГП = $4,2 \cdot 10^6$ Бк) и ^{60}Co – 0,17 Бк (ПГП = $2,1 \cdot 10^6$ Бк).

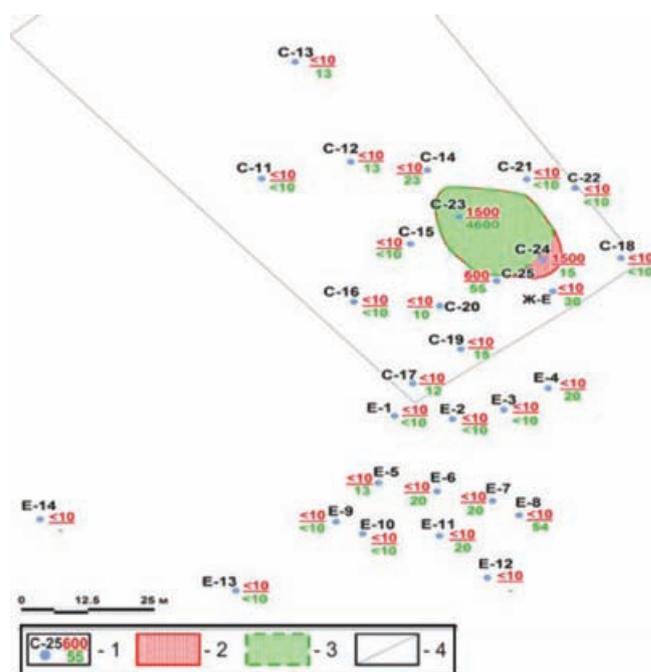


Рис. 5. Распределение значений удельной активности ^{90}Sr и ^{137}Cs в породах в районе хранилища РАО. 1 – изыскательские скважины, их номера и значения максимальной удельной активности пород (Бк/кг) по ^{90}Sr (числитель) и ^{137}Cs (знаменатель); 2 – контур загрязнения пород ^{90}Sr в изолинии 1000 Бк/кг; 3 – контур загрязнения пород ^{137}Cs в изолинии 100 Бк/кг; 4 – границы хранилища

Максимальная доза облучения персонала, согласно расчетам, не превышает $3 \cdot 10^{-1}$ мЗв/год.

Оценка выбросов ^{90}Sr и ^{137}Cs в атмосферу из защитного укрытия [12] показала, что максимальное годовое поступление этих радионуклидов через органы дыхания у населения составит 3,6 Бк, а доза облучения не превысит $1 \cdot 10^{-5}$ Зв/год.

Этапы работ

В проектной документации были предусмотрены следующие этапы работ по выводу из эксплуатации хранилища:

- Этап 1. Подготовка территории и сооружения 227 к производству работ.
- Этап 2. Ликвидация емкостей.
- Этап 3. Реабилитация территории.

В ходе реализации первого этапа нами осуществлены следующие работы (рис. 6):

- подготовка строительной площадки (срезка растительного грунта, планировка территории, асфальтирование площадки, устройство подъездных дорог);
- монтаж модульных стальных тентовых конструкций, располагаемых над траншеями, с последующим устройством в них инженерных узлов и систем электроснабжения, вентиляции, контроля радиационной обстановки, видеонаблюдения;
- монтаж на территории площадки модуля вентиляции, пункта мойки колес и дезактивации строительной техники, санпропускника, саншлюзов и бытовых помещений.



Рис. 6. Подготовительные работы



Рис. 7. Основной этап работ



Рис. 8. Конечное состояние площадки

В ходе реализации второго этапа были проведены следующие работы (рис. 7):

- удаление грунтовой обваловки и гидроизоляции, плит перекрытия всех емкостей, извлечение ТРО из емкостей с последующей их фрагментацией, сортировкой, кондиционированием и упаковкой в контейнеры и передачей в специализированную организацию, дезактивация строительных конструкций

емкостей. Общий объем извлеченных и образованных ТРО составил более 2000 м³.

- извлечение около 3000 м³ грунта из образовавшихся котлованов с его сортировкой и радиационным контролем. В результате этих работ выделено около 120 м³ загрязненного грунта, который был передан в специализированную организацию как ТРО.

Чистый грунт использовался для обратной засыпки котлованов и планировки территории.

Все работники, занятые на производстве работ по выводу из эксплуатации, обеспечивались индивидуальными дозиметрами (ТЛД и прямопоказывающими), а также направлялись на обязательное СИЧ-обследование, проводимое перед началом и по окончании производства работ. За весь период проведения работ (один год), величина доз внешнего облучения персонала варьировала от 0,16 мЗв до 1,7 мЗв, средняя доза облучения персонала, участвовавшего в работах, составила 0,7 мЗв. Дозы внутреннего облучения персонала находились в пределах от 0,35 до 3,3 мкЗв, что значительно ниже установленных контрольных уровней. В ходе выполнения второго этапа был выполнен радиационный контроль образовавшегося котлована с отбором контрольных проб для определения остаточной активности радионуклидов.

Показано, что после реабилитации и рекультивации удельная и объемная активность проб окружающей среды не превышала фоновых значений. Уровни МАЭД на поверхности котлована после засыпки и территории находились в пределах 0,09–0,15 мкЗв/ч, а плотность потока β -частиц варьировала от 15 до 38 β -частиц/(см²·мин). Полученные данные не превышали фоновых значений.

На завершающем этапе работ проведен демонтаж модульных сооружений, ранее смонтированных инженерных систем, выполнена обратная засыпка котлованов, планировка территории площадки и ее озеленение.

Обобщение результатов наблюдений позволяет сделать следующие выводы.

Выводы

1. При проведении работ по выводу из эксплуатации хранилищ РАО были обоснованы и успешно применены комплексные организационные, технические и методические решения по обеспечению радиационной безопасности персонала и населения, по контролю сбросов и выбросов радиоактивных веществ в окружающую среду, по контролю содержания радионуклидов в грунтовых и поверхностных водах, а также по учету и

контролю РАО. Получен положительный опыт применения передвижных защитных укрытий и модульных систем инженерного обеспечения безопасности работ и защиты окружающей среды.

2. В ходе радиационного обследования котлованов, образовавшихся на месте емкостей хранилищ, выполнено более 6700 измерений, в том числе: более 2400 измерений мощности дозы γ -излучения, более 4100 измерений поверхностного загрязнения β -излучающими нуклидами, отобрано более 200 проб для определения удельной и объемной активности радионуклидов, параметров окружающей среды.

3. Показано, что средние уровни облучения персонала не превышали 0,7 мЗв (диапазон от 0,16 до 1,7 мЗв), а дозы внутреннего облучения варьировали от 0,35 до 3,3 мЗв в год). Средние уровни МАЭД γ -излучения на поверхности котлованов до засыпки и на территории площадки после засыпки находятся в диапазоне от 0,09 до 0,15 мкЗв/ч и не превышают фоновых значений. Поверхностное β -активное загрязнение территории площадки находится в диапазоне от 15 до 38 β -част/(см²·мин), что соответствует фоновым значениям.

4. Уровни содержания ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs в грунтовых водах варьировали в пределах от 0,25 до 40 Бк/л, а ¹³⁷Cs – ниже предела измерения (0,01 Бк на пробу).

5. Удельная активность грунтов под плитами загруженных люков по ⁹⁰Sr варьировала от 0,6 до 120 кБк/кг, а по ¹³⁷Cs – от 33 до 150 Бк/кг. Грунты, отобранные на глубине 3–4 м, содержали ⁹⁰Sr – до 0,1 Бк/кг, ¹³⁷Cs – до 2,0 Бк.

6. Расчетные значения дозы внешнего и внутреннего облучения персонала не превышали $1 \cdot 10^{-2}$ мЗв/год, что значительно ниже допустимых величин, предусмотренных НРБ-99/2009 год.

7. После проведения рекультивационных работ содержание радионуклидов в почве, грунтовых и подземных водах не превышало фоновых значений.

Для цитирования: Майзик А.Б., Коренков И.П., Цовьянов А.Г., Лашенова Т.Н., Клочков В.Н. Комплексные организационные и методические подходы к выводу из эксплуатации хранилищ РАО // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 32–39.

DOI: 10.12737/article_5cf22ff1aea865.52579823

Comprehensive Organizational and Methodical Approaches to Decommissioning of Radwaste Repositories

A.B. Mayzik¹, I.P. Korenkov², A.G. Tsovyanov^{2,3}, T.N. Laschenova^{2,3}, V.N. Klochkov²

1. SC "A.A. Bochvar High-tech Research Institute of Inorganic Materials", Moscow, Russia. E-mail: darveterin@yandex.ru;
2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;
3. RUDN University, Moscow, Russia

A.B. Mayzik – Deputy Chief Engineer, Chief of Service, Post-Graduate Student; I.P. Korenkov – Chief Researcher, PhD Tech., Dr. Sci. Biol., Prof.; A.G. Tsovyanov – Head of Lab.; T.N. Laschenova – Leading Researcher, PhD Chem., Dr. Sci. Biol., Prof.; V.N. Klochkov – Chief Researcher, Dr. Sci. Tech., Associate Prof.

Abstract

Purpose: Development of comprehensive organizational and methodical approaches to decommissioning of shallow radwaste (RW) repositories.

Material and methods: The following researches were conducted during assessment of radiation and hygiene situation:

- assessing the state of physical barriers of repositories (tanks) of solid and liquid RW;
- assessing radiation situation at the repository site before and after remediation;
- measuring specific activity of ^{90}Sr and ^{137}Cs in ground and subsurface water, core sample, soils, building structures.

Methods: on foot gamma survey; gamma-ray spectrometric measurement of radionuclides in environmental samples using a stationary spectrometer; radiochemical extraction of radionuclides and their radiometry.

Results: The surveys were performed in 2014–2016. They delivered data on gamma dose rate at the RW repository site, specific activity of ^{90}Sr and ^{137}Cs in ground and subsurface water, core sample, soils, building structures.

The surveys showed that content of ^{90}Sr in subsurface water varied from 0.25 to 0.4 Bq/kg, while content of ^{137}Cs was below the detection threshold (0.01 Bq per sample). It was founded that distribution of ^{90}Sr and ^{137}Cs in soil (core sample) forming the top layer of the area is highly uneven. In some cases specific activity of soil exceeded 1000 Bq/kg (C-23 well at the depth of 2.75 m and C-24 well at the depth of 5 m). In all other cases specific activity of the core sample did not exceed 10 Bq/kg, and specific activity of soil was up to 50 Bq/kg which is over background values. The ambient dose equivalent rate at the site varied from 0.1 to 0.3 $\mu\text{Sv/h}$.

More than 6700 measurements were performed (more than 2400 measurements of the ambient dose equivalent rate, more than 4100 measurements of beta-contamination of work surfaces and equipment, and more than 200 measurements of specific and volumetric activity of environmental samples).

After remediation activities content of radionuclides in soil and subsurface water was at the levels of background values.

Conclusions: This work allowed to substantiate technical solutions, procedure of RW accounting and control, using of shelters and mobile systems for radiation safety of the personnel and environmental protection.

It was demonstrated that average external radiation doses for the workers involved in decommissioning activities did not exceed 0.7 mSv (variation from 0.16 to 1.7 mSv), while internal radiation doses varied from 0.35 to 3.3 μSv .

Density of beta-contamination of the site did not exceed 38 beta-particles/($\text{cm}^2\cdot\text{min}$) which corresponds to background values. The ambient dose equivalent rate of the site was within 0.09–0.15 $\mu\text{Sv/h}$ after the work has been done.

Key words: *liquid and solid radioactive waste, repositories, specific and volumetric activity, decontamination, remediation*

Article received: 28.08.2019. Accepted for publication: 18.04.2019

REFERENCES

1. Abramov AA. Final results of implementation of the NRB FTP and challenges for the future. The 15th anniversary Russian scientific conference. Moscow, IBRAE, 2015. P. 15–21. (Russian).
2. RF Government Regulation of the 15 December 2016 No. 1248 “Nuclear and radiation safety for 2016–2020 and till 2030”.
3. Engatov IA, Mashkovich VP, Orlov YuV, et al. Radiation safety at decommissioning of civil- and military-oriented nuclear facilities. Moscow, Atomizdat, 1997. 213 p. (Russian).
4. Agapov AM, Linge II, Melikhov EM, et al. Radiation and new safety issues. Problems related to nuclear legacy and their solutions. Moscow, Papers of the Conference in honor of the 15th anniversary of IBRAE, 2012. P. 13-7. (Russian).
5. Bylkin BK, Engatov IA. Decommissioning of nuclear reactor systems. Moscow, National Research Center “Kurchatov Institute”, 2018, 223 p. (Russian).
6. Volkov VG, Danilovich AS, Zverkov YuA, et al. The experience of decontamination of radioactive soil at the site of National Research Center “Kurchatov Institute”. *Atomnaya Energia*, 2011;110(2):106-112. (Russian).
7. Korenkov IP, Shandala NK, Laschenova TN, Sobolev AI. Environmental protection at operation and decommissioning of radiation-hazardous facilities. Moscow, GEOTAR-Media, 2014, 432 p. (Russian).
8. Best foreign practices of site decommissioning and remediation. Vol. 1. Eds.: Linge II, Abramov AA. IBRAE, 2017, 336 p. (Russian).
9. Best foreign practices of site decommissioning and remediation. Vol. 2. Eds.: Linge II, Abramov AA. IBRAE, 2017, 187 p. (Russian).
10. GOST R 8.563-2009. State system for ensuring the uniformity of measurements. Procedures of measurements. Moscow, Standartinform, 2010. (Russian).
11. Korenkov IP, Laschenova TN, Shandala NK, Kiselev MM. Guidance on radiation and hygienic monitoring of the environment. Eds.: Ilyin LA, Samoylov AS. Moscow, GEOTAR-Media, 2018. 459 p. (Russian).
12. Guidance manual on calculation of emissions from uncontrolled sources in the industry. ZAO NIMIOTSTROM. Novosibirsk, 2002. 30 p. (Russian).

For citation: Mayzik AB, Korenkov IP, Tsovyanov AG, Laschenova TN, Klochkov VN. Comprehensive Organizational and Methodical Approaches to Decommissioning of Radwaste Repositories. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(3):32-9. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf22ff1aea865.52579823

Ф.С. Торубаров, М.В. Кулешова, С.Н. Лукьянова, З.В. Зверева, А.С. Самойлов**СПЕКТРАЛЬНО-КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЭЭГ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

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

Ф.С. Торубаров – зав. лаб., д.м.н., проф.; М.В. Кулешова – врач-невролог, к.м.н.; С.Н. Лукьянова – гл.н.с., д.б.н., проф.; З.Ф. Зверева – с.н.с., д.м.н.; А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., профессор РАН

Реферат

Цель: Сравнительный анализ спектрально-корреляционных характеристик ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и лиц группы сопоставления, имеющих неврологические нарушения.

Материал и методы: Исследование выполнено для 141 ликвидатора аварии на ЧАЭС и 84 человек группы сопоставления. Ионизирующему воздействию могли подвергаться только ликвидаторы. Средняя доза облучения в группе ликвидаторов составила 110 ± 14 мЗв. Группы были сопоставимы по возрасту и трудовой занятости. Все лица прошли клинико-неврологическое и электрофизиологическое обследование в условиях клиники ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Основное внимание было уделено спектрально-корреляционному анализу ЭЭГ.

Результаты: Клиническое обследование позволило диагностировать в обеих группах неврологические нарушения в виде: вегетососудистой дистонии, нейрциркуляторной дистонии, дисциркуляторной энцефалопатии различной этиологии – со статистически значимым преобладанием их количества и качества у ликвидаторов. Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ дополняет эти данные, демонстрируя наличие коррелят рассматриваемых нозологий и достоверные различия между группами ликвидаторов и сопоставления. Наблюдаемые у ликвидаторов изменения являются функциональными и носят неспецифический характер.

Выводы: В группе ликвидаторов выявлено достоверное увеличение количества и степени выраженности рассматриваемых неврологических нарушений. При этом в спектре ЭЭГ ликвидаторов статистически значимо усиливается индекс дельта-активности и снижается выраженность альфа-диапазона по сравнению с группой сопоставления. Важно, что эти изменения сопровождаются ослаблением корреляционных связей между структурами мозга и нарушением нормальной семиотики ЭЭГ покоя.

Ключевые слова: ликвидаторы аварии на ЧАЭС, группа сопоставления, клинико-неврологическое обследование, спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ, достоверные различия

Поступила: 24.04.2018. Принята к публикации: 18.04.2019

Введение

В настоящее время отдаленные медико-биологические последствия экологических катастроф представляются актуальной проблемой. Ведущая роль в соответствующих адаптивных процессах принадлежит нервной системе, что делает актуальным исследование состояния головного мозга у лиц, переживающих последствия экологических катастроф. Не составляет исключение и авария на Чернобыльской АЭС.

В многочисленных публикациях, посвященных вопросам изучения влияния малых доз (МД) ионизирующего излучения (ИИ) на организм человека, отмечается возможность развития негативных эффектов, проявляющихся, прежде всего, со стороны нервной системы [1–5]. Сохраняются актуальными вопросы: феноменология таких эффектов, механизм их реализации, роль длительного психоэмоционального стресса, наличие различий в диагностике известных однотипных неврологических расстройств у лиц, контактирующих и не контактировавших ранее с МД ИИ. При этом работы с детальным анализом ЭЭГ практически отсутствуют. Описанные в статье данные о биоэлектрической активности головного мозга дополняют клинические представления, показывая сходство и различие в ЭЭГ-картинах рассматриваемых неврологических нарушений у ликвидаторов по сравнению с группой сопоставления.

Материал и методы

Работа выполнена по результатам обследования в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 141 ликвидатора последствий на ЧАЭС мужского пола в возрасте от 30

до 50 лет ($41,24 \pm 0,41$ лет). Все они подверглись воздействию ионизирующей радиации в дозах, не превышающих 250 мЗв. Средняя доза облучения по группе в целом составила 110 ± 14 мЗв. До аварии никто из них не контактировал с ИИ и не являлся сотрудником АЭС. Среди них были: инженеры, водители, разнорабочие. Группу сопоставления составили 84 представителя тех же профессий, той же возрастной категории ($40,95 \pm 0,54$ лет), которые никогда не имели контакта с ИИ.

Основное внимание в работе обращено к анализу суммарной биоэлектрической активности головного мозга у обследованных лиц. ЭЭГ регистрировали на 17-канальном электроэнцефалографе Nihon Kohden (Япония). Electroды располагали по международной схеме 10'20 в лобных, центральных, теменных, затылочных и височных отведениях правого и левого полушарий. Для регистрации биопотенциалов мозга использовали стандартные монополярные способы отведения с расположением индифферентных электродов на ушных раковинах. Оценивали записи по десяти 6-секундным интервалам в фоне при открытых и закрытых глазах во время проведения гипервентиляции. Вычисление спектральной плотности частотных диапазонов ЭЭГ и коэффициентов кросс-корреляций между ЭЭГ различных отделов коры проводили с помощью компьютеризированного анализатора Alpha-MF08 (Италия). По полученным данным вычисляли средние значения и неопределенности для мощности спектра ЭЭГ в целом, отдельных диапазонов (дельта 1–3 Гц; тета 4–8 Гц; альфа 9–13 Гц; бета1 14–21 Гц; бета2 22–30 Гц) и коэффициентов кросс-корреляций. Был применен метод картирования (brain mapping) для

спектральной и корреляционной оценки ЭЭГ различных областей коры головного мозга.

Для статистической оценки использовали параметрический (критерий Стьюдента или χ^2) и непараметрический (точный метода Фишера для альтернативных выборов) критерии.

Результаты и обсуждение

Подробные результаты клинко-инструментального обследования указанных выше лиц приведены в публикациях [5–7]. Показано, что лица обеих групп предъявляли достаточно большое количество жалоб. Ведущими жалобами были: повышенная утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, потливость, онемение, похолодание конечностей, головная боль, колебания артериального давления, неприятные ощущения в области сердца, плохая переносимость перепадов внешней температуры, головокружение, шум в ушах, голове, снижение памяти, нарушения сна. В группе ликвидаторов на ЧАЭС частота, выраженность и разнообразие жалоб были наибольшими. Некоторые клинко-физиологические показатели, неврологические диагнозы и частоты их проявления приведены в табл. 1 и 2. Показано, что у 141 ликвидатора в 99,6 % случаев выявлены функциональные нарушения деятельности нервной системы. Феноменология этих нарушений представлена: вегетососудистой дистонией (ВСД – 17,7 %); нейрциркуляторной дистонией (НЦД – 65,8 %); дисциркуляторной энцефалопатией различной этиологии (ДЭП – 16,1 %). Частота их проявления у ликвидаторов достоверно выше, чем в группе сопоставления (ВСД – 8,3 %; НЦД – 24,9 %; ДЭП – 6,9 %). Важно отметить, что увеличение частоты их проявления у ликвидаторов в зависимости от полученной дозы облучения не выявлено. Однако расстройства психоэмоциональной сферы выявлялись значительно чаще у ликвидаторов, чем в группе сопоставления (61,7 % и 29,7 % соответственно).

Проведенный анализ ЭЭГ свидетельствует о наличии достоверных отличий в спектрах у пациентов с диагнозами ВСД, НЦД, ДЭП по сравнению с известной (широко описанной) характеристикой нормы. В коррелятах ЭЭГ указанных диагнозов есть общие моменты и различия. Основные изменения при всех указанных нозологиях в группе сопоставления (относительно ЭЭГ в норме) сводятся к наиболее выраженному усилению дельта-диапазона в сочетании с неоднозначными и более слабыми изменениями в других диапазонах ЭЭГ. У ликвидаторов усиление дельта-диапазона наблюдается в достоверно большей степени (по сравнению с группой сопоставления) и сочетается со значимым снижением индекса альфа-частот. На рис. 1–2 эти результаты представлены для лобных и затылочных областей коры головного мозга. Показано, что дополнительная нагрузка в виде гипервентиляции или закрывания глаз усиливает соответствующие изменения. Повышение дельта-диапазона в группе ликвидаторов особенно заметно в условиях функциональной нагрузки в виде гипервентиляции (рис. 1). Альфа-диапазон, характеризующий состояние покоя, охранительного

Таблица 1

Клинко-физиологические показатели в группах ликвидаторов и сопоставления

Показатели	Ликвидаторы (141 чел.)	Группа сопоставления (84 чел.)
<i>Вегетативная реактивность</i>		
В норме	20,5*	67,2
Снижена	71,7*	30
Парадоксальные реакции	7,8	2,8
<i>Электрокардиограмма</i>		
Нарушение ритма	41,8**	5,6
Незначительные изменения миокарда	19,8*	3,5
Гипертрофия левого желудочка	4,3	2,4
<i>Реоэнцефалограмма</i>		
Дистония гипертонического типа	36,8***	8,3
Дистония смешанного типа	31,2***	9,5
Дистония нормотонического типа	17***	70
Затрудненный венозный отток	18,4**	3,6
Снижение кровотока	57,4***	3,6
Асимметрия кровотока	37,5***	2,4
<i>Реовазограмма</i>		
Кровенаполнение в норме	45,3	75
Повышение тонуса	31,2**	9,5
Понижение тонуса	23,4	15,4
Кровоснабжение в норме	69,5	92,8
Кровоснабжение снижено	30,4***	7,1

Примечание: *, **, *** – достоверно, относительно группы сопоставления при $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ по критерию χ^2 соответственно

Таблица 2

Клинические диагнозы и частота их проявления у лиц обследованных групп

Клинический диагноз	Обследованная группа			
	Ликвидаторы (141 чел.)		Группа сопоставления (84 чел.)	
	Абс.	%	Абс.	%
ВСД	25*	17,7	7	8,3
НЦД	93***	65,8	21	24,9
ДЭП	23*	16,1	6	6,9

Примечание: *, ***, – достоверно относительно группы сопоставления по критерию χ^2 при $p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно

торможения, достоверно снижается у больных с неврологическими диагнозами в группе ликвидаторов (рис. 2).

Важно отметить, что фоновые спектры ЭЭГ у ликвидаторов и группы сопоставления достоверно различаются. Картины параметрической визуализации характеристик ЭЭГ по регистрируемым отведениям можно рассматривать как корреляты анализируемых нозологий и групп. На рис. 3 в виде схемы представлены эти данные для групп сопоставления и ликвидаторов, включая только достоверные отличия от характеристик нормы. Важно отметить, что в группе сопоставления три рассматриваемые нозологии различаются между собой, что не наблюдается у ликвидаторов. Однако между ликвидаторами и группой сопоставления имеют место вышеописанные достоверные отличия. На рисунке каждый столбец означает среднюю величину изменения диапазона (относительно нормы), умноженную на количество отделов с наличием данных изменений. Такой характер анализа представляет интегральную оценку реакции по всем отве-

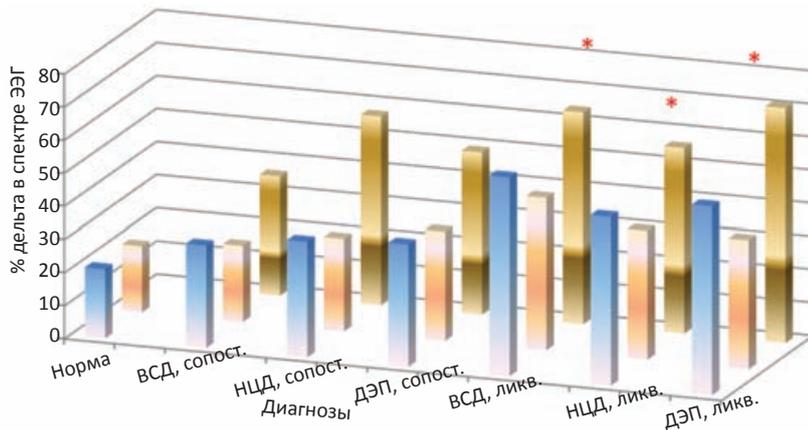


Рис. 1. Сравнительная характеристика процентного содержания дельта-диапазона в спектрах ЭЭГ в норме и у больных с неврологическими расстройствами в группах ликвидаторов и сопоставления. Первый ряд – лобная область, второй ряд – затылочная область, третий ряд – лобная область в условиях гипервентиляции. Приведены средние значения. Неопределенности составляют 1–8 %. Почти все изменения достоверно превосходят значения в норме по критерию Стьюдента, особенно при гипервентиляции. * – $p < 0,05$ относительно группы сопоставления по критерию Стьюдента

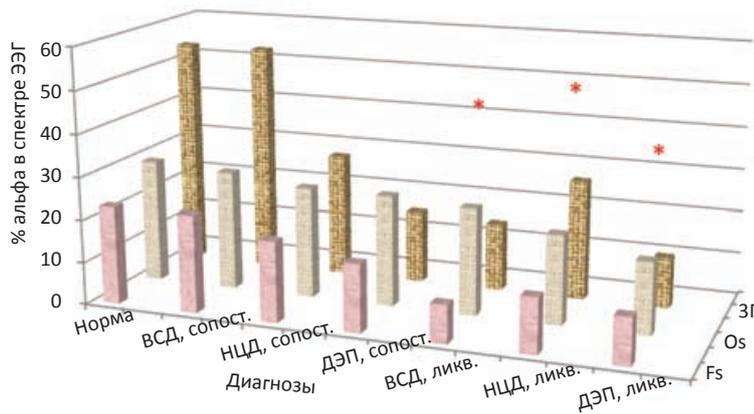


Рис. 2. Сравнительная характеристика процентного содержания альфа-диапазона в спектрах ЭЭГ лобной и затылочной областей головного мозга (относительно нормы) у больных с неврологическими расстройствами в группах ликвидаторов и сопоставления. Первые два ряда – при открытых глазах отведения Fs и Os; третий ряд – отведение Os при закрытых глазах. Приведены средние значения. Неопределенности к ним составляют 1–8 %. На этом основании у ликвидаторов снижение альфа-диапазона достоверно больше, чем в группе сопоставления по критерию Стьюдента (* – $p < 0,05-0,01$)

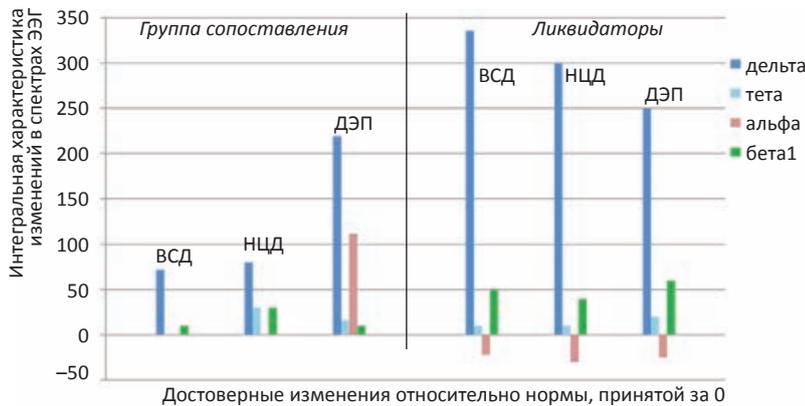


Рис. 3. Сравнительная характеристика диапазонов спектра ЭЭГ, достоверно изменяющихся при неврологических расстройствах относительно нормы в группах ликвидаторов и сопоставления. Приведены только достоверные ($p < 0,05$ по критерию Стьюдента) изменения относительно нормы, соответствующей нулевой отметке

дениям. Резко усиленный дельта-диапазон отражает не только интенсивность изменения, но и широту охвата образований мозга с достоверными отклонениями от значений в норме. Приведем некоторые конкретные характеристики представленных различий.

При ВСД в группе сопоставления получено достоверное усиление только дельта- и бета1-диапазонов ЭЭГ. Достоверное усиление первого отмечено в лобных, центральных и височной (справа) областях на 7–11 % ($p < 0,05$ относительно нормы). Достоверное усиление бета1-диапазона наблюдается в центральной (слева); теменной и височной (справа) областях на 5 % ($p < 0,1$). У ликвидаторов при ВСД выраженность дельта-полосы увеличивается достоверно сильнее, чем в случае группы сопоставления, на 11–31 % ($p < 0,05$), и в гораздо большем количестве отведений. Максимальное увеличение дельта-диапазона отмечается в лобных областях, достигая в спектре 60,3 %, что в 2 раза превышает соответствующую величину в группе

сопоставления. Бета1-диапазон достоверно увеличивается на 5 % ($p < 0,1$) в областях: лобных, центральных и теменных (справа и слева); височных и затылочных (справа). При этом наблюдается снижение энергии альфа-диапазона на 10–14 % ($p < 0,01$) в лобных областях. Это снижение достоверно относительно не только нормы, но и группы сопоставления.

При НЦД (по сравнению с нормой) в группе сопоставления получено достоверное усиление не только дельта- и бета1-, но и тета-диапазонов. Возрастание дельта- отмечено в большем количестве областей мозга (по сравнению с ВСД) на 6–14 % ($p < 0,05$). Бета1-диапазон усиливается на 5 % ($p < 0,1$) в лобной, центральной, теменной и височной областях (слева); в теменной и височной (справа). При этом в лобных, теменных и височных областях наблюдается усиление тета-диапазона на 5–10 % ($p < 0,05$). В отличие от группы сопоставления, у ликвидаторов при НЦД в большей степени усиливается дельта- и бета1-диапазоны, на-

ряду со снижением тета- и альфа-активности. Уровень дельта-полосы увеличивается в большей степени ($p < 0,05$ относительно нормы и группы сопоставления) во многих отведениях. Достоверное усиление дельта-диапазона отмечается на 6–30 % ($p < 0,05$). Бета1-активность достоверно усилилась на 5 %. Достоверное снижение индекса тета-диапазона отмечено в лобных и височных областях ($p < 0,05$ относительно нормы и группы сопоставления). Основная особенность НЦД у ликвидаторов – снижение уровня альфа-диапазона наблюдается в большей степени, чем при ВСД ($p < 0,005$), что отличает эти данные от соответствующих значений в норме и группе сопоставления.

При ДЭП в группе сопоставления (по сравнению с ВСД и НЦД) получено большее разнообразие достоверных (относительно нормы) изменений в спектрах ЭЭГ. Наблюдали усиление всех основных диапазонов. Возрастание величины дельта-диапазона отмечено почти во всех образованиях на 11,5–27 % ($p < 0,05$). Достоверное усиление тета-диапазона на 5–10 % ($p < 0,05$) наблюдается в лобной, центральной и височной областях (справа). Наряду с этим, в теменных и височных отведениях наблюдается достоверное усиление альфа-диапазона на 16–28 % ($p < 0,1$), тогда как в лобных – снижение на 7–8 % ($p < 0,05$). Достоверное усиление бета1-диапазона отмечено в лобных, центральных и височных областях на 3–6 % ($p < 0,05$). В отличие от группы сопоставления, у ликвидаторов при ДЭП выраженность дельта- и бета1-полос увеличивается более существенно. Достоверное усиление дельта-диапазона отмечено на 16–35 % ($p < 0,05$) относительно нормы и группы сопоставления. Достоверное ($p < 0,05$) усиление бета1-диапазона на 4–10 % наблюдается почти во всех отведениях. Следует отметить достоверное ($p < 0,05$) и неоднозначное изменение альфа-диапазона: увеличение в височных и затылочной областях на 5–15 %; на уменьшение в лобных отведениях на 7–13 %.

Наряду с этим имело место снижение тета-активности в височной области на 3,9 % ($p < 0,05$).

Вышеописанное картирование изменений ЭЭГ находит отражение в табл. 3, представляющей направленность и величину изменения альфа-диапазона при анализируемых нозологиях в группах ликвидаторов и сопоставления. Приведены данные, полученные в условиях гипервентиляции, где изменения более выражены и подчеркивается основной вывод о снижении уровня данного диапазона у ликвидаторов по сравнению с нормой и группой сопоставления. В группе сопоставления достоверные различия относительно нормы наблюдали только при ДЭП. Характерно, что и направленность изменений носила противоположный характер, как и в группе ликвидаторов. Это обстоятельство еще раз подчеркивает большую значимость изменений в ЭЭГ ликвидаторов по сравнению с группой сопоставления.

Спектральный анализ ЭЭГ дополняют данные о сходстве и различии биоэлектрических процессов в различных областях коры головного мозга, оцениваемые по значениям коэффициентов кросс-корреляций между регистрируемыми ЭЭГ. Эти результаты (табл. 4), показывают отсутствие изменений в группе сопоставления по сравнению с данными нормы. В то же время у ликвидаторов наблюдается достоверное снижение этого показателя, что свидетельствует о значимом ослаблении связей между биоэлектрическими процессами как в одном полушарии, так и между ними в одноименных областях коры головного мозга.

Таким образом, у ликвидаторов в отдаленные сроки после воздействия МД ИИ можно наблюдать более выраженное проявление неврологической симптоматики в виде ВСД, НЦД и ДЭП. При этом в ЭЭГ можно видеть отражение (корреляты) каждой из этих форм в виде перестройки спектрально-корреляционных характеристик. Можно предположить, что наиболее глубокие изменения у ликвидаторов возникают по

Таблица 3

Направление и величина изменения альфа-диапазона ЭЭГ после гипервентиляции в группах ликвидаторов и сопоставления

Области коры головного мозга	Норма	ВСД		НЦД		ДЭП	
		Гр. сопоставления	Ликвидаторы	Гр. сопоставления	Ликвидаторы	Гр. сопоставления	Ликвидаторы
F _{aS}	+0,8	-1,6	+6,1* ^{oo}	+3,5	-6,3** ^{ooo}	-4,0**	-5,0**
F _{aD}	+1,6	-1,2	-2,9* ^o	+2,6	-2,6** ^{ooo}	+0,2**	-5,9**
F _{pS}	+1,6	-1,3	+1,6* ^o	+2,2	-4,7** ^{ooo}	-9,1***	-6,8**
F _{pD}	+1,5	-1,1	+0,3*	+2,2	-7,4** ^{ooo}	-14,3***■	-3,4**
C _S	+2,5	+0,5	+1,3	+1,0	-8,7** ^{ooo}	-3,7	-8,1**
C _D	+0,9	-0,3	+1,0	+2,6	-	-4,1	-6,7**
P _S	+3,0	-0,5	-3,0	+1,7	-	-15,1	-11,4**
P _D	+5,3	-0,4	-14,4* ^o	+1,7	-	-27,2■	-12,9**■
O _S	+1,7	-3,5	-13,4* ^o	+2,1	-6,8** ^{ooo}	-8,9	+2,4**
O _D	+2,2	-1,3	-7,1*	+2,7	-17,0** ^{ooo}	-14,4	-16,1**■
T _{aS}	+2,2	-1,6	-3,7	+0,3	-18,7*	-2,4■	-15,9**
T _{aD}	+1,6	-0,2	-3,5	+1,0	-20,6**	-13,4	-12,9**
T _{mS}	+0,9	-0,8	-18,1	+0,5	-14,2*	-20,7	-22,9**■
T _{mD}	+2,1	-0,4	-11,8	+1,7	-15,3	-31,6■	-11,8**
T _{pS}	+1,5	-0,4	-9,9	+0,7	-14,5	-28,7■	-20,8
T _{pD}	+2,2	-1,5	-9,0	+2,0	-22,2	-13,6	-7,2

Примечание: F, C, P, O, T – лобная, центральная, теменная, затылочная, височная области, левого (s) и правого (d) полушарий, a, m, p – соответственно переднее, среднее, заднее расположение; *, **, *** – достоверно относительно нормы при $p < 0,1$, $p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно; °, °°, °°° – достоверно относительно ВСД в группе сопоставления при $p < 0,1$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, соответственно; ■ – $p < 0,05$ относительно НЦД в группе сопоставления. Приведена оценка достоверности по критерию Стьюдента

Таблица 4

Сравнительная характеристика значений коэффициентов кросс-корреляции между ЭЭГ различных областей коры головного мозга в норме и при неврологической патологии в группах сопоставления и ликвидаторов

Диагноз	Коэффициент кросс-корреляции между ЭЭГ :							
	$F_d \rightleftharpoons F_s$ (норма $0,83 \pm 0,4$)		$F_d \rightleftharpoons T_d$ (норма $0,52 \pm 0,05$)		$F_d \rightleftharpoons O_d$ (норма $0,35 \pm 0,08$)		$O_d \rightleftharpoons O_s$ (норма $0,6 \pm 0,02$)	
	Группа сопоставления	Ликвидаторы	Группа сопоставления	Ликвидаторы	Группа сопоставления	Ликвидаторы	Группа сопоставления	Ликвидаторы
ВСД	0,70 $\pm 0,05$	0,41 $\pm 0,05^{\circ\blacklozenge}$	0,60 $\pm 0,06$	0,22 $\pm 0,07^{\circ\blacklozenge}$	0,42 $\pm 0,08^{\ast\#}$	0,52 $\pm 0,08^{\circ}$	0,54 $\pm 0,04$	0,63 $\pm 0,08$
НЦД	0,78 $\pm 0,08$	0,42 $\pm 0,14^{\circ\blacklozenge}$	0,61 $\pm 0,05$	0,20 $\pm 0,10^{\circ\blacklozenge}$	0,50 $\pm 0,02^{\ast}$	0,46 $\pm 0,23^{\circ}$	0,52 $\pm 0,04$	0,35 $\pm 0,12^{\circ\blacklozenge}$
ДЭП	0,50 $\pm 0,05^{\circ}$	0,25 $\pm 0,17^{\circ\blacklozenge}$	0,58 $\pm 0,04$	0,36 $\pm 0,25^{\circ\blacklozenge}$	0,44 $\pm 0,01^{\ast}$	0,49 $\pm 0,09^{\ast\circ}$	0,42 $\pm 0,03^{\circ}$	0,29 $\pm 0,04^{\circ\blacklozenge}$

Примечания: \ast , \blacklozenge , $\#$, $^{\circ}$ – достоверно по критерию Стьюдента при $p < 0,05$ относительно $F_d \rightleftharpoons F_s$; относительно группы сопоставления; относительно $F_d \rightleftharpoons T_d$; относительно нормы соответственно

причине одновременного угнетения активности ретикулярной формации ствола (РФ) и неспецифических ядер таламуса [8, 9]. С этим связано и рассогласование (ослабление) связей между структурами коры и подкорки и нарушение пространственной организации биопотенциалов мозга, свойственное состоянию покоя в норме.

Картина совокупности наблюдаемых изменений не является специфической. Она рассматривается как один из неспецифических патогенетических механизмов развития астенических симптомов различной этиологии [10–14]. По мнению авторов [15], в самых каудальных отделах РФ (продолговатый мозг) расположен синхронизирующий механизм (аппарат Морuzzi), а в передней части РФ (варолиев мост) – основная часть восходящей активирующей системы. Можно предположить, что в группе сопоставления при ВСД угнетается в небольшой степени только роstralная часть (слабое усиление дельта- и бета1-активности). У ликвидаторов это больший объем отведений и более значимые изменения в дельта-диапазонах ЭЭГ.

В реципрокных отношениях с активирующими структурами РФ находится лимбическая система [16]. В большой лимбический круг входят и неспецифические ядра таламуса, что объясняет некоторое усиление их синхронизирующей активности в виде повышения индекса бета1 (отражение пассивного бодрствования). По сравнению с ВСД при НЦД и ДЭП, в группе сопоставления, наряду с усилением дельта-, наблюдали повышение и тета-активности. Это – основная активность гиппокампа (центра лимбической системы), отражающая уровень напряжения, главным образом, в эмоциональной сфере, что может быть одной из причин неустойчивости и снижения процессов памяти. У ликвидаторов более выраженное снижение дельта-активности сопровождалось не усилением, а снижением индекса тета-частот. Эти данные позволяют предполагать нарушение нормальных реципрокных отношений между РФ ствола и лимбической системой.

По данным ЭЭГ, у ликвидаторов при нозологиях ВСД, НЦД, ДЭП отмечается больше сходства, чем в группе сопоставления, что может предполагать наличие какого-то доминирующего звена (причины) в механизме их возникновения. Одной из таких причин для ликвидаторов на ЧАЭС может быть психотравми-

рующий фактор, а именно нереализованные рентные установки [1, 5–7].

Существенное различие отмечено и в пространственной организации биопотенциалов в двух сравниваемых группах. По данным анализа коэффициентов кросс-корреляции, в группе сопоставления при ВСД, НЦД и ДЭП не получено достоверных отличий от нормы, тогда как у ликвидаторов наблюдали значимое снижение этих показателей. Можно предположить, что нарушение нормальной функциональной связи между структурами мозга является определяющим в реализации реакций у ликвидаторов. Это может объяснить отсутствие достоверных различий в ЭЭГ-характеристиках диагнозов у ликвидаторов по сравнению с группой сопоставления.

Выводы

1. У ликвидаторов на ЧАЭС неспецифическая неврологическая симптоматика в виде ВСД, НЦД и ДЭП выявлялась достоверно чаще, чем в группе сопоставления.
2. По данным спектрального анализа ЭЭГ, у ликвидаторов отмечен достоверно больший уровень изменений частотных диапазонов по сравнению с группой сопоставления. Отличительной особенностью является достоверная совокупность двух признаков – усиление дельта-индекса и снижение индекса альфа-частот.
3. Спектральные различия ЭЭГ между ВСД, НЦД и ДЭП были достоверны только в группе сопоставления, тогда как у ликвидаторов они отсутствовали.
4. Кросс-корреляционный анализ ЭЭГ свидетельствует о достоверном снижении связей между структурами мозга у ликвидаторов по сравнению с группой сопоставления.
5. Спектрально-корреляционные изменения в ЭЭГ ликвидаторов на ЧАЭС не являются специфическими и могут быть вызваны воздействиями различной этиологии.

Для цитирования: Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Лукьянова С.Н., Зверева З.В., Самойлов А.С. Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими нарушениями // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 40–45.

DOI: 10.12737/article_5cf232752e83d4.66034976

Spectral Correlation Analysis of EEG of Liquidators of the Chernobyl Accident with Neurological Disorders**F.S. Torubarov, M.V. Kuleshova, S.N. Lukyanova, Z.F. Zvereva, A.S. Samoylov**

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

F.S. Torubarov – Head of Lab., Dr. Sci. Med., Prof.; M.V. Kuleshova – Doctor-Neurologist, PhD. Med.; S.N. Lukyanova – Chef Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.; Z.F. Zvereva – Senior Researcher, Dr. Sci. Med.; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS;

Abstract

Purpose: Comparative analysis of spectral correlation characteristics of EEG from liquidators of the Chernobyl accident and persons group, with neurological disorders.

Material and methods: A study carried out with the participation of 141 of the liquidator of the Chernobyl accident and 84 people group. Ionizing effects could be subject only to the liquidators. The average radiation dose in a group of liquidators was 110 ± 14 mSv. Groups were matched on age and employment. All persons have passed clinical neurological and electrophysiological examination. The focus of the article given that spectral and correlation analysis of EEG.

Results: Clinical examination made it possible to diagnose neurological disorders in both groups as: vegetovascular dystonia, neurocirculatory dystonia, dyscirculatory encephalopathy of different etiology. Their number and extent dominated statistically in a group of liquidators of the Chernobyl accident. It is important to note that increasing the frequency of their manifestations depending on the liquidators received radiation doses have not been identified. However, the disorder is diagnosed more often in the psychoemotional sphere among liquidators, than in the group mapping (61.7 % and 29.7 %, respectively). The analysis reveals statistically significant differences in EEG spectra in the presence of specified diagnoses compared with known characteristic of norms. Spectral and correlation analysis of EEG complements these data, demonstrating the existence of correlative considered diagnoses and significant differences between groups of liquidators and mappings. Liquidators increased delta-range observed in the authentically greater degree (as compared to a matched group) and combined with a significant reduction in the alpha-frequency index. The observed changes among liquidators are functional and non-specific in nature. Picture of the totality of the observed changes is not specific. It is regarded as one of the non-pathogenic mechanisms of development of the asthenic symptoms of different etiology.

Conclusions: In the group of liquidators revealed a significant increase in the quantity and the degree of neurological disorders. In the spectrum of EEG liquidators reliably amplifies the index delta-activity and decreases the severity of alpha range compared to a mappings group. It is important that these changes are accompanied by a weakening of the correlations between brain structures and disruption EEG rest.

Key words: liquidators of the Chernobyl NPP accident, group comparison, clinical neurological examination, spectral and correlation analysis of EEG, significant differences

Article received: 24.04.2018. Accepted for publication: 18.04.2019

REFERENCES

1. Torubarov FS, Blagovechenskaya VV, Cheselin PV, Nikolaev MP. J. Neuropathology and Psychiatry. 1989;89(2):48-52. (Russian).
2. Kryzhanivskaya LA. The Chernobyl catastrophe and biomedical rehabilitation. Sat. Conference Materials. Minsk, 1992:50-2. (Russian).
3. Neagu AI, Noshenko AG, Loganovsky KN. J. Neuropathology and Psychiatry. 1992;92(4):72-7. (Russian).
4. Neagu AI. Distant neuropsychiatric effects of the Chernobyl accident. Abstracts of Int. Conf. Actual Problems of Forecasting and Mental Health Violations after a Nuclear Holocaust. 1995;95-101. (Russian).
5. Kuleshova MV. Clinical EEG-study of the consequences of the accident Chernobyl exposed to low doses of ionizing radiation. Moscow: Autoref. PhD. Med. 1998. 18 p. (Russian).
6. Kuleshova MV, Torubarov FS. Frequency of neurological disorders in persons who took part in liquidation of consequences of the Chernobyl accident, depending on the dose and time of work load. Abstracts. Moscow, III All-Russian Congress of Radiobiologists. 1997. (Russian).
7. Kuleshova MV, Torubarov FS. neurological disorders, structure, particularly the development of pathology in persons who took part in liquidation of consequences of the Chernobyl accident. Abstracts. Moscow, III All-Russian Congress of Radiobiologists. 1997. (Russian).
8. Zhermunskaia EA. Functional interdependence of large hemispheres of the human brain. Leningrad: Science, 1989. 52 p. (Russian).
9. Zhermunskaia EA. Clinical electroencephalography (digits, bar graph, illustration). Moscow: Veta-print. 1993.47 p. (Russian).
10. Kalyuzhny LV, Zacharova IN. EEG data about the interaction of visual cortex, hippocampus and hypothalamus, midbrain reticular formation in the processes of education temporary connection. In: Physiology and Pathology of Limbico-Reticular System. Ed. P.K. Anokhin, A.M. Wein. Moscow. Nauka, 1971. P. 32-5. (Russian).
11. Wayn AM, Solovyeva AD, Kolosova OA. Vegetovascular Dystonia. Moscow. Medicine, 1981. 318 p. (Russian).
12. Swiderskaya NE. Synchronous Electrical Brain Activity and Mental Processes. Moscow. Science, 1987. 155 p. (Russian).
13. Iljuchenok Ru, Shurgaia AM, Lukyanenko FYa, et al. Mapping of the cortex-subcortex- interaction in the syndrome of asthenic neurosis. J Top Nerv Activity. 1992;(42):911-8. (Russian).
14. Nerobkova L, Tkachenko SB. Clinical Electroencephalography. Moscow. 2016. 200 p. (Russian).
15. Reticular Formation of the Brain. Eds. Jasper GG, Proctor LD, Knighton RS. Moscow. Medicine, 1962. 663 p. (Russian).
16. Vinogradova OS. Hippocampus and Memory. Moscow. Science, 1975. 332 p. (Russian).

For citation: Torubarov FS, Kuleshova MV, Lukyanova SN, Zvereva ZF, Samoylov AS. Spectral Correlation Analysis of EEG-Liquidators of the Chernobyl accident with Neurological Disorders. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(3):40-5. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf232752e83d4.66034976

**М.О. Дегтева¹, Б.А. Напье², Е.И. Толстых¹, Е.А. Шишкина^{1,3}, Н.Г. Бугров¹, Л.Ю. Крестинина¹,
А.В. Аклеев^{1,3}**

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДОЗ В КОГОРТЕ ЛЮДЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ РЕКИ ТЕЧИ

1. Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск, Россия. E-mail: marina@urcrm.ru;
2. Тихоокеанская северо-западная национальная лаборатория им. Бетелла, Ричланд, США;
3. Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

М.О. Дегтева – зав. лаб., к.т.н.; Б.А. Напье – в.н.с., член НКДАР ООН; Е.И. Толстых – в.н.с., д.б.н.; Е.А. Шишкина – с.н.с., ст. препод., к.б.н.; Н.Г. Бугров – с.н.с., к.т.н.; Л.Ю. Крестинина – зав. лаб., к.м.н.; А.В. Аклеев – директор, зав. кафедрой, д.м.н., проф., член НКДАР ООН

Реферат

Цель: Дескриптивный анализ распределений индивидуальных доз в органах и тканях людей, подвергшихся облучению на реке Тече, загрязненной в 1949–1956 гг. в результате сбросов жидких радиоактивных отходов производственным объединением (ПО) «Маяк».

Материал и методы: Для расчета доз внешнего и внутреннего облучения использовалась дозиметрическая система TRDS-2016D, в базы данных которой включена информация о динамике поступления радионуклидов и мощностях доз в воздухе для населенных пунктов (НП), расположенных на загрязненных территориях реки Течи и Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС). Комбинируя средние по НП данные для каждого календарного периода с историей проживания и возрастом конкретного человека, система продуцирует индивидуальный сценарий внешнего облучения и индивидуальные поступления радионуклидов, а затем рассчитывает соответствующие им дозы внешнего и внутреннего облучения. Имеющиеся измерения содержания ^{90}Sr в организме, а также имеющаяся информация по расположению индивидуальных хозяйств относительно загрязненной реки Течи используются для уточнения оценок индивидуальных доз.

Результаты: Индивидуальные дозы были рассчитаны для 29647 человек, включенных в Когорту Реки Течи (КРТ). Согласно данным из историй проживания, 5280 членов КРТ получили дополнительные дозы облучения на территории ВУРСа. Средняя по когорте доза для большинства внескелетных тканей не превышала 100 мГр, при этом для красного костного мозга (ККМ) она равнялась 350 мГр. Помимо облучения на Тече и ВУРСе, для членов КРТ были рассчитаны индивидуальные дозы от поступления ^{131}I из атмосферных выбросов ПО «Маяк». Средняя по когорте доза на щитовидную железу (ЩЖ) составила 210 мГр. Максимальные дозы (около 1 Гр на большинство внескелетных тканей и свыше 7 Гр на ЩЖ и ККМ) получены для людей, которые в период сбросов находились в детском и юношеском возрасте и проживали в верховьях реки Течи на близком расстоянии от ПО «Маяк».

Выводы: Члены КРТ были облучены в широком диапазоне доз при низкой мощности радиационного воздействия. Оценки поглощенных доз будут использоваться для анализа дозовых зависимостей заболеваемости солидными опухолями и лейкозами, что позволит уточнить коэффициенты риска отдаленных эффектов в условиях хронического облучения и в дальнейшем может использоваться для целей радиационной защиты.

Ключевые слова: реконструкция доз, производственное объединение «Маяк», река Теча, Восточно-Уральский радиоактивный след, стронций-90, цезий-137, йод-131

Поступила: 21.11.2018. Принята к публикации: 19.04.2019

Введение

Река Теча была загрязнена в 1949–1956 гг. в результате сбросов жидких радиоактивных отходов радиохимическим заводом, который являлся частью производственного объединения (ПО) «Маяк» [1, 2]. На фоне регулярных технологических сбросов, значительное количество продуктов деления урана поступило в реку летом–осенью 1951 г. в результате аварийных протечек из хранилища высокоактивных отходов. В конце октября 1951 г. сброс основных технологических отходов был переключен на оз. Карачай, и сбросы в реку Течу существенно сократились. Однако вода, донные отложения и пойменные почвы реки уже были загрязнены радионуклидами, в том числе долгоживущими ^{90}Sr и ^{137}Cs [1, 2]. Жители сельских населенных пунктов (НП), расположенных ниже по течению от места сбросов, использовали реку для питьевого водоснабжения и хозяйственно-бытовых нужд и подверглись пролонгированному внешнему и внутреннему облучению.

Для долговременного медицинского наблюдения за облучившимся населением в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ ФМБА России) была сформирована Когорта Реки Течи, КРТ (Techa River Cohort, TRC). Члены КРТ были

облучены в широком диапазоне доз при низкой мощности радиационного воздействия. В когорте было отмечено связанное с дозой увеличение заболеваемости и смертности от солидных опухолей и лейкозов [3–6]. Эпидемиологические исследования в КРТ признаны международным сообществом как важный источник информации о влиянии дозы и мощности дозы радиационного воздействия на здоровье человека [7, 8].

Индивидуальные дозы для членов КРТ рассчитывались с использованием комплекса компьютерных программ под общим названием «Дозиметрическая система реки Течи» (Techa River Dosimetry System, TRDS) [9, 10]. Наиболее значимыми путями облучения для членов КРТ были внешнее γ -облучение от загрязненной поймы и поступление радионуклидов в организм с речной водой и местными продуктами питания. Методология ретроспективной оценки доз внутреннего облучения, используемая в TRDS, базируется на большом количестве измерений содержания радионуклидов в организме человека. Радионуклидом, представлявшим наибольший интерес, был ^{90}Sr , для которого были использованы практически все известные методы оценки его содержания в организме [11]. Обширный набор данных по ^{90}Sr позволил реконстру-

ировать поступление этого радионуклида жителям реки Течи [12] и разработать биокинетическую модель для стронция в организме человека любого пола и возраста [13].

Помимо облучения от реки Течи, члены КРТ подверглись радиационному воздействию от других источников: (1) радиоактивных выпадений в результате аварии 1957 г., сформировавших Восточно-Уральский радиоактивный след (ВУРС); и (2) газо-аэрозольных выбросов ПО «Маяк». Обобщение данных по мониторингу местных продуктов, проб окружающей среды и образцов костей человека на ВУРСе позволило расширить программу TRDS для расчета доз от проживания на территории ВУРСа [10, 14]. Индивидуальные дозы для членов КРТ от ¹³¹I были рассчитаны на основании информации по газо-аэрозольным выбросам, предоставленной специалистами ПО «Маяк», с использованием программ, разработанных в Тихоокеанской северо-западной национальной лаборатории (США) [15].

В данной статье представлено краткое описание КРТ и дозиметрической системы TRDS-2016D, а также проанализированы результаты расчета индивидуальных доз для членов КРТ.

Материал и методы

КРТ объединяет людей, родившихся до 1 января 1950 г. и проживавших в одном из НП по реке Тече в любой отрезок времени в период с января 1950 г. по декабрь 1960 г. Основными источниками информации для идентификации членов КРТ были: 1) похозяйственные книги сельских административных советов; 2) списки лиц, переселенных из НП реки Течи, которым полагалась компенсация; 3) перепись жителей НП реки Течи, которая была проведена в 1960-е гг. сотрудниками УНПЦ РМ. Согласно этим источникам,

$$D_{o,Y,i} = \sum_{y=Y_{min}}^{P \leq Y} \left[\sum_L M_{y,L,i} \left[\left(\sum_r I_{y,r,L}(\tau_i) DF_{r,o,Y-y}(\tau_i) \right) + A_o D_{Riv,L,y} \left(T_1(\tau_i) + R_{Riv,L}^{out} \left(T_2(\tau_i) + R_{out}^{in} T_3(\tau_i) \right) \right) \right] + G_{Sr,L} \left[\sum_r E_{r,y}(\tau_i) DF_{r,o,Y-y}(\tau_i) + A_o D_{Sr,y} \left[(1 - T_3) + R_{out}^{in} T_3(\tau_i) \right] \right] \right] \quad (1)$$

В уравнении верхняя строка представляет собой расчет дозы в результате загрязнения реки Течи: внутреннее облучение (левая часть) и внешнее облучение (правая часть), вторая строка представляет собой расчет дозы на территории ВУРСа: внутреннее облучение (левая часть) и внешнее облучение (правая часть). Описание параметров уравнения (1) приведено ниже: $D_{o,Y,i}$ – поглощенная доза (Гр) в органе o человека i , накопленная к календарному году Y ; Y – конечная временная точка расчета доз для конкретного человека (может меняться в интервале 1950–2015 в соответствии с индивидуальными данными); y – год радиационного воздействия (внешнего облучения или поступления радионуклидов); минимальное значение y равно $\text{MAX}\{1950, b_i, \text{год приезда в пункты, расположенные на реке Тече или на территории ВУРСа после начала загрязнения}\}$;

численность когорты составляла 29730 человек [3]. Половозрастная структура КРТ показана в табл. 1.

Таблица 1
Половозрастная структура КРТ

Характеристика	Доля от всей когорты, %
Мужчины	42
Женщины	58
Возраст на 01.01.1950 г.	
До 1 года	3
1–9 лет	16
10–19 лет	24
20–39 лет	30
40–59 лет	18
60 лет и старше	9

Как видно из табл. 1, из всех членов когорты 58 % составляли женщины. Возраст на начало облучения в 1950-х гг. варьировал от нуля до 78 лет (среднее значение равнялось 25 годам). В настоящее время возраст самых молодых членов когорты превышает 68 лет. Известно, что к началу 2017 г. более 65 % членов КРТ умерли от разных причин, 22 % были потеряны из-под наблюдения в результате миграции за пределы Уральского региона.

В 1953–1961 гг. жители НП, расположенных в верхнем течении реки (и частично в среднем ее течении) были переселены на незагрязненные территории в пределах тех же административных районов. Однако в 1957 г. 5280 членов КРТ подверглись дополнительному облучению в результате образования ВУРСа.

Метод, используемый в дозиметрической системе TRDS-2016D для расчета доз облучения, полученных в результате сбросов в реку Течу и выпадений на ВУРСе, может быть записан в виде одного базового уравнения:

$\tau_i = y - b_i$ – возраст человека i в году y , где b_i – год рождения человека i ;
 P – конечная временная точка внешнего облучения или поступления радионуклидов для конкретного человека (может меняться в интервале 1950– Y , $P \leq Y$);
 L – идентификатор населенного пункта;
 $M_{y,L,i}$ – доля времени в году y , прожитая человеком i в пункте L ;
 r – идентификатор радионуклида (⁸⁹Sr, ⁹⁰Sr, ⁹⁵Zr, ⁹⁵Nb, ¹⁰³Ru, ¹⁰⁶Ru, ¹³⁷Cs, ¹⁴¹Ce, ¹⁴⁴Ce);
 $I_{y,r,L}$ – поступление (Бк) радионуклида r в году y в пункте L (функция возраста);
 $DF_{r,o,Y-y}$ – дозовый коэффициент (Гр/Бк) для дозы, накопленной в органе o за период времени $Y-y$ после единичного поступления радионуклида r (функция возраста);

A_o – коэффициент перехода от поглощенной дозы в воздухе к поглощенной дозе в органе o (функция возраста);

$D_{Riv,L,y}$ – поглощенная доза в воздухе у уреза воды в пункте L в календарном году y ;

$R_{out/Riv,L}$ – отношение мощности дозы в воздухе на территории НП к мощности дозы в воздухе у уреза воды в пункте L ;

$R_{in/out}$ – отношение мощности дозы в воздухе внутри жилых помещений к мощности дозы вне помещений;

T_1 – доля времени, проводимого на берегу реки (функция возраста);

T_2 – доля времени, проводимого на территории НП (функция возраста);

T_3 – доля времени, проводимого внутри помещений (функция возраста);

$G_{Sr,L}$ – начальная плотность загрязнения почвы ^{90}Sr (Бк/м²) в пункте L на ВУРСе;

$E_{r,y}$ – поступление радионуклида r при единичной плотности загрязнения почвы ^{90}Sr в календарном году y на территории ВУРСа (функция возраста);

$D_{Sr,y}$ – поглощенная доза в воздухе (Гр) в календарном году y при единичной плотности загрязнения почвы ^{90}Sr (Бк/м²) в результате образования ВУРСа.

Функция поступления радионуклидов $I_{y,r,L}$ – комплексная, зависящая от времени функция, детально описанная в работах [12, 16]. Среднее поступление радионуклида r человеку возраста τ в году y в населенном пункте L , рассчитывается с использованием выражения:

$$I_{y,r,L}(\tau) = I_{y,R}^{Sr90} \times \alpha_{\tau,R}^{Sr90} \times f_L^{Sr90} \times R_{y,r/Sr}^L \quad (2)$$

где:

$I_{y,R}^{Sr90}$ – поступление ^{90}Sr взрослым жителям реперного НП в календарном году y ;

$\alpha_{\tau,R}^{Sr90}$ – отношение поступления ^{90}Sr детям возраста τ к поступлению взрослым жителям реперного НП;

f_L^{Sr90} – отношение поступления ^{90}Sr в пункте L к поступлению ^{90}Sr в реперном НП;

$R_{y,r/Sr}^L$ – отношение поступления радионуклида r к поступлению ^{90}Sr в пункте L в году y .

Дозиметрическая система TRDS представляет собой модульный процессор системных баз данных. Базы данных TRDS-2016D включают информацию о динамике поступления радионуклидов и мощностях доз в воздухе для 41 НП, расположенных по реке Тече (от места сбросов и до устья реки), и 83 НП, расположенных на территории ВУРСа (с исходной плотностью загрязнения почвы ^{90}Sr в диапазоне от 3,7 до 17800 кБк/м²).

Реконструкция средних по НП функций поступления и поглощенных доз в воздухе, используемых в TRDS-2016D, были описаны ранее [12, 14, 16–18]. Учитываются поступления следующих радионуклидов: ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{95}Zr , ^{95}Nb , ^{103}Ru , ^{106}Ru , ^{137}Cs , ^{144}Ce , ^{141}Ce ; для каждого радионуклида имеется таблица возрастных дозовых коэффициентов, представляющих собой

поглощенные дозы в органах на единицу поступления. В список органов для расчета доз включены: пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, ректосигмовидный отдел кишечника, легкие, молочные железы, красный костный мозг, щитовидная железа, мочевой пузырь, печень, селезенка, почки, надпочечники, тимус, матка, яички, яичники, головной мозг, мышцы и кожа.

Входные данные на каждого члена когорты должны включать идентификационный код, год рождения, пол, полную историю проживания на территории наблюдения и год выхода из-под наблюдения (в результате смерти, миграции, или окончания периода наблюдения за когортой).

Программа TRDS-2016D предоставляет пользователю ряд опций для выдачи результатов. Первый вариант представляет собой расчет доз для всех членов КРТ по общему алгоритму с использованием средних по НП параметров, имеющихся в системных базах данных. Комбинируя средние по НП данные для каждого календарного периода с историей проживания и возрастом конкретного человека, система продуцирует индивидуальный сценарий внешнего облучения и индивидуальные поступления радионуклидов, а затем рассчитывает соответствующие им дозы внешнего и внутреннего облучения.

В случаях, когда имеются дополнительные данные по условиям облучения на реке Тече, система позволяет оценить индивидуальные дозы с большей точностью.

Уточненные оценки доз внутреннего облучения на реке Тече могут быть получены с привлечением дополнительных данных по индивидуальным измерениям содержания ^{90}Sr в организме. Вариации содержания в ^{90}Sr внутри возрастных групп одного и того же НП определялись источниками питьевой воды (река и/или колодцы). Поэтому функции поступления для лиц с результатами измерений содержания радионуклидов в организме могут быть скорректированы с использованием т.н. «индивидуального/модельного отношения» (individual-to-model ratio, *IMR*). По определению, *IMR* равняется среднему отношению индивидуальных измерений к модельным значениям, рассчитанным по биokinетической модели [13] и реперной функцией поступления [12]. Помимо этого, предполагая, что люди, проживавшие в одном хозяйстве, имели одни и те же источники питьевой воды, можно приписать им «специфичный хозяйству коэффициент» (household-specific-relationship, *HSR*), который определяется как среднее значение *IMR* для измеренных членов хозяйства [19]. Этот коэффициент может использоваться для уточнения доз у людей, у которых не были проведены индивидуальные измерения, но они имели «измеренных» родственников, проживавших вместе с ними в период поступления. Значения *IMR/HSR* были рассчитаны для 10900 членов КРТ, у которых имелись индивидуальные данные, и были занесены в соответствующую базу данных TRDS-2016D.

Уточненные оценки индивидуальных доз внешнего облучения для жителей верховьев реки Течи могут быть получены с привлечением дополнительных

Таблица 2

Примеры исходных данных для шести членов КРТ (результаты расчета доз показаны на рис. 1)

Номер человека (случая)	Год рождения	Пол	Места и сроки проживания в НП, расположенных на загрязненных территориях		Выход из-под наблюдения	Дополнительные данные для расчета дозы на реке Тече	
			Река Теча (расстояние от места сброса)	ВУРС (плотность загрязнения ⁹⁰ Sr)		IMR ¹	R _{house/riv} ²
1	1941	Ж	Метлино (7 км): 1941–1956	Не проживала	2018, жива	1,60	0,05
2	1935	М	Метлино (7 км): 1945–октябрь 1956	ОНИС (56 кБк/м ²): ноябрь 1956–1960	2010, умер	1,97	0,02
3	1917	М	Старое Асаново (33 км): 1949–1951	Бердяниш (17,8 МБк/м ²): 1951–октябрь 1957	1990, умер	–	–
4	1939	Ж	Муслимово (78 км): 1939–март 2011	Не проживала	2018, жива	2,30	–
5	1926	Ж	Русская Теча (138 км): 1926–1990	Не проживала	2011, умерла	0,08	–
6	1949	М	Затеченское (237 км): ноябрь 1952–май 1968	Не проживал	2017, жив	–	–

Примечания: ¹ – Значения IMR больше единицы (как в случаях 1, 2 и 4) означают, что эти люди использовали загрязненную речную воду для питья и имели более высокие поступления радионуклидов по сравнению с реперными значениями; низкие значения IMR, как в случае 5, означают, что этот человек использовал воду из колодца и имел низкое поступление радионуклидов по сравнению с реперными значениями; ² – Более высокое значение R_{house/riv} в случае 1 относительно случая 2 (оба проживали в одном НП) означает, что первое хозяйство располагалось ближе к загрязненной береговой полосе, и мощность дозы в воздухе в месте расположения хозяйства 1 была выше по сравнению с хозяйством 2

данных о расположении их домов относительно загрязненной береговой полосы (близко или далеко от уреза воды). Мощности дозы в воздухе на территории каждого НП существенно снижались с расстоянием от уреза воды. Если расстояние от хозяйства, в котором проживал человек, до берега реки было неизвестно, предполагалось, что этот человек мог проживать в любом доме в границах НП. В этом случае параметр R_{out./Riv, L} в уравнении (1) определяется как среднее для всего НП и может иметь большую неопределенность. Если имелась информация о месте расположения конкретного хозяйства, в котором человек жил в период облучения, то средний по НП параметр R_{out./Riv, L} может быть заменен более точным R_{house/riv, L}. Такие отношения «индивидуальное хозяйство/берег реки» были рассчитаны для 2014 жителей верховьев реки Течи с

известными местами расположения их хозяйств, и занесены в соответствующую базу данных TRDS-2016D.

Результаты и обсуждение

Входные данные по историям проживания и датам жизненного статуса для членов КРТ были извлечены из базы данных УНПЦ РМ в марте 2017 г. Информация по местам и срокам проживания для 29647 членов КРТ отвечала критериям полноты и качества исходных данных, необходимых для расчета доз. Шесть примеров таких исходных данных показаны в табл. 2.

Как видно из табл. 2, первые два субъекта проживали в течение всего периода сбросов в селе Метлино (ближайший от места сброса НП, который был снесен в 1956 г.). Один из них (случай 2) получил дополнительное облучение в 1957–1960 гг. на территории

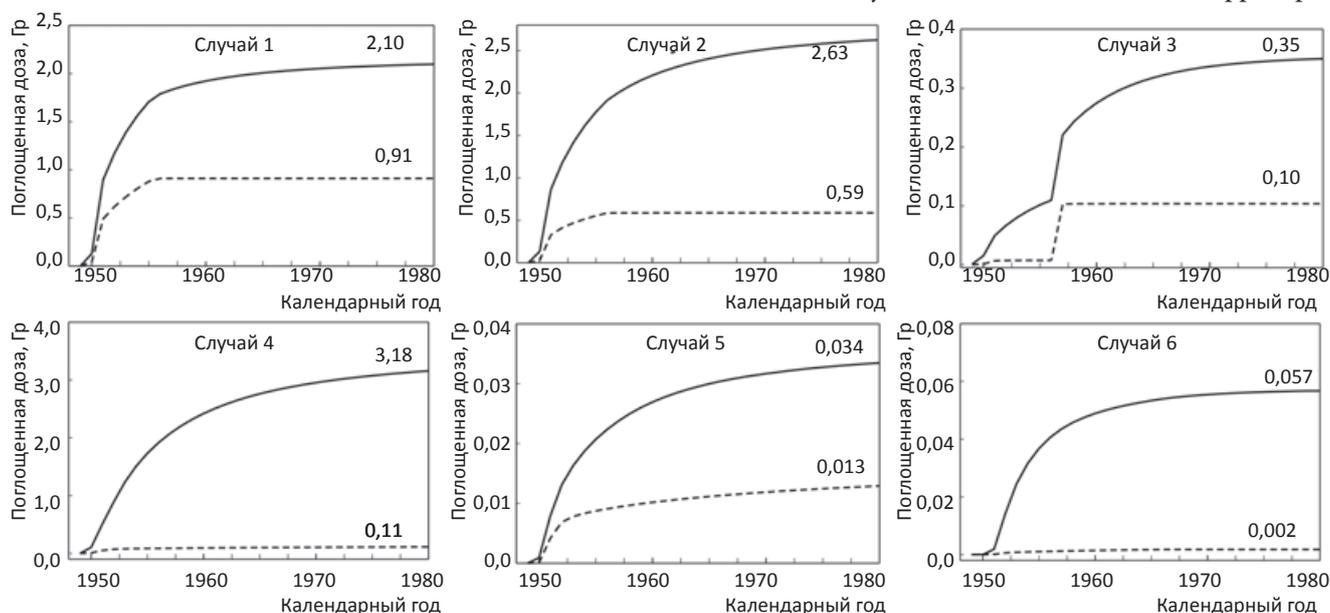


Рис. 1. Примеры накоплений индивидуальных доз в ККМ (сплошная линия) и мышцах (пунктирная линия) для случаев из табл. 2. Суммарная индивидуальная доза (Гр) на год выхода из-под наблюдения показана над каждой кривой накопления

ВУРСа с низкой плотностью загрязнения почвы ^{90}Sr . Третий человек (случай 3) в 1951 г. переехал с реки Течи в село Бердяниш, где в сентябре 1957 г. подвергся дополнительному облучению и был эвакуирован в течение двух недель после аварии. Субъекты 4 и 5 с рождения постоянно проживали в среднем течении реки на протяжении всего периода сбросов. Шестой человек из табл. 2 приехал на Течу уже после окончания основных сбросов и жил в НП, расположенном в нижнем течении реки (далеко от места сброса). Как видно из табл. 2, индивидуальные поступления в случаях 1, 2, 4 и 5 могут быть скорректированы с использованием *IMR* (в соответствии с измерениями содержания ^{90}Sr в организме). Сценарии внешнего облучения для случаев 1 и 2 могут быть уточнены в соответствии с данными о расположении хозяйств относительно реки.

Накопление индивидуальных доз в красном костном мозге (ККМ) и мышцах (как образце внескелетных тканей) для рассматриваемых случаев показано на рис. 1.

Как видно из рис. 1, во всех случаях доза на ККМ превышала дозу, поглощенную в мышцах. Большая часть дозы во внескелетных тканях была накоплена до 1970 г. в результате внешнего облучения и поступления ^{137}Cs . Индивидуальные дозы на мышцы варьировали от 2 мГр для случая 6 («позднее прибытие» на территорию низовьев реки) до 910 мГр для случая 1 (проживание близко к месту сброса в течение всего периода сбросов). Облучение ККМ стронцием-90, инкорпорированным в костях, продолжалось более длительный период. Индивидуальные дозы на ККМ варьировали от 34 мГр для случая 5 (район среднего течения реки Течи, использование воды из подземных источников) до 3,18 Гр для случая 4 (район среднего течения реки Течи, использование речной воды для питья). Эффект дополнительного облучения на ВУРСе заметен только для случая 3, когда человек после кратковременного проживания на реке мигрировал в НП, сильно загрязненный в результате аварии 1957 г. (после аварии его доза на ККМ увеличилась в два раза).

В среднем, суммарные дозы на ККМ для взрослых постоянных жителей составляли около 1 Гр в верховьях реки Течи, около 0,5 Гр в районе среднего течения реки и около 0,3 Гр в низовьях реки. Типичная структура суммарной дозы на ККМ для разных районов реки Течи представлена в табл. 3. Из таблицы видно, что главным дозообразующим радионуклидом в НП вдоль всей реки был ^{90}Sr , чей вклад в суммарную дозу составил 61–94 %. Вклад ^{89}Sr составил 2,5–3,2 % и существенно не менялся с расстоянием от места сброса.

Как следует из табл. 3, вклады внешнего облучения и внутреннего облучения от ^{137}Cs были максимальными в верховьях реки Течи (24 и 12 % соответственно) и существенно снижались с расстоянием (до 0,6 % и 1,9 % в НП в низовьях реки Течи). Изменение вкладов ^{90}Sr и ^{137}Cs с расстоянием объясняется четырехкратным превышением скорости адсорбции ^{137}Cs донными и пойменными почвами по сравнению со ^{90}Sr , в результате чего отношение $^{137}\text{Cs}/^{90}\text{Sr}$ в речной воде снижалось по течению реки [2].

Таблица 3

Вклад разных источников в суммарную дозу облучения на ККМ для взрослых постоянных жителей прибрежных сел реки Течи

Район реки Течи, расстояние от места сброса	Вклад в суммарную дозу, %			
	Внутреннее облучение ¹			Внешнее облучение
	^{90}Sr	^{89}Sr	^{137}Cs	
Верхнее течение, 7–75 км	61	2,5	12	24
Среднее течение, 78–148 км	90	3,2	4,3	1,8
Нижнее течение, 155–237 км	94	3,2	1,9	0,6

Примечание: ¹ – Остальные радионуклиды, кроме ^{90}Sr , ^{89}Sr и ^{137}Cs , внесли суммарный вклад менее 1 %

Согласно данным из историй проживания, 5280 членов КРТ получили дополнительные дозы облучения на территории ВУРСа. Однако в большинстве случаев прибавка к дозе, уже полученной на реке Тече, была незначительна и в среднем составила 2,8 мГр для ККМ и 0,6 мГр для желудка.

Распределение вкладов внешнего и внутреннего облучения в поглощенную дозу на желудок и легкие для членов КРТ иллюстрирует рис. 2. Основными источниками облучения этих органов было внешнее γ -облучение и поступление ^{137}Cs . Из рисунка видно, что медианные дозы внешнего облучения в когорте ниже, чем дозы внутреннего облучения для обоих рассматриваемых органов. Тем не менее, для 10 % членов когорты с самыми высокими дозами (40 мГр и выше) вклад внешнего облучения становится преобладающим (рис. 2). Это приводит к некоторому превышению среднего по когорте значения дозы внешнего облучения над дозой внутреннего облучения, а именно: 30 против 29 мГр для желудка и 31 против 19 мГр для легких. Распределения индивидуальных доз в КРТ не подчинялись теоретическим законам (например, логнормальному). Это можно объяснить гетерогенностью когорты. Формирование доз определялось небольшим числом ведущих факторов, значения которых были специфичны для каждого НП. Численность населения НП в 1950 г. варьировала от 75 до 4100 человек. Поэтому КРТ следует рассматривать как совокупность нескольких разных по численности групп людей с разными условиями облучения.

Необходимо отметить, что члены КРТ, помимо облучения на реке Тече и на ВУРСе, подверглись воздействию радиоактивного йода из газо-аэрозольных выбросов ПО «Маяк» [15]. Индивидуальные дозы на щитовидную железу (ЩЖ) для членов КРТ, полученные от загрязнения реки Течи и выпадений на ВУРСе, были рассчитаны с использованием программы TRDS-2016D. В дополнение к этому, для членов КРТ, проживавших на расстояниях до 240 км от ПО «Маяк», были рассчитаны индивидуальные дозы от поступления ^{131}I из атмосферных выбросов 1948–1972 гг. [15]. Сравнение результатов показало, что вклад ^{131}I в суммарную дозу на ЩЖ составил 75–99 %. Самые высокие дозы на ЩЖ были получены людьми, которые роди-

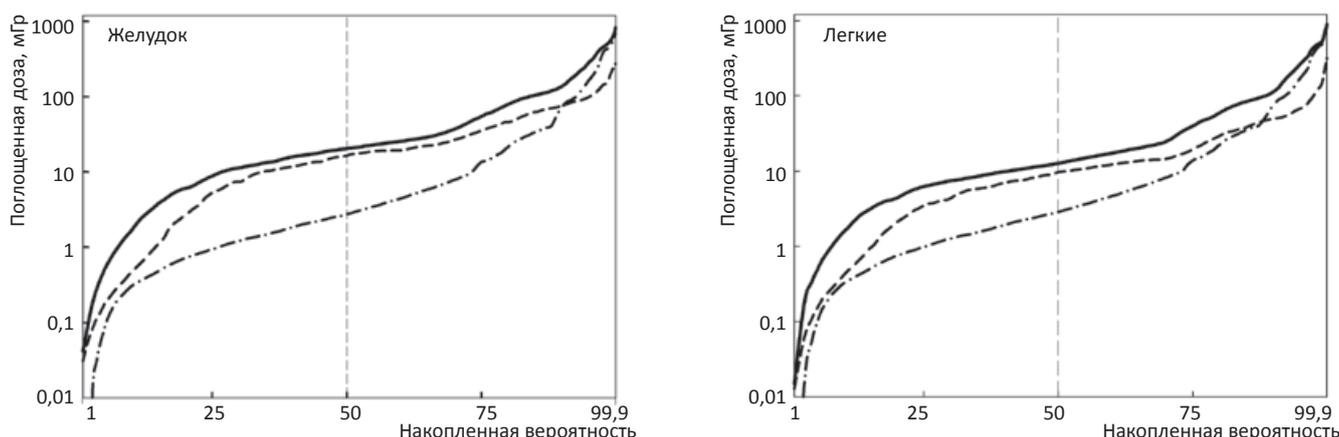


Рис. 2. Распределения индивидуальных доз внутреннего (пунктирная линия), внешнего (штрих-пунктирная линия) и суммарного (сплошная линия) облучения желудка и легких у членов КРТ

лись в 1940-е годы, и проживали в верховьях реки Течи на близких расстояниях от ПО «Маяк» [15].

На рис. 3 показаны распределения суммарных индивидуальных доз, поглощенных в различных органах и тканях, для членов КРТ. Из рисунка видно, что распределение доз по организму человека было неравномерным. Наибольшему облучению подверглись ККМ и ЩЖ (средние дозы составляли 350 мГр и 200 мГр соответственно). Для стенок толстой кишки и ректосигмовидного отдела ободочной кишки средние дозы равнялись 80 и 100 мГр. Для большинства внескелетных тканей средняя доза составляла 50–60 мГр. Медианные дозы во всех случаях были существенно ниже средних значений, что говорит о том, что распределения индивидуальных доз положительно асимметричны.

Значения индивидуальных доз в КРТ варьируют в широком диапазоне. Около 10 % членов когорты получили дозы менее 2 мГр на внескелетные ткани, менее 10 мГр на ЩЖ и менее 60 мГр на ККМ (рис. 3). Как правило, эти люди приехали на реку Течу после прекращения сбросов и жили в низовьях реки. В то же время, другие 10 % КРТ получили дозы, превышающие 100 мГр на большинство внескелетных тканей; 200 мГр на стенки кишечника; 400 мГр на ЩЖ и около 900 мГр на ККМ (рис. 3). Максимальные дозы (около 1 Гр на большинство внескелетных тканей, около 2 Гр на стенки кишечника и свыше 7 Гр на ЩЖ и ККМ) были у людей, которые в детском и юношеском возрасте проживали в верховьях реки, а также которые имели высокое содержание радионуклидов в организме и проживали близко к загрязненной пойме.

Для оценки дозовой зависимости риска лейкозов и солидных раков в КРТ ранее использовалась дозиметрическая система TRDS-2009D, разработанная в 2009 г. [3–6]. После 2009 г. базы данных TRDS были существенно обновлены. На основании результатов многочисленных измерений содержания долгоживущего ⁹⁰Sr у жителей реки Течи были уточнены функции поступления этого радионуклида [12]. Чтобы связать поступившее количество ⁹⁰Sr с его содержанием в организме, была разработана биокинетическая модель, параметры которой позволяют учитывать возраст и пол человека [13].

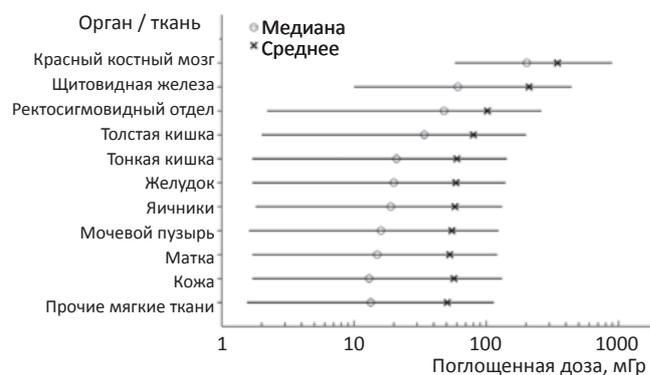


Рис. 3. Распределения индивидуальных доз в различных органах и тканях членов КРТ: левая граница интервалов соответствует 10-й перцентили, а правая граница – 90-й перцентили распределений; кружками показаны медианы, а крестики соответствуют средним по когорте значениям поглощенных доз

Анализ архивных материалов по хранению и переработке жидких радиоактивных отходов на ПО «Маяк» позволил существенно уточнить динамику сбросов в реку Течу [1]. Верифицированные значения параметров источника сбросов были использованы для моделирования транспорта радионуклидов в реке и их депонирования в пойменных почвах [2]. Результаты моделирования позволили уточнить поступления короткоживущих радионуклидов, а также верифицировать поступление ¹³⁷Cs [16]. Также были получены новые оценки динамики γ -излучения по берегам реки путем моделирования воздушной кермы над загрязненной радионуклидами поймой [20]. Расчетные оценки интегральной кермы были подтверждены результатами люминесцентных измерений накопленных доз в кирпичах старых зданий, расположенных на берегах реки Течи [21]. Расчетные значения доз внешнего облучения жителей верхнего течения реки Течи были валидированы результатами измерений поглощенной дозы в эмали зубов методом электронного парамагнитного резонанса и оценками частоты транслокаций в лимфоцитах периферической крови методом флуоресцентной *in situ* гибридизации [17, 22].

Сравнение результатов новых расчетов с предыдущими оценками показало, что индивидуальные дозы, полученные по TRDS-2016D, коррелируют с оценками

по TRDS-2009D ($R = 0,95$), но в среднем на 18 % ниже для ККМ и примерно на 30 % выше для внескелетных тканей. Причиной этого являются уточнения концентраций радионуклидов в воде и пойме реки Течи, полученные на основе более детальных данных по сбросам с использованием усовершенствованной модели транспорта радионуклидов. На оценки доз внешнего облучения также повлиял впервые учтенный в расчетах фактор расположения хозяйства относительно реки.

Оценкам индивидуальных доз, полученных с использованием дозиметрических систем, основанных на реконструкции радиоактивного загрязнения окружающей среды (таким как TRDS), присуща значительная неопределенность. В настоящем исследовании для расчета доз была использована детерминированная версия системы TRDS-2016D, которая позволяет получать точечные оценки. Параллельно разрабатывалась стохастическая версия TRDS-2016MC, в которую заложено предположение о том, что параметры расчета доз являются случайными величинами. Стохастическая система TRDS-2009MC, описанная в статье [11], базируется на таких же методологических принципах. В системе используется двумерный метод Монте-Карло, который позволяет разделить общие неопределенности (связанные, например, с общими для группы людей источниками облучения) и индивидуальные неопределенности (связанные с параметрами для отдельного человека). Стохастическая версия выполняет многократный расчет годовых поглощенных доз для каждого человека и позволяет получить на выходе набор возможных значений индивидуальной дозы и его статистические характеристики (среднее, стандартное отклонение, проценти и др.). В стохастической версии TRDS используются те же самые базовые уравнения и входные данные, что и в детерминированной версии, но программируются они независимо друг от друга.

Заключение

Оценки индивидуальных доз для членов КРТ были получены с использованием дозиметрической системы TRDS-2016D. Дозы внешнего и внутреннего облучения различных органов и тканей были рассчитаны на основе историй проживания людей на реке Тече и ВУРСе, с привлечением результатов индивидуальных измерений содержания радионуклидов в организме и данных о расположении индивидуальных хозяйств относительно загрязненной поймы. Поступление стронция-90 с водой реки Течи привело к преимущественному облучению красного костного мозга (средняя доза 350 мГр), а поступление йода-131 из атмосферных выбросов ПО «Маяк» обусловило повышенные уровни облучения щитовидной железы (средняя доза 210 мГр). Максимумы индивидуальных доз для этих двух органов превышали 7 Гр. Для остальных органов средняя по когорте доза не превышала 100 мГр, а максимальные уровни были около 1 Гр. Анализ дозовых зависимостей заболеваемости солидными опухолями и лейкозами в КРТ позволит верифицировать риск отдаленных эффектов при хроническом облучении с низкой мощностью дозы, что может быть использовано для целей радиационной защиты.

Разработка дозиметрической системы TRDS выполнялась при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России и Департамента энергетики США в рамках Российско-американского Соглашения по исследованию радиационных воздействий.

Для цитирования: Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А., Бугров Н.Г., Крестинина Л.Ю., Аклейев А.В. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 46–53.

DOI: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475

Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River

**M.O. Degteva¹, B.A. Napier², E.I. Tolstykh¹, E.A. Shishkina^{1,3}, N.G. Bougrov¹,
L.Yu. Krestinina¹, A.V. Akleyev^{1,3}**

1. Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia. E-mail: marina@urcrm.ru;
2. Battelle Pacific Northwest National Laboratory, Richland, USA;
3. Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

M.O. Degteva – Head of Lab., PhD Tech.; B.A. Napier – Leading Researcher, UNSCEAR Member;
E.I. Tolstykh – Leading Researcher, Dr. Sci. Biol.; E.A. Shishkina – Senior Researcher, Senior Lecturer, PhD Biol.;
N.G. Bougrov – Senior Researcher, PhD Tech.; L.Yu. Krestinina – Head of Lab., PhD Med.;
A.V. Akleyev – Director, Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof., UNSCEAR Member

Abstract

Purpose: Descriptive analysis of the distributions of organ/tissue doses for individuals exposed to radiation as a result of liquid waste releases into the Techa River by the Mayak Production Association (PA) in 1949–1956.

Material and methods: The dosimetry system TRDS-2016D has been used to compute individual doses of external and internal exposures. TRDS-2016D databases include information on radionuclide intakes and dose rates in air for settlements located in the contaminated areas of the Techa River and the East Ural Radioactive Trace (EURT). Combining these village-average data with the residence history and age of a particular person, the system produces an individual scenario of external exposure and individual radionuclide intakes and then calculates corresponding external and internal doses from the Techa River and EURT. Available

^{90}Sr body-burden measurements and available information on individual household locations relative to the contaminated river have been used for refinement of individual dose estimates.

Results: Individual doses have been calculated for 29,647 persons included in the Techa River Cohort (TRC). According to residence history data, 5,280 members of the TRC were additionally exposed due to residency in the EURT villages. The cohort-average dose for the majority of extra-skeletal tissues does not exceed 100 mGy, while for the red bone marrow (RBM) it is equal to 350 mGy. In addition to the doses from the Techa River and EURT, individual thyroid doses for TRC members exposed to the Mayak PA atmospheric ^{131}I releases have been calculated in a separate computer program. The cohort-average thyroid dose is 210 mGy. Maximum doses (about 1 Gy to the majority of extra-skeletal tissues and over 7 Gy to the thyroid and RBM) are observed for the persons who lived in their childhood and adolescence in the upper Techa region at close distance to the Mayak PA.

Conclusion: The TRC members were exposed to chronic radiation over a wide range of doses, but at low-to-moderate-dose rates. Estimates of absorbed doses can be used to analyze the dose dependences of the incidence of solid cancers and leukemias. This can make it possible to verify risk coefficients of low-dose-rate effects of ionizing radiation which can be used for radiation protection purposes.

Key words: dose reconstruction, Mayak Production Association, Techa river, East Urals Radioactive Trace, Strontium-90, Cesium-137, Iodine-131

Article received: 21.11.2018. Accepted for publication: 19.04.2019

REFERENCES

- Degteva MO, Shagina NB, Vorobiova MI, Shishkina EA, Tolstykh EI, Akleyev AV. Contemporary understanding of radioactive contamination of the Techa River in 1949–1956. *Radiation Biology. Radioecology*. 2016;56(5):523-34. DOI: 10.7868/S0869803116050039. (Russian).
- Shagina NB, Vorobiova MI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shishkina EA, Anspaugh LR, Napier BA. Reconstruction of the contamination of the Techa River in 1949-1951 as a result of releases from the “MAYAK” Production Association. *Radiat Environ Biophys*. 2012;51:349-66. DOI: 10.1007/s00411-012-0414-0.
- Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Akleyev AV (ed). Chelyabinsk: Kniga; 2016. 400 p. (Russian).
- Davis FG, Krestinina LYu, Preston D, Epifanova S, Degteva M, Akleyev AV. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956–2007. *Radiat Res*. 2015;184:56-65. DOI: 10.1667/RR14023.1.
- Krestinina LYu, Davis FG, Schonfeld S, Preston DL, Degteva M, Epifanova S, Akleyev AV. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *Brit J Cancer*. 2013;109:2886-93. DOI:10.1038/bjc.2013.614.
- Schonfeld SJ, Krestinina LYu, Epifanova SB, Degteva MO, Akleyev AV, Preston DL. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007). *Radiat Res*. 2013;179(2):183-9. DOI: 10.1667/RR2932.1.
- Preston DL, Sokolnikov ME, Krestinina LYu, Stram DO. Estimates of radiation effects on cancer risks in the Mayak worker, Techa River and atomic bomb survivor studies. *Radiat Prot Dosim*. 2017;173(1):26-31. DOI: 10.1093/rpd/ncw316.
- Ruhm W, Woloschak GE, Shore RE, Azizova TV, Grosche B, Niwa O, et al. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. *Radiat Environ Biophys*. 2015;54(4):379-401. DOI: 10.1007/s00411-015-0613-6.
- Degteva MO, Tolstykh EI, Vorobiova MI, Shagina NB, Shishkina EA, Bougrov NG, et al. Techa River Dosimetry System: Current status and future. *Radiation Safety Issues*. 2006;(1):66-80. (Russian).
- Napier BA, Degteva MO, Shagina NB, Anspaugh LR. Uncertainty analysis for the Techa River Dosimetry System. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2013;58(1):5-28. (Russian and English).
- Degteva MO, Tolstykh EI, Suslova KG, Romanov SA, Akleyev AV. Analysis of the results of long-lived radionuclide body burden monitoring in residents of the Urals region. *Radiation Hygiene*. 2018;11(3):30-9. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-3-30-39. (Russian).
- Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Shishkina EA, Krivoschapov VA, et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: Strontium-90. *Health Phys*. 2011;101(1):28-47. DOI: 10.1097/HP.0b013e318206d0ff.
- Shagina NB, Tolstykh EI, Degteva MO, Anspaugh LR, Napier BA. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans. *J Radiol Prot*. 2015;35(1):87-127. DOI: 10.1088/0952-4746/35/1/87.
- Tolstykh EI, Peremyslova LM, Degteva MO, Napier BA. Reconstruction of radionuclide intakes for the residents of East Urals Radioactive Trace (1957-2011). *Radiat Environ Biophys*. 2017;56(1):27-45. DOI: 10.1007/s00411-016-0677-y.
- Napier BA, Eslinger PW, Tolstykh EI, Vorobiova MI, Tokareva EE, Akhramenko BN, et al. Calculations of individual doses for Techa River Cohort members exposed to atmospheric radioiodine from Mayak releases. *J Environ Radioact*. 2017;178-179:156-67. DOI: 10.1016/j.jenvrad.2017.08.013.
- Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: ^{137}Cs . *Health Phys*. 2013;104(5):481-98. DOI: 10.1097/HP.0b013e318285bb7a.
- Degteva MO, Shagina NB, Shishkina EA, Vozilova AV, Volchkova AY, Vorobiova MI, et al. Analysis of EPR and FISH studies of radiation doses in persons who lived in the upper reaches of the Techa River. *Radiat Environ Biophys*. 2015;54:433-44. DOI: 10.1007/s00411-015-0611-8.
- Akleyev AV, Krestinina LYu, Degteva MO, Tolstykh EI. Consequences of the radiation accident at the Mayak production association in 1957. *J Radiol Prot*. 2017;37:R19-R42. DOI: 10.1088/1361-6498/aa7f8d.
- Degteva MO, Shagina NB, Tolstykh EI, Bougrov NG, Zalyapin VI, Anspaugh LR, Napier BA. An approach to reduction of uncertainties in internal doses reconstructed for the Techa River population. *Radiat Prot Dosim*. 2007;127:480-5. DOI: 10.1093/rpd/ncm410.
- Shishkina EA, Volchkova AY, Degteva MO, Napier BA. Evaluation of dose rates in the air at non-uniform vertical distribution of gamma-emitting radionuclides in different types of soil. *Radiation Safety Issues*. 2016;(3):43-52. (Russian).
- Hiller MM, Woda C, Bougrov NG, Degteva MO, Ivanov O, Ulanovsky A, Romanov S. External dose reconstruction for the former village of Metlino (Techa River, Russia) based on environmental surveys, luminescence measurements and radiation transport modelling. *Radiat Environ Biophys*. 2017;56(2):139-59. DOI: 10.1007/s00411-017-0688-3.
- Degteva MO, Shishkina EA, Tolstykh EI, Vozilova AV, Shagina NB, Volchkova AY, et al. Application of EPR and FISH methods to dose reconstruction for people exposed in the Techa River area. *Radiation Biology. Radioecology*. 2017;57:30-41. DOI: 10.7868/S0869803117010052. (Russian).

For citation: Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Bougrov NG, Krestinina LYu, Akleyev AV. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(3):46-53. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475

**А.Р. Туков¹, И.Л. Шафранский¹, А.Г. Цовьянов¹, А.П. Бирюков¹, И.В. Сидорин¹, О.Н. Прохорова¹,
В.Е. Журавлева¹, В.В. Уйба²**

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОГО РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С УЧЕТОМ ДОЗ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОБЛУЧЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС – РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: atukov40@mail.ru;
2. Федеральное медико-биологическое агентство ФМБА, Москва

А.Р. Туков – зав. лаб., к.м.н.; И.Л. Шафранский – с.н.с., к.м.н.; А.Г. Цовьянов – зав. лаб.;
А.П. Бирюков – зав. отд., д.м.н., проф.; И.В. Сидорин – с.н.с., к.ф.-м.н.; О.Н. Прохорова – с.н.с.;
В.Е. Журавлева – инженер; В.В. Уйба – руководитель ФМБА России, д.м.н., проф.

Реферат

Цель: Оценка избыточного относительного риска заболевания злокачественными новообразованиями (ЗНО) с учетом доз различных видов облучения работников атомной промышленности – участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Материал и методы: Проведен эпидемиологический эксперимент, в котором использованы персональные данные информационной базы Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС, дозы профессионального облучения, а также табличные данные о дозах природного облучения, представленные в отчетах о радиационной обстановке в населенных пунктах (ЕСКИД, ф. № 4-ДЮЗ).

В исследовании был применен метод когортного анализа накопленной заболеваемости ЗНО, реализованный на базе пуассоновской регрессии. Оценки избыточного относительного риска (ERR – Excess Relative Risk) на 1 Зв были рассчитаны по традиционной схеме с использованием модуля AMFIT пакета прикладных программ EPICURE.

Результаты: Показано, что оценки риска заболевания ЗНО у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, полученные с использованием доз разных видов облучения, имеют различные показатели риска в единицах ERR на 1 Зв: дозы облучения ЧАЭС – 0,13, дозы ЧАЭС + профессиональные – 1,13 и дозы ЧАЭС + профессиональные + природные – 0,56.

Выводы: Используя какую-либо часть общей дозы облучения человека для расчета риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний, мы будем получать некорректные результаты с неконтролируемой неопределенностью.

Для надежной оценки риска возникновения радиационно-обусловленных ЗНО необходима суммарная доза, полученная человеком от всех видов облучения, согласно требованиям директивных документов по радиационной безопасности.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, ликвидаторы, авария ЧАЭС, радиационный риск, дозы различных видов облучения, суммарная доза

Поступила: 12.09.2018. Принята к публикации: 23.04.2019

Введение

К настоящему времени накоплены значительные фактические статистические данные по оценке рисков возникновения радиационно-обусловленных заболеваний от внешнего облучения. Основным материалом в этой области исследований являются результаты наблюдений за пострадавшими при атомной бомбардировке городов Хиросимы и Нагасаки, которые подверглись острому гамма-нейтронному облучению [1]. Однако и японские исследователи считают, что использование для расчета риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний в эпидемиологических исследованиях доз только от атомной бомбардировки не достаточно. Авторы измеряли дозы от диагностических радиологических исследований для оценки радиационных рисков выживших при атомной бомбардировке в Хиросиме и Нагасаки, и они пришли к выводу, что воздействие А-бомбы нельзя надежно оценить, если медицинские дозы рентгеновских обследований не будут включены в долгосрочные оценки [2].

Существенный вклад в эту же область исследования был внесен наблюдениями за когортой ликвидаторов, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. За годы, прошедшие с момента аварии на ЧАЭС, получено большое количество данных о заболеваемости и смертности среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [3–5]. К сожалению, при-

веденные результаты исследований были получены при использовании только дозы внешнего аварийного облучения при ликвидации аварии на ЧАЭС без учета доз от других видов облучения.

Тем не менее, за прошедшие 30 лет после аварии никем из исследователей не была предпринята попытка оценки рисков заболеваемости с использованием помимо доз внешнего облучения, полученных при аварии на ЧАЭС, а также в процессе профессиональной деятельности, доз медицинского и природного облучения. Поэтому актуальными будут работы по оценке радиационного риска, выполненные с применением для его расчета доз от различных видов облучения.

Материал и методы

С 1987 г. в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России функционирует Отраслевой регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ОРЧ) – работников атомной промышленности. В нем хранятся данные о здоровье этих ликвидаторов, дозах внешнего облучения, полученных во время работы по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

По просьбе ФМБА России, концерн «Росэнергоатом» предоставил ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России данные о дозах профессионального облучения работников 10 АЭС, состоящих на индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК), участвовавших в

ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В разработку включены данные о дозах профессионального облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, которые являются работниками Балаковской, Белоярской, Билибинской, Калининской, Кольской, Курской, Ленинградской, Нововоронежской, Ростовской и Смоленской АЭС.

Кроме того, данные о профессиональных дозах были получены от учреждений здравоохранения ФМБА России на работников некоторых предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом».

Профессиональное облучение имели примерно четверть лиц чернобыльской когорты. Информация о дозах профессионального внешнего облучения на данный момент удалось собрать только для 1300 ликвидаторов.

Дозы профессионального облучения были собраны по годам работы с радиоактивными веществами (РВ) и источниками ионизирующего излучения (ИИИ) на АЭС, предприятиях, организациях Госкорпорации «Росатом» от начала работы по 2013 г.

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.

Коллективная доза внешнего облучения, полученная ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне, составила 700129,0 мЗв, что составляет 31,1 % от суммарной коллективной дозы облучения. Коллективная доза внешнего облучения, полученная ликвидаторами в процессе своей профессиональной деятельности, составила 193320,7 мЗв – 9,1 %, природная доза – 1224011,8 мЗв – 57,8 %.

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

Таблица 1

Наличие данных о дозах внешнего облучения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Годы въезда	Кол-во ликвидаторов	Из них имеются данные по дозе		Среднее значение, мЗв
		Число лиц	%	
1986–1990	20678	13420	64	55,2
1986	12122	7537	62	68,5
1987	5530	3748	67	29,0
1988	1950	1426	73	23,7
1989	834	605	72	14,4
1990	242	104	64	12,7

Среди участников ликвидации последствий аварии мужчины составляют 84,7 %. Средний возраст ликвидаторов на 2015 г. составил у мужчин 62,0 ± 0,1 года. Исследование проведено на данных о мужчинах.

Дозы природного облучения получены в результате эпидемиологического эксперимента, заключающего в том, что эти дозы взяты из Единой системы индивидуальных доз облучения граждан (ЕСКИД), в которой

они находятся в табличной форме по территориям (27 территорий, дозы от 0,691 до 5,9 мЗв в год). Дозы природного облучения по территориям устойчивые по годам наблюдения. В эпидемиологическом эксперименте сделано допущение – территориальные дозы присвоены каждому ликвидатору последствий аварии на ЧАЭС, выехавшему в 30-км зону из конкретной территории [6].

В табл. 2 представлена информация о средних, минимальных и максимальных дозах внешнего облучения, полученных ликвидаторами в различных местах работы и территориях проживания.

Таблица 2

Распределение доз облучения в зависимости от места работы

Место получения дозы	Средняя доза, мЗв	Минимальная доза, мЗв	Максимальная доза, мЗв
ЧАЭС	55,2	0,1	1478,5
АЭС и другие предприятия ГК «Росатом»	188,8	0,1	1832,4
Природное облучение	171,0	15,7	484,8
Суммарная доза	249,9	18,9	2390,6

Структура представленных в статье материалов отвечает требованиям когортного анализа данных наблюдений за заболеваемостью лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, с целью оценки, в первую очередь, риска развития дополнительных ЗНО от воздействия внешнего гамма-облучения.

В анализ включены данные о ликвидаторах последствий аварии на ЧАЭС 1986–1990 гг., работавших в 30-км зоне. Аргумент такого выбора – максимальная возрастная однородность по дозовым группам этой когорты (средний возраст мужчин на дату въезда в 30-км зону – 36,0 лет).

Для расчета рисков возникновения радиационно-индуцированных заболеваний когорты ликвидаторов была распределена на следующие возрастные страты, начиная со времени первого посещения 30-км зоны: до 30 лет – 27,2 %; 30–39 лет – 42,7 %; 40–49 лет – 21,9 %; 50–59 лет – 7,8 %; 60 лет и старше – 0,5 %.

Данные были стратифицированы по дозе внешнего облучения (ДВО) и выделены две группы страт – возраст на момент первого посещения 30-км зоны ЧАЭС и возраст на момент заболевания. Дозы внешнего облучения (ЧАЭС и профессиональные) у контингента лиц, включенных в ОРЧ, были измерены инструментально. Границы страт определялись путем варьирования дозовых интервалов с целью получить страты, максимально близкие по числу человеко-лет наблюдений.

Изучение формирования доз ионизирующего излучения при различных сценариях облучения и совершенствование методик их расчета, а также оценки риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний представляют собой важную задачу. Наиболее актуальным является изучение влияния суммы отдельных компонент дозовых нагрузок на че-

ловека при проведении радиационно-эпидемиологического анализа.

На данном этапе работы проведена оценка риска развития ЗНО работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом», принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с учетом суммы доз, полученных при работе в 30-км зоне, а также доз, полученных при профессиональном и природном облучении.

Для оценок риска по группированным данным, объединенным в возрастные, дозовые и страты «возраст на момент первого посещения 30 км зоны ЧАЭС и на момент заболевания», был использован пакет прикладных статистических программ EPICURE (модуль AMFIT), широко применяемый в современной радиационно-эпидемиологической практике [7]. Программа AMFIT является признанным стандартом для проведения радиационно-эпидемиологических исследований. Оценки радиационного риска среди персонала предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом», участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, были выполнены с использованием этой программы. Модель избыточного относительного риска в общем виде представлена как:

$$\lambda_d = \lambda_0 \times (1 + \beta \times d), \quad (1)$$

где λ – показатель заболеваемости; β – избыточный относительный риск; d – доза внешнего облучения, стратифицированная по циклам исследования.

Функция правдоподобия строится, исходя из предположения, что числа случаев заболевания являются независимыми пуассоновскими случайными величинами. Функция правдоподобия в общем виде имеет следующий вид [7]:

$$L = \sum \{Y_i \times \ln(P_i \times \lambda_i) - P_i \times \lambda_i\}. \quad (2)$$

Для расчетов по программе AMFIT выполнена группировка данных в виде специальной таблицы и написан специальный командный файл (скрипт), содержащий выполняемые команды.

Отсутствие в настоящее время дозиметрических данных по медицинскому облучению персонала предприятий атомной промышленности России не позволяет провести такие исследования с хорошей статистической достоверностью. Тем не менее, представляется полезным, как предварительный этап, проведение таких исследований в рамках отдельного анализа риска заболевания радиационно-индуцированными болезнями персонала предприятий и организаций атомной промышленности с учетом данных по профессиональному, аварийному и природному облучению.

Результаты и обсуждение

В табл. 3 представлены данные расчета ERR/Зв для заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями, рассчитанные по AMFIT, для когорты ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период 1986–2015 гг. от различных видов облучения.

Таблица 3

Значения ERR/Sv заболеваний солидными ЗНО, рассчитанные по AMFIT, для когорты ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС 1986–2015 гг. от различных видов облучения

Дозы облучения	ERR на 1 Зв	Нижний уровень	Верхний уровень
ЧАЭС	0,13	0,99	1,19
ЧАЭС + профессиональные	1,13	0,13	2,12
ЧАЭС + профессиональные + природные	0,56	0,4	5,9

Оценки ERR на 1 Зв для ликвидаторов, полученные на основе данных о дозах от разных видов внешнего облучения, дают различные результаты, которые необходимо считать предварительными, и поэтому они не могут быть корректно использованы для нормирования с целью обеспечения радиационной безопасности, т.к. в суммарную дозу еще не входят дозы медицинского облучения, а персональная доза природного облучения получена из табличных данных.

По вопросу использования медицинских доз облучения при расчете радиационных рисков существует два мнения. Одни авторы считают, что результаты исследований медицинских последствий аварии на ЧАЭС позволяют оценить дозовые нагрузки при лучевой диагностике, как не критические, с позиций популяционной радиационной эпидемиологии [8].

Японские же авторы считают, что дозы медицинского облучения, в частности, от лучевой терапии членам когорты АНС, позволяют получить необходимую информацию для более точного анализа зависимости возникновения ЗНО от дозы радиационного облучения в этой популяции [9].

Заключение

В настоящее время особую актуальность в анализе риска приобретают суммарные дозы облучения, полученные работниками как при работе в 30-км зоне ЧАЭС, так и процессе своей основной работы, а также медицинские и природные дозы облучения. Впервые с использованием эпидемиологического эксперимента нами получены результаты по оценке риска облучения от совокупной дозы трех видов облучения, которые необходимо считать как предварительными из-за отсутствия корректных значений доз медицинского и природного облучения. Однако на данный момент процесс сбора полной информации находится в самом начале и далее будет показано, насколько учет индивидуальных доз медицинского и природного облучения позволит получать в рамках анализа популяционного риска корректные результаты.

Проведенный анализ показал:

1. Используя какую-либо часть общей дозы облучения человека для расчета риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний, мы получаем различные некорректные результаты с неконтролируемой неопределенностью.

2. Актуальной остается проблема расчета риска возникновения радиационно-обусловленных заболеваний с использованием суммарной дозы, полученной человеком от всех видов облучения.

Для цитирования: Туков А.Р., Шафранский И.Л., Цовьянов А.Г., Бирюков А.П., Сидорин И.В., Прохорова О.Н., Журавлева

В.Е., Уйба В.В. Оценка радиационного риска возникновения злокачественных новообразований с учетом доз различных видов облучения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников атомной промышленности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 54–57.

DOI: 10.12737/article_5cf239edd98586.89544179

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 3. P. 54–57

Radiation Epidemiology

DOI: 10.12737/article_5cf239edd98586.89544179

Estimation of Radiation Risk of the Initiation of Malignant Novelties in the Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, Workers of the Nuclear Industry, with the Account of Doses of Various Types of Irradiation

A.R. Tukov¹, I.L. Shafransky¹, A.G. Tsovyanov¹, A.P. Biriukov¹, I.V. Sidorin¹,
O.N. Prokhorova¹, V.E. Zhuravleva¹, V.V. Uiba²

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: atukov40@mail.ru;
2. Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

A.R. Tukov – Head of Lab., PhD Med.; I.L. Shafransky – Senior Researcher, PhD Med.; A.G. Tsovyanov – Head of Lab.; A.P. Biriukov – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; I.V. Sidorin – Senior Researcher, PhD Phys-Math.; O.N. Prokhorova – Senior Researcher; V.E. Zhuravleva – Engineer; V.V. Uiba – Head of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Dr. Sci. Med, Prof.

Abstract

Purpose: Estimate of the excess relative risk of malignant neoplasm disease (MND) in nuclear industry workers, participants in the elimination of the consequences of the Chernobyl accident, taking into account the doses of various types of irradiation.

Material and methods: An epidemiological experiment was conducted in which the personal data of the information base of the Industry Register of persons exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident, the doses of occupational exposure, and tabular data on the dose of natural exposure, presented in the reports on the radiation situation in populated areas ESKID, No. 4-DOZ) were used.

Results: It is shown that the risk assessment of the disease in the Chernobyl accident liquidators, obtained with the use of doses of different types of exposure, has different risk indicators (ERR at 1 Sv: the Chernobyl NPP radiation dose is 0.13, the ChNPP + professional dose is 1.13 and the ChNPP dose + professional + natural – 0.56).

Conclusions: Using any part of the total radiation dose of a person to calculate the risk of dose-induced diseases, we will get incorrect results is unknown how far from the truth. For a reliable assessment of the risk of the disease, an overall dose is required from a person from all types of radiation, which is required by the radiation safety directives.

Key words: cancer, liquidators, Chernobyl nuclear power plant accident, radiation risk, doses of various types of irradiation, total dose

Article received: 12.09.2018. Accepted for publication: 23.04.2019

REFERENCES

- Pierce D, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 2000 Aug;154(2):178-86.
- Kato Kazuo, Sawada Shozo. Medical X-ray Doses' Contributions to the Ionizing Radiation Exposures of Atomic-Bomb Survivors. *J Radiat Res.* 2016 Nov;57(6):583-95.
- Chekin SYu, Maksyutov MA, Kashcheev VV, Menyajlo AN, Vlasov OK, Shchukina NV, et al. Prognosis of the long-term medical radiological consequences of the Chernobyl disaster for citizens of Russia and the Republic of Belarus on the main radiation-related diseases. *Radiation and Risk.* 2016;25(4):7-19. (Russian).
- Ivanov VK, Rastopchin EM, Chekin SYu, Ryvkin VB. Oncological morbidity and mortality among participants in the liquidation of the consequences of the Chernobyl disaster: an assessment of radiation risks. *Radiation and Risk.* 1995;6:123-55. (Russian).
- Tukov AR, Biryukov AP, Shafranskij IL. The use of data on the doses of various types of irradiation in radiation epidemiology. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2014;59(1):43-9. (Russian).
- Tsovyanov AG, Kosterev VV, Kryuchkov VP, Romanov VV, Pocyapun NP, Kuhta BA, Sivenkov AG. Informational and analytical reference book "Doses of exposure of personnel of organizations and the population in the territories served by FMBA of Russia and the Ministry of Defense of Russia in 2010". Moscow. 2012. 86 p. (Russian).
- EPICURE, Users Guide. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. HiroSoft International Corporation. Seattle, WA 98112, USA. 1993. 329 p.
- Tsyb AF, Ivanov VK, Biryukov AP. Possibilities of radiation epidemiology in solving radiation safety problems of medical exposure. *Radiation and Risk.* 2008;17(2):50-62. (Russian).
- Kato K, Antoku S, Russell WJ, Fujita S, Pinkston JA, Hayabuchi N, et al. Radiation therapy among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res.* 1998 Jun;149(6):614-24.

For citation: Tukov AR, Shafransky IL, Tsovyanov AG, Biriukov AP, Sidorin IV, Prokhorova ON, Zhuravleva VE, Uiba VV. Estimation of Radiation Risk of the Initiation of Malignant Novelties in the Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, Workers of the Nuclear Industry, with the Account of Doses of Different Irradiation Species. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(3):54-7. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf239edd98586.89544179

**В.И. Чернов¹, Е.А. Дудникова¹, В.Е. Гольдберг¹, Т.Л. Кравчук¹, А.В. Данилова¹, Р.В. Зельчан¹,
А.А. Медведева¹, И.Г. Синилкин¹, О.Д. Брагина¹, Ю.В. Белевич¹, Е.С. Королева²**

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1. Томский национальный медицинский исследовательский центр РАН, Научно-исследовательский институт онкологии, Томск. E-mail: chernov@tnimc.ru;
2. Сибирский государственный медицинский университет, Томск

В.И. Чернов – зам. директора, зав. отделом, д.м.н., проф.; Е.А. Дудникова – м.н.с.; В.Е. Гольдберг – зам. директора, зав. отделением, д.м.н., проф.; Т.Л. Кравчук – врач-гематолог, к.м.н.; А.В. Данилова – врач-гематолог; Р.В. Зельчан – врач-радиолог, к.м.н.; А.А. Медведева – с.н.с., к.м.н.; И.Г. Синилкин – с.н.с., к.м.н.; О.Д. Брагина – врач-онколог, м.н.с., к.м.н.; Ю.В. Белевич – м.н.с.; Е.С. Королева – доцент, к.м.н.

Реферат

Несмотря на высокую эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике, стадировании, мониторинге и прогнозе лечения лимфопролиферативных заболеваний, применение этого метода в нашей стране ограничено из-за высокой стоимости исследования и недостаточного количества ПЭТ-центров. В связи с этим представляется актуальным проведение научных исследований, направленных на применение известных и разработку оригинальных радиофармпрепаратов (РФП) для визуализации лимфом методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В данном обзоре рассмотрены основные РФП (^{67}Ga -цитрат, ^{201}Tl -хлорид, ^{199}Tl -хлорид, $^{99\text{mTc}}$ -метокси-изобутил-изонитрил, $^{99\text{mTc}}$ -тетрофосмин, ^{111}In -октреотид), применение которых возможно для визуализации лимфом с помощью ОФЭКТ. Проанализированы особенности их применения, механизмы действия, возможности их использования при различных морфологических вариантах и локализациях поражения. Представлены результаты применения инновационного РФП $^{99\text{mTc}}$ -1-тио-D-глюкоза, который является перспективным для диагностики, стадирования и мониторинга лимфопролиферативных заболеваний.

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ^{67}Ga -цитрат, таллий-201, таллий-199, $^{99\text{mTc}}$ -метокси-изобутил-изонитрил, $^{99\text{mTc}}$ -тетрофосмин, ^{111}In -октреотид, $^{99\text{mTc}}$ -1-тио-D-глюкоза

Статья поступила: 30.10.2018. Принята к публикации: 18.04.2019

Введение

В настоящее время ПЭТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ широко используется на этапах диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний [1]. Применение данного метода входит в алгоритм обследования больных лимфомами согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, Американской ассоциации клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology), Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) и Интернациональной рабочей группы (International Working Group) [2].

В то же время, несмотря на доказанную эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике, стадировании, мониторинге и прогнозе лечения лимфопролиферативных заболеваний, применение этого метода в нашей стране ограничено высокой стоимостью исследования и недостаточным количеством ПЭТ-центров, которые располагаются преимущественно центральных регионах Российской Федерации. Вместе с тем, в России существует более 280 радиодиагностических подразделений, оснащенных гамма-камерами, в том числе и ОФЭКТ-сканерами. Поэтому использование РФП, меченных гамма-излучающими нуклидами, сохраняет свою актуальность.

^{67}Ga -цитрат

Первым из таких РФП стал ^{67}Ga -цитрат. Указанный РФП после внутривенного введения образует ком-

плекс с трансферрином крови, который, в свою очередь, связывается с рецепторами клеток лимфомы. Посредством инвагинации клеточной мембраны ^{67}Ga -трансферрин попадает внутрь клетки и, образовав комплекс с лактоферрином, остается в ней. Цитрат ^{67}Ga много лет активно использовался для диагностики, оценки распространенности и эффективности лечения лимфом, определения прогноза заболевания и выявления рецидивов [3, 4]. В то же время скинтиграфическое исследование с этим РФП имеет ряд недостатков: 1) невысокое пространственное разрешение; 2) низкая чувствительность при обнаружении поражений печени и селезенки из-за наличия физиологического поглощения РФП в этих органах; 3) недостаточное накопление в патологических участках при индолентных лимфомах [5]. В многочисленных исследованиях было показано, что скинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом уступает ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при первичной диагностике лимфомы Ходжкина (ЛХ) и неходжкинских лимфом (НХЛ), поскольку не позволяет обнаруживать очаги поражения малых размеров [5]. Мультимодальные изображения, полученные при ОФЭКТ/КТ, улучшают диагностические возможности применения ^{67}Ga -цитрата. Так, в исследовании Palumbo et al было показано, что диагностическая значимость ОФЭКТ/КТ с ^{67}Ga -цитратом приближается к таковой для ПЭТ [6]. В этой работе благодаря гибриднему исследованию были получены дополнительные данные для 54,2 % пациентов, что привело к изменению тактики лечения в 33,2 % случаев. Кроме того, ОФЭКТ/КТ позволила визуализировать дополнительно (по сравнению с самостоятельной ОФЭКТ) 9

очагов поражения, расположенных ниже диафрагмы. Этот факт является особенно интересным, поскольку одним из ограничений метода сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом является затруднение визуализации субдиафрагмальных очагов.

Таллий-201

Радиоизотопы таллия (^{201}Tl и ^{199}Tl), являясь биологическим аналогом калия, поступают внутрь клетки с помощью натрий-калиевого АТФ-зависимого насоса и локализуются в митохондриях. Эти РФП аккумулируются преимущественно в тканях с интенсивным энергетическим обменом (к числу которых относятся атипичные клетки лимфомы).

Таллий-201-хлорид нашел применение в мониторинге лекарственной и лучевой терапии злокачественных новообразований, поскольку активность натрий-калиевой АТФ-азы снижается в ответ на эффективное лечение, что сопровождается уменьшением аккумуляции РФП [7]. Так, в работе Naas et al была исследована возможность применения ^{201}Tl для стадирования и оценки эффективности лучевой терапии фолликулярной лимфомы [8]. Было показано, что использование данного РФП для определения первичной распространенности нецелесообразно из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов. В то же время, у пациентов с наличием очагов патологической аккумуляции ^{201}Tl до начала лучевой терапии метод оказался весьма полезным для оценки эффекта лечения.

В отличие от ^{67}Ga -цитрата, который обычно применяется на этапах диагностики и лечения агрессивных лимфом, ^{201}Tl чаще используется для визуализации лимфопролиферативных заболеваний низкой степени злокачественности [9]. Кроме того, ^{201}Tl более удобен для практического использования, поскольку сцинтиграфию с этим нуклидом выполняют через 3–4 ч после инъекции РФП, тогда как для ^{67}Ga -цитрата этот интервал времени составляет двое суток [10]. Считается, что сцинтиграфии с ^{201}Tl и ^{67}Ga -цитратом дополняют друг друга при наблюдении за пациентами с индолентными лимфомами. Так, например, если у пациента с отсутствием аккумуляции ^{67}Ga -цитрата и наличием накопления ^{201}Tl при наблюдении в динамике выявляется патологическое включение ^{67}Ga -цитрата при одновременном снижении уровня захвата ^{201}Tl , то можно говорить о наличии злокачественной трансформации лимфопролиферативного процесса.

В литературе имеется ряд публикаций об успешном применении ^{201}Tl для диагностики и дифференциальной диагностики лимфом с поражением центральной нервной системы (ЦНС) [11, 12]. Так, в исследовании Lorberboym et al было показано, что индекс ретенции ^{201}Tl при лимфомах ЦНС выше, чем при аденокарциномах и доброкачественных опухолях [12]. Согласно данным Skiest et al, в диагностический алгоритм обследования больных с синдромом приобретенного иммунного дефицита и наличием очагов поражения головного мозга следует включать ОФЭКТ с ^{201}Tl и определение токсоплазменного IgG плазмы крови [13].

Таллий-199

Следует отметить, что разработанный в Томском политехническом университете и Томском НИМЦ ^{199}Tl выгодно отличается от активно используемого за рубежом ^{201}Tl более коротким периодом полураспада (7,4 и 72 ч соответственно), а, следовательно, более низкой эффективной дозой облучения обследуемого. Кроме того, этот радионуклид может быть получен на циклотронах средней мощности по безотходной технологии [14–17]. С конца 1980-х гг. ^{199}Tl успешно используется для диагностики коронарной недостаточности [18, 19] и оценки результатов лечения ишемической болезни сердца [20]. В последние годы доказана высокая эффективность его применения для визуализации рака молочной железы [21] и злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки [22]. Представляются перспективными научные исследования по использованию ^{199}Tl в качестве альтернативы ^{201}Tl при диагностике лимфопролиферативных заболеваний.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ

В последнее время в ядерной онкологии стали активно использоваться комплексы технеция-99m с метокси-изобутил-изонитрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) и тетрофосмином ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ), благодаря способности этих РФП к усиленной аккумуляции в митохондриях злокачественных клеток. Наиболее активно эти РФП используют для выявления рака молочной железы, опухолей легких, лимфом и миеломной болезни.

Наибольший интерес клиницистов вызывает возможность применения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ для выявления лекарственной резистентности лимфомы и прогнозирования ответа на химиотерапию [23]. Феномен множественной лекарственной устойчивости обусловлен индивидуальными различиями в экспрессии трансмембранного Р-гликопротеина у больных лимфомами с разной чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам [24, 25]. Известно, что указанный Р-гликопротеин способствует выведению как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ), так и химиопрепаратов из опухолевой клетки, ограничивая время воздействия лекарственного средства на злокачественную ткань [26, 27].

Таким образом, чувствительность лимфомы к химиопрепаратам имеет обратную корреляцию с уровнем экспрессии Р-гликопротеина и прямо пропорциональна аккумуляции РФП в новообразовании [23]. Иными словами, у пациентов с низким накоплением указанных РФП или полным его отсутствием следует ожидать худший ответ на лечение по сравнению с больными, у которых имеет место активная аккумуляция РФП в лимфоме независимо от ее типа. В исследовании Song et al было показано, что медленный клиренс $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ из очага поражения является предиктором хорошего ответа опухоли на лечение при диффузной В-крупноклеточной и периферической Т-клеточной лимфомах [28]. В работе Kao et al у пациентов с активной аккумуляцией $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ

в опухолевой ткани, а также с отсутствием экспрессии Р-гликопротеина, наблюдался хороший ответ на химиотерапию и, наоборот, для резистентных к лекарственному лечению лимфом были характерны негативные результаты ОФЭКТ и выраженная экспрессия Р-гликопротеина [29]. Сходные результаты были получены в исследовании Liang et al, в котором была обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем накопления ^{99m}Tc -ТФ в опухоли и степенью экспрессии Р-гликопротеина [30]. Указанные параметры также позволяли предсказывать ответ лимфопрлиферативного процесса на химиотерапию.

В работе Lazarogowski et al была обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем накопления ^{99m}Tc -МИБИ в опухолевой ткани и чувствительностью к химиотерапии у больных неагрессивными лимфомами [31]. Интересно, что подобной закономерности авторы не выявили при лимфопрлиферативных процессах с высокой степенью злокачественности. Следует отметить, что при прогнозировании ответа на химиотерапию позднее сканирование (через 180 мин) оказалось предпочтительнее перед исследованием, выполненным на ранних сроках (через 30 мин) после инъекции РФП [31]. В целом, на аккумуляцию ^{99m}Tc -МИБИ (^{99m}Tc -ТФ) в опухоли влияют: уровень кровотока, жизнеспособность ткани, сосудистая проницаемость, наличие опухолевого некроза, метаболическая и митохондриальная активность клетки, а также экспрессия Р-гликопротеина [28].

При сравнении ^{99m}Tc -МИБИ и ^{99m}Tc -ТФ отмечено более удобное применение последнего в клинике, поскольку его приготовление осуществляется при комнатной температуре [32]. Несмотря на то, что ^{99m}Tc -ТФ менее активно накапливается в клеточных линиях лимфом *in vitro* [33], этот РФП быстрее покидает кровеносное русло и интактную ткань по сравнению с ^{99m}Tc -МИБИ. Современные исследователи считают, что оба РФП сопоставимы при их использовании для прогноза ответа лимфом на химиотерапию, в то же время отсутствуют работы, напрямую сравнивающие применение ^{99m}Tc -МИБИ и ^{99m}Tc -ТФ для этих целей. Оптимальным считается выполнение ОФЭКТ через 3–4 ч после инъекции РФП. При этом использование указанных РФП имеет ограничение при диагностике субдиафрагмальных поражений из-за их физиологического выделения желчью [34].

^{111}In -октреотид

Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с использованием меченого ^{111}In октреотида (синтетического аналога соматостатина) нашла применение для визуализации нейроэндокринных опухолей [35, 36]. Оказалось, что этот метод обладает высокой чувствительностью при выявлении ЛХ (95–100 %) и НХЛ (80 %) [37]. При этом диагностические возможности сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом невысоки при определении поражения брюшных отделов. Опираясь на результаты исследования 22 пациентов, Valencak et al не рекомендуют использовать указанный метод

для рутинного использования с целью стадирования Т-клеточной кожной лимфомы и ДВКЛ [38].

В то же время, сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом доказала свою высокую эффективность при стадировании и мониторинге результатов лечения МАЛТ-лимфом. При обследовании 30 таких пациентов было показано, что это радионуклидное исследование имеет преимущество перед другими неинвазивными методами лучевой диагностики для определения эффективности химиотерапии [39]. При этом ни в одном случае локализации МАЛТ-лимфомы в желудке не было получено положительных результатов сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом [40]. В работе Li et al были проанализированы диагностические возможности трех РФП: ^{67}Ga -цитрат, ^{111}In -DOTA-DPhe1-октреотид и ^{111}In -DOTA-ланреотид [41]. Анализ накопления производных октреотида у 18 пациентов с подтвержденным диагнозом МАЛТ-лимфомы показал, что РФП на основе индия имеют преимущество при визуализации наддиафрагмальных поражений и уступают ^{67}Ga -цитрату при очагах, расположенных ниже диафрагмы [41].

^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза

Еще одним перспективным РФП для визуализации лимфом является ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза (^{99m}Tc -ТГ). Радиофармпрепарат представляет собой комплекс производного глюкозы в виде 1-тио-D-глюкозы и ^{99m}Tc , в котором 1-тио-D-глюкоза выполняет функцию транспорта радиоизотопной метки (^{99m}Tc). Особенностью фармакокинетики указанного РФП является отсутствие его активной аккумуляции в головном мозге и миокарде. В рамках проекта «Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе меченой ^{99m}Tc производной глюкозы для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний» (№ 14.N08.11.0033) в Томском НИМЦ и Томском политехническом университете был разработан лабораторный регламент получения данного РФП, проведен комплекс исследований по разработке методик анализа качества РФП и их валидации, осуществлен синтез и анализ образцов РФП в соответствии с разработанной методикой. Был проведен комплекс доклинических исследований общих и специфических видов токсичности. Показано, что ^{99m}Tc -ТГ не обладает токсичностью, кумулятивностью, алергизирующими свойствами. Доказано, что ^{99m}Tc -ТГ характеризуется высоким накоплением в опухолевых клетках *in vivo* и *in vitro* [42–46].

Исследование механизма накопления ^{99m}Tc -ТГ по сравнению с ^{18}F -ФДГ в злокачественных новообразованиях было выполнено на клеточных линиях коло ректальной карциномы (НСТ-116) и аденокарциномы легких человека (A549) [46]. По уровню аккумуляции в клетках НСТ-116 указанные РФП практически не отличались друг от друга, в то время как клеточная линия A549 захватывала ^{18}F -ФДГ почти в два раза активнее по сравнению с ^{99m}Tc -ТГ. При этом накопление указанных РФП в клетках снижалось по мере конкурентного

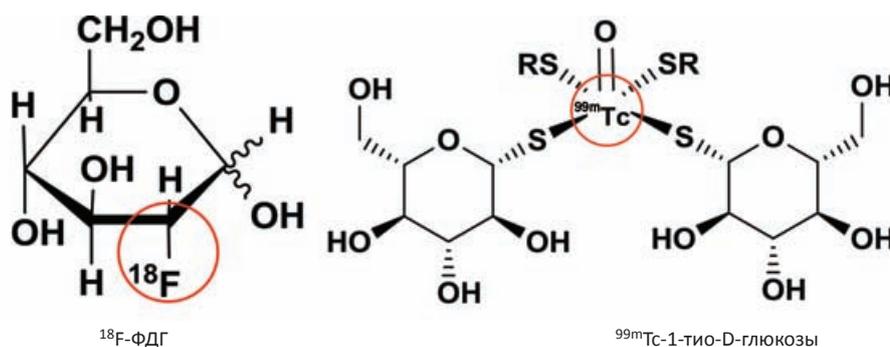


Рис. 1. Химическая структура ^{18}F -ФДГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозы

увеличения концентрации глюкозы и усиливалось в присутствии инсулина.

Полученные факты свидетельствуют о том, что и ^{18}F -ФДГ, и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ и проникают в клетку при участии белков-транспортеров глюкозы. В физиологических условиях глюкоза проникает через клеточную мембрану с помощью натрий-независимых (GLUT1-GLUT6 и GLUT8) и натрий-зависимых (SGLT1 и SGLT2) транспортеров. В солидных опухолях, которые в большинстве своем находятся в гипоксической среде, преобладает анаэробный гликолиз, менее энергетически эффективный по сравнению с аэробным, что, в свою очередь, вызывает гиперэкспрессию белков-транспортеров (в основном GLUT1 и SGLT1) в злокачественных клетках и усиливает поглощение глюкозы [47]. Учитывая тот факт, что накопление и ^{18}F -ФДГ, и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ снижается в присутствии цитохалазина В, который блокирует канал GLUT1, авторы делают вывод о том, что основным путем поступления указанных РФП в клетку является именно этот белок-транспортер. В пользу этого предположения свидетельствует и

весьма выраженная гиперэкспрессия GLUT1 в клеточных линиях HCT-116 и A549 [48].

Кроме того, в исследовании не было обнаружено значимого влияния блокатора SGLT1 на уровень накопления РФП в клетках, что также подтверждает ведущую роль натрий-независимых транспортеров. Следует отметить, что в отличие от ^{18}F -ФДГ, которая практически полностью локализуется в цитоплазме клетки, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ примерно в равной степени накапливается в цитоплазме и клеточной мембране. Авторы объясняют эту особенность большими размерами молекулы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ, которая частично необратимо связывается с GLUT1 [46] (рис. 1). Химическая структура $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ не позволяет этой молекуле взаимодействовать с гексокиназой, поэтому указанный РФП не фосфолируется (в отличие от ^{18}F -ФДГ) и остается в клетке в неизменном виде.

В настоящее время начаты клинические исследования РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза, которые уже показали перспективность его применения при лимфомах [49] (рис. 2).

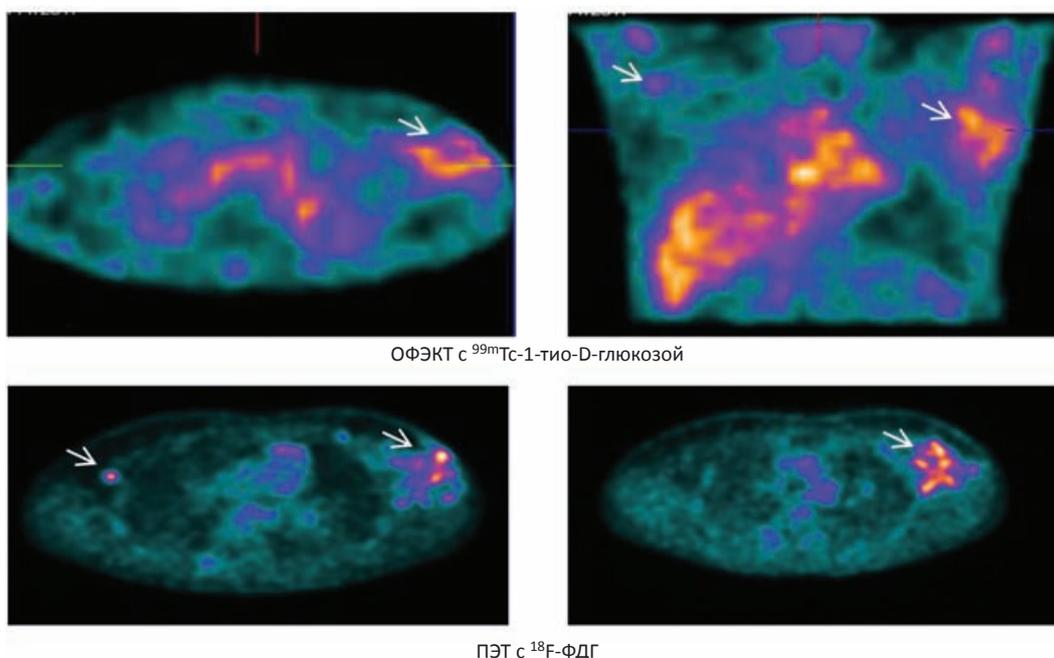


Рис. 2. ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозой и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больного с лимфомой Ходжкина IIВ стадия с поражением аксиллярных лимфоузлов, смешано-клеточный вариант. Визуализируется повышенная аккумуляция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозы и ^{18}F -ФДГ в проекции аксиллярных лимфатических узлов (стрелки)

Заключение

Таким образом, несмотря на высокую эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике, стадировании, мониторинге и прогнозе лечения лимфо-пролиферативных заболеваний, применение этого метода в нашей стране ограничено из-за высокой стоимости исследования и недостаточного количества ПЭТ-центров, которые располагаются преимущественно центральных регионах Российской Федерации. В связи с этим, представляется актуальным проведение научных исследований, направленных на применение известных и разработку оригинальных РФП для визуализации лимфом с помощью ОФЭКТ. Одним

из таких перспективных радиоактивных индикаторов может стать $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза. Вместе с тем, необходимо выполнение комплекса работ, направленных на изучение возможности применения этого инновационного отечественного РФП для диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лечения лимфом.

Для цитирования: Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Белевич Ю.В., Королева Е.С. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфо-пролиферативных заболеваний // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 58–63.

DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976

Diagnostic Radiology

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 3. P. 58–63

DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976

Single-Photon Emission Computerized Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas

V.I. Chernov¹, E.A. Dudnikova¹, V.E. Goldberg¹, T.L. Kravchuk¹, A.V. Danilova¹, R.V. Zelchan¹,
A.A. Medvedeva¹, I.G. Sinilkin¹, O.D. Bragina¹, Yu.V. Belevich¹, E.S. Koroleva²

1. Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia. E-mail: chernov@tnimc.ru;
2. Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

V.I. Chernov – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; E.A. Dudnikova – Junior Researcher; V.E. Goldberg – Head of the Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; T.L. Kravchuk – Hematologist, PhD Med.; A.V. Danilova – Hematologist; R.V. Zelchan – Radiologist, PhD Med.; A.A. Medvedeva – Senior Researcher, PhD Med.; I.G. Sinilkin – Senior Researcher, PhD Med.; O.D. Bragina – Junior Researcher, PhD Med.; Yu.V. Belevich – Junior Researcher; E.S. Koroleva – Associate Professor, PhD Med.

Abstract

Despite the high efficiency of the use of ^{18}F -FDG PET in the diagnosis, staging, monitoring and prognosis of treatment of lymphomas, the use of this method in our country is limited due to the high cost and the insufficient number of PET-centers. In this regard, it seems relevant to conduct research aimed at using known and developing original radiopharmaceuticals for lymphoma imaging with single-photon emission computed tomography (SPECT). In this review, the main radiopharmaceuticals (^{67}Ga -citrate, ^{201}Tl , ^{199}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl-isonitrile, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, ^{111}In -octreotide), which are possible for SPECT lymphoma imaging are shown. Also mechanisms of their action, the possibility of their using for various morphological variants of lymphomas and localizations of the lesion are described. In addition, the results of the use of an innovative radiopharmaceutical based on glucose – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-thio-D-glucose, which is promising for diagnostics, staging and monitoring of lymphoproliferative diseases, are presented.

Key words: lymphoproliferative disease, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, single-photon emission computed tomography, ^{67}Ga -citrate, thallium-201, thallium-199, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl-isonitrile, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, ^{111}In -octreotide, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-thio-D-glucose

Article received: 30.10.2018. Accepted for publication: 18.04.2019

REFERENCES

- Aslanidi IP, Mukhortova OV, Shurupova IV, Derevyanko EP, Katunina TA, Pivnik AV, Stroyakovskii DL. Positron emission tomography: refining the stage of the disease in malignant lymphomas. *Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice.* 2010;3(2):119-29. (Russian).
- Chernov VI, Dudnikova EA, Goldberg VE, et al. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(6):42-50. (Russian).
- Front D, Israel O. Present state and future role of gallium-67 scintigraphy in lymphoma. *J Nucl Med.* 1996;37(3):530-2.
- Novikov SN, Girshovich MM. Diagnosis and staging of Hodgkin lymphoma. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases.* 2007;8(2):65-72.
- Kostakoglu L, Goldsmith S.J. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and followup of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med.* 2000;27(10):1564-78.
- Palumbo B, Sivolella S, Palumbo I, et al. ^{67}Ga -SPECT/CT with a hybrid system in the clinical management of lymphoma. *Eur J Nucl Med and Molec Imaging.* 2005;32(9):1011-7.
- Lin J, Leung WT, Ho SKW, et al. Quantitative evaluation of thallium-201 uptake in predicting chemotherapeutic response of osteosarcoma. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(6):553-5.
- Haas RLM, Vald'es-Olmos RA, Hoefnagel CA, et al. Thallium-201-chloride scintigraphy in staging and monitoring radiotherapy response in follicular lymphoma patients. *Radiother and Oncol.* 2003;69(3):323-8.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Lymphoma imaging: nuclear medicine. *Cancer Treatment and Research.* 2006;131:363-412.
- Arbab AS, Koizumi K, Hiraike S, et al. Will thallium-201 replace gallium-67 in salivary gland scintigraphy? *J Nucl Med.* 1996;37(11):1819-23.
- Lorberboym M, Estok L, Machac J, et al. Rapid differential diagnosis of cerebral toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma by thallium-201 SPECT. *J Nucl Med.* 1996;37(7):1150-4.
- Lorberboym M, Wallach F, Estok L, et al. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and nonmalignant lesions in AIDS patients. *J Nucl Med.* 1998;39(8):1366-9.
- Skiest DJ, Erdman W, Chang WE, et al. SPECT thallium-201 combined with Toxoplasma serology for the presumptive diagnosis of focal central nervous system mass lesions in patients with AIDS. *J Infection.* 2000;40(3):274-81.
- Lishmanov YuB, Chernov VI, Krivonogov NG, Glukhov GG, Maslova LV. Perfusion scintigraphy of myocardium with ^{199}Tl -chloride in the experiment. *Med Radiology and Radiation Safety.* 1988;33(3):13-6. (Russian).

15. Lishmanov YuB, Chernov VI, Triss SV, Mazurin IYu. Scintigraphy of the myocardium with thallium-199. *Med Radiology*. 1990;(4):35-8. (Russian).
16. Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD, Skuridin VS. Experience of developing innovative radiopharmaceuticals in the Tomsk Research Institute of Oncology. *Siberian Oncol J*. 2015 (Application 2):45-7. (Russian).
17. Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD, Skuridin VS. Innovative radiopharmaceuticals for oncology: development of Tomsk National Research Medical Center. *Malignant Tumors*. 2017;7(S3):52-6. (Russian).
18. Lishmanov YuB, Chernov VI, Krivonogov NG, Efimova IYu, Vesnina ZhV, Zavadovsky KV. Radionuclide research methods in diagnosis of cardiovascular diseases. *Siberian Med J (Tomsk)*. 2010;25(4-1):8-13. (Russian).
19. Karpov RS, Pavlyukova EN, Vrublevsky AV, Chernov VI, Usov VYu. Modern methods of diagnosing coronary atherosclerosis. *Siberian Sci Med J*. 2006;26(2):105-117. (Russian).
20. Chernov VI, Garganeyeva AA, Vesnina ZhV, Lishmanov YuB. Perfusion scintigraphy of myocardium in evaluation of the results of course treatment with trimetazidine in patients with ischemic heart disease. *Cardiology*. 2001;41(8):14-6. (Russian).
21. Titskaya AA, Chernov VI, Slonimskaya EM, Sinilkin IG. Imaging with ¹⁹⁹Tl in the diagnosis of breast cancer. *Siberian Oncol J*. 2008(6):5-10. (Russian).
22. Zelchan RV, Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Bragina OD, Chizhevskaya SYu, Choinzonov EL. Use of single-photon emission computer tomography with ^{99m}Tc-MIBI and ¹⁹⁹Tl-chloride in the diagnosis and evaluation of the efficacy of chemotherapy for primary and recurrent tumors of the larynx and larynx. *Eurasian Cancer J*. 2016;1(8):9-16. (Russian).
23. Kostakoglu L, Elahi N, K'iratlı P, et al. Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J Nucl Med*. 1997;38(7):1003-8.
24. Rodriguez C, Commes T, Robert J, Rossi J-F. Expression of P-glycoprotein and anionic glutathione S-transferase genes in non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia Res*. 1993;17(2):149-56.
25. Liu Q, Ohshima K, Kikuchi M. High expression of MDR-1 gene and P-glycoprotein in initial and re-biopsy specimens of relapsed B-cell lymphoma. *Histopathology*. 2001;38(3):209-16.
26. Piwnica-Worms D, Chiu M.L, Budding M, et al. Functional imaging of multidrugresistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res*. 1993;53(5):977-84.
27. Rao VV, Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Expression of recombinant human multidrug resistance P-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med*. 1994;35(3):510-515.
28. Song HC, Lee JJ, Bom HS, et al. Double-phase Tc-99m MIBI scintigraphy as a therapeutic predictor in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2003;28(6):457-62.
29. Kao CH, Tsai SC, Wang JJ, et al. Evaluation of chemotherapy response using technetium-99m-sestamibi scintigraphy in untreated adult malignant lymphomas and comparison with other prognosis. *BioMed Research International* 11 factors: a preliminary report. *Int J Cancer*. 2001;95(4):228-31.
30. Liang JA, Shiau YC, Yang SN, et al. Using technetium-99m-tetrofosmin scan to predict chemotherapy response of malignant lymphomas, compared with P-glycoprotein and multidrug resistance related protein expression. *Oncol Reports*. 2002;9(2):307-12.
31. Lazarowski A, Dupont J, Fernández J, et al. ^{99m}Tc-sestamibi uptake in malignant lymphomas. Correlation with chemotherapy response. *Lymphatic Res Biol*. 2006;4(1):23-8.
32. Kelly JD, Forster AM, Higley B, et al. Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 1993;34(2):222-7.
33. Ding HJ, Shiau YC, Tsai SC, et al. Uptake of ^{99m}Tc tetrofosmin in lymphoma cell lines: a comparative study with ^{99m}Tc sestamibi. *Appl Radiat Isotop*. 2002 Vol. 56(6):853-6.
34. Aigner RM, Fueger GF, Zinke W, Sill H. ^{99m}Tc-tetrofosmin scintigraphy in Hodgkin's disease. *Nucl Med Commun*. 1997;18(3):252-7.
35. Chernov VI, Bragina OD, Zelchan RV, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Larkina MS, et al. Labeled analogues of somatostatin in the therapy of neuroendocrine tumors. *Med Radiology and Radiation Safety*. 2017;62(3):42-9. (Russian).
36. Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Zelchan RV. Radionuclide theranostics of malignant tumors. *Bull Roentgenol Radiol*. 2016;97(5):306-13. (Russian).
37. Ferone D, Semino C, Boschetti M, et al. Initial staging of lymphoma with octreotide and other receptor imaging agents. *Sem Nucl Med*. 2005;35(3):176-85.
38. Valencak J, Trautinger F, Raderer M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in primary cutaneous T- and B-cell lymphomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):13-7.
39. Raderer M, Traub T, Formanek M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy for staging and follow-up of patients with extraintestinal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Brit J Cancer*. 2001;85(10):1462-6.
40. Raderer M, Valencak J, Pfeffel F, et al. Somatostatin receptor expression in primary gastric versus nongastric extranodal B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *J Nat Cancer Institute*. 1999;91(8):716-8.
41. Li S, Kurtaran A, Li M, et al. ¹¹¹In-DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide. ¹¹¹In-DOTA-ianreotide and ⁶⁷Ga citrate scintigraphy for visualisation of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the MALT type: a comparative study. *Eur J Nucl Med Molec Imaging*. 2003;30(8):1087-95.
42. Zeltchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, Chernov V, Stasyuk E, Rogov A, et al. Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose. *AIP Conference Proceedings*. 2016;P.020072-1-020072-4.
43. Zeltchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, Chernov V, Bragina O, Stasyuk E, et al. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2016;P. 012054.
44. Zelchan RV, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Bragina OD, Chernov VI, Stasyuk ES, et al. A study of the functional suitability of the tumor-neutral radiopharmaceutical ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose in the experiment. *Molecular Med*. 2018;16(2):54-7. (Russian).
45. Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD. Development of radiopharmaceuticals for radionuclide diagnostics in oncology. *Med Visualization*. 2016(2):63-6 (Russian).
46. Seidensticker M, Ulrich G, Muehlberg FL, et al. Tumor Cell Uptake of ^{99m}Tc-Labeled 1-Thio-β-D-Glucose and 5-Thio-D-Glucose in Comparison with 2-Deoxy-2-[¹⁸F]Fluoro-D-Glucose *in vitro* P. Kinetics, Dependencies, Blockage and Cell Compartment of Accumulation. *Mol Imaging Biol*. 2014(16):189-98.
47. Ganapathy V, Thangaraj M, Prasad PD. Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther*. 2009;121(1):29-40.
48. Ong LC, Jin Y, Song IC, et al. 2-[¹⁸F]-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in human tumor cells is related to the expression of GLUT-1 and hexokinase II. *Acta Radiol*. 2008;49(10):1145-53.
49. Chernov VI, Dudnikova EA, Zelchan RV, et al. The first experience of using ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. *Siberian J Oncol*. 2018;17(4):81-7. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-7. (Russian).

For citation: Chernov VI, Dudnikova EA, Goldberg VE, Kravchuk TL, Danilova AV, Zelchan RV, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Bragina OD, Belevich YuV, Koroleva ES. Single-Photon Emission Computerized Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(3):58-63. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976

**Д.В. Кузьмичев¹, З.З. Мамедли¹, А.А. Анискин², А.В. Польшовский¹, Ж.М. Мадьяров¹,
С.И. Ткачев¹, А.В. Егорова², А.С. Анискина¹**

ЭВОЛЮЦИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОГО И АДЬЮВАНТНОГО КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава РФ, Москва;
2. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва.
E-mail: docaniskin@gmail.com

Д.В.Кузьмичев – с.н.с., к.м.н.; З.З. Мамедли – зав. отделением, к.м.н.; А.А. Анискин – ординатор;
А.В. Польшовский – н.с., к.м.н.; Ж.М. Мадьяров – врач, к.м.н.; С.И. Ткачев – в.н.с., д.м.н., проф.;
А.В. Егорова – к.м.н., проф.; А.С. Анискина – ординатор

Реферат

Представлены результаты многочисленных одноцентровых и многоцентровых рандомизированных и нерандомизированных исследований, посвященных лечению пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки (МРРПК) за 70-летний период. Репрезентирована последовательность хирургического, лекарственного, лучевого и химиолучевого лечения. Описаны дозы и объем лучевого воздействия как в монорежиме, так и с применением различных комбинаций химиотерапевтических препаратов в неoadьювантном и адьювантном режимах. Произшедшая эволюция комплексного лечения сместила акценты к использованию химиолучевой терапии в неoadьювантный период, а внедрение новых химиотерапевтических препаратов и режимов позволили значительно увеличить показатели выживаемости среди больных МРРПК. Подходы к лечению больных МРРПК не являются статичными и постоянно совершенствуются. В данном литературном обзоре отображена хронологическая последовательность и основные современные тенденции неoadьювантного и адьювантного компонентов лечения больных с местнораспространенной формой рака прямой кишки.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, комплексное лечение, консолидирующая химиотерапия, индукционная химиотерапия, лечебный патоморфоз

Поступила: 12.09.2018. Принята к публикации: 18.04.2019

Введение

Лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) в настоящее время считается одной из наиболее актуальных проблем современной онкопроктологии. Заболеваемость раком прямой кишки растет. В 2015 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано 28 979 новых случаев рака прямой кишки, из них около 30 % пришлось на местнораспространенную форму [1]. Под этим термином понимают опухоли, для удаления которых в радикальном объеме требуется хирургическая резекция за пределами мезоректального слоя (ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия). Данное понятие было принято в обращение в 2013 г. группой Beyond TME Collaborative, в которую вошли хирурги, радиологи и гистологи из Ассоциации британских и ирландских онкопроктологов, Ассоциации онкопроктологов Европы и Ассоциации тазовых хирургов [2]. Таким образом, аббревиатурой МРРПК рационально обозначать форму опухолевого процесса, отвечающую следующим критериям: T_{≥3}CRM⁺, N₀₋₂ (CRM – circumferential resection margin, латеральный край резекции). Длительное время единственным методом лечения больных МРРПК был хирургический, однако неудовлетворительные результаты лечения – низкая частота выполнения R₀ резекций (47 %), низкая 5-летняя выживаемость (57 %) и высокая частота локорегионарных рецидивов (до 75 %) [3, 4], стали серьезной проблемой у данной категории больных, даже в случаях, когда хирургическое вмешательство считалось радикальным. Низкий уровень локорегионарного и системного контроля приводит клиницистов к необходимости поиска возможностей улучшения результатов лечения пациентов с МРРПК. В данном обзоре освещены основные этапы эволюции лечения данной категории больных.

Адьювантное лечение

История адьювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки насчитывает более 70 лет. Изначально в качестве адьювантного компонента лечения рассматривались только лучевая терапия (ЛТ) в монорежиме [5–7]. В последующем изучались различные препараты и схемы химиотерапии (ХТ) в качестве адьювантного компонента [8–10] или комбинация этих двух методов. Для определения наиболее эффективного варианта были проведены многочисленные исследования, в которых сравнивали хирургическое лечение с комбинированным или комплексным методом лечения (оперативное вмешательство + ЛТ/ХТ/ХЛТ) [5–10].

Наиболее известны три исследования по использованию ЛТ в адьювантном режиме. В 1986 г., в датском исследовании сравнивали чисто хирургическое лечение и хирургию с адьювантной ЛТ 494 больных [6]. Было показано, что адьювантная ЛТ значительно снижает вероятность локального рецидива у пациентов со стадией опухолевого процесса Duke'sC, при этом, не давая подобного выигрыша пациентам со стадией Duke'sB. Существенного различия в показателях общей 5-летней выживаемости и частоте отдаленного метастазирования в обеих группах выявлено не было. В исследовании MRC 3, проведенном в 1992 г., было продемонстрировано увеличение интервала безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки II и III стадий ($p = 0,05$) в группе с адьювантной ЛТ по сравнению с чисто хирургической [7]. И, наконец, в 1996 г., в аналогичном исследовании, проведенном в Нидерландах, было изучено 172 пациента и отмечено улучшение показателей безрецидивной выживаемости в группе ЛТ в адьювантном режиме по сравне-

нию с хирургической группой (66 % vs 58 %, $p = 0,05$) с медианой наблюдения 5 лет [5]. Таким образом, было продемонстрировано, что послеоперационная ЛТ достоверно уменьшает вероятность развития локорегионарного рецидива.

Параллельно шли исследования, направленные на изучение эффективности адъювантной ХТ. В качестве адъювантной ХТ применялись различные схемы на основе 5-фторурацила (5-ФУ) и фторафура. В мета-анализе, включавшем 7 исследований (5527 больных) с 1988 по 2011 гг., сравнивались две группы пациентов с МРРПК, получивших адъювантную ХТ в различных режимах с группой только хирургического лечения. Применение адъювантной ХТ позволило увеличить показатели безрецидивной и общей 5-летней выживаемости среди пациентов как со II стадией болезни ($p < 0,00001$; $p < 0,0001$ соответственно), так и среди пациентов с III стадией заболевания ($p < 0,00001$; $p = 0,09$ соответственно) [11].

В последующем с целью выбора оптимальной схемы адъювантной ХТ были проведены исследования, где сравнивались различные схемы лекарственного лечения. Согласно выводам исследования MOSAIC, применение комбинации оксалиплатин + 5-ФУ + лейковорин (FOLFOX) по сравнению с 5-ФУ + лейковорин повысило безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость у больных раком толстой кишки III стадии [8]. В исследовании X-ACT было показано, что с точки зрения длительности безрецидивной и общей 5-летней выживаемости эффективность капецитабина в адъювантной терапии больных раком толстой кишки III стадии сопоставима с эффективностью комбинации 5-ФУ + лейковорин [9].

В последующем схема FOLFOX или капецитабина в адъювантном режиме стала применяться и для лечения больных раком прямой кишки [10].

Учитывая положительные результаты использования ЛТ и ХТ в качестве адъювантного компонента лечения больных МРРПК, многие исследовательские группы высказывали предположения о возможности сочетания этих двух методов для достижения большего эффекта. В 1985 г. исследовательской группой желудочно-кишечного тракта в журнале *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты рандомизированного исследования GITSG-7175 [12]. Дизайном исследования стал пилотный проект, проведенный Mayo Clinic в 1967 г., где была показана возможность применения комбинации адъювантной ХТ и ЛТ для улучшения контроля местного рецидива и отдаленного метастазирования в комплексном лечении больных МРРПК [13]. В рандомизированном исследовании GITSG-7175 227 пациентов были распределены в одну из четырех групп: контрольную группу составили больные, которым проводилось только хирургическое лечение; вторая и третья группы получали послеоперационную ЛТ в СОД 40–42 Гр или 5-ФУ и семустин соответственно. Четвертую (основную) группу составили пациенты, получившие комбинацию ЛТ с ХТ в адъювантном режиме. Спустя пять лет после вступле-

ния последнего пациента в исследование и наблюдения за всеми оставшимися в живых в течение 80 мес было выявлено, что частота рецидивов была самой высокой среди контрольной группы пациентов (55 %) и самой низкой среди пациентов, получивших комбинацию ЛТ и ХТ в адъювантном режиме (33 %). Время до выявления рецидива опухоли значительно различалось для всех четырех групп лечения ($p < 0,04$), причем оно было значительно пролонгировано при комбинации ЛТ с ХТ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,009$). Преимущество режима комбинированной терапии, объяснялось аддитивным эффектом в контроле локального рецидива и отдаленного метастазирования.

Проведенное в 1980–1986 гг. исследование NCCTG 79-47-51 включало участие 204 пациентов. Начиная с 4–10 нед после хирургического лечения, больные раком прямой кишки II/III стадии были рандомизированы на получение в адъювантном режиме ХТ, ЛТ или комбинации этих двух методов лечения. В обеих группах лучевого лечения суммарная очаговая доза составляла 45 Гр в течение 4,5 нед. При комбинированном лечении пациенты получали начальный девятидневный цикл 5-ФУ и семустина (Me-CCNU – цитостатический противоопухолевый препарат из группы производных нитрозомочевины), далее следовало облучение с одновременным введением 5-ФУ, затем еще один девятидневный цикл 5-ФУ и семустина. Отдаленные результаты этого исследования показали явное преимущество комбинации лучевой и лекарственной терапии по всем параметрам, включая снижение частоты рецидива заболевания ($p = 0,0016$), в том числе локальных рецидивов ($p = 0,036$) и отдаленных метастазов ($p = 0,011$), а также улучшение общей 5-летней выживаемости ($p = 0,026$) [14]. Это исследование впервые продемонстрировало более высокие показатели эффективности применения комбинированной ХЛТ по сравнению с ЛТ, которую многие клиницисты считали стандартом адъювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки.

Факт наличия вариабельности химиотерапевтических схем, использованных различными клиниками в лечении больных МРРПК, потребовал унификации в решении этого вопроса. С целью поиска оптимальной схемы было проведено несколько крупных исследований. В исследовании GITSG 7180 были сравнены эффекты от применения ЛТ + 5-ФУ или ЛТ + комбинация 5-ФУ с семустином. В предварительном анализе было выявлено, что семустин не является значимым компонентом адъювантной терапии, т.к. различий в частоте рецидивов в группах не отмечено. Рецидив заболевания был зарегистрирован у 54 % (51 из 95) пациентов, получавших комбинацию 5-ФУ + семустин по сравнению с 43 % (45 из 104) пациентов, получавших только 5-ФУ [15].

В последующем результаты проведенных исследований GITSG, NSABP, NCCTG были подробно рассмотрены и составили основу для консенсусного заявления Национального института здравоохранения в 1990 г., в котором рекомендуется применять комплекс-

ную терапию (хирургическое лечение + ЛТ + ХТ), у больных раком прямой кишки II и III стадии [16].

В 1997 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, включавшего 3759 больных раком ободочной кишки II–III стадии. Сравнивались результаты четырех лечебных режимов: 1) 5-ФУ с низкими дозами лейковорина, 2) 5-ФУ с высокими дозами лейковорина, 3) 5-ФУ с левамизолом, 4) 5-ФУ с лейковорином и левамизолом. В результате этого исследования было установлено, что комбинация 5-ФУ с лейковорином, применяемая в течение 6 мес, не уступает по эффективности комбинации 5-ФУ с левамизолом в течение 12 мес, а комбинация 5-ФУ с лейковорином и левамизолом не имеет преимуществ перед другими режимами [17].

В 2004 г. были опубликованы результаты первого рандомизированного исследования III фазы по сравнению режима FOLFOX и инфузионного режима введения 5-ФУ и лейковорина (схема deGramont) у больных II–III стадией рака толстой кишки в адъювантном режиме (исследование MOSAIC). В исследовании было включено 2246 больных. Были достигнуты достоверные различия в показателях 3-летней выживаемости без признаков болезни (HR = 0,77; $p = 0,002$). Добавление оксалиплатина снизило риск рецидива на 23 % [18]. В 2009 г. авторы обновили результаты исследования, показав, что 6-летняя общая выживаемость была достоверно выше в группе с FOLFOX отношение рисков (OR) = 0,8; $p = 0,03$ [19]. Подгрупповой анализ выявил статистически значимое улучшение выживаемости без признаков болезни и общей выживаемости только у пациентов с III стадией болезни.

Таким образом, с 2004 г. стандартом адъювантной ХТ больных колоректальным раком III стадии стали режимы на основе фторпиримидинов в сочетании с оксалиплатином, проводимые в течение 6 мес.

Несмотря на существующий временной стандарт, вопрос о продолжительности лечения всегда оставался спорным, что было обусловлено кумулятивной нейротоксичностью, вызываемой оксалиплатином.

В 2017 г. были опубликованы результаты проспективного анализа 6 рандомизированных клинических исследований 3 фазы (SCOT, TOSCA, Alliance/SWOG 80702, IDEA France (GERCOR/PRODIGE, ACHIEVE, HORG). Целью этих исследований было определить, является ли адъювантная ХТ по схемам FOLFOX/XELOX, проводимая в течение 3 мес, не менее эффективной, чем стандартное 6-мес лечение по этим режимам. Основным критерием эффективности был показатель 3-летней безрецидивной выживаемости. В общей сложности были проанализированы данные 12 834 пациентов из 12 стран мира, принимавших участие в исследованиях с июня 2007 г. по декабрь 2015 г. Распределение по стадиям было следующее: 13 % T₁₋₂, 66 % T₃, 21 % T₄; 28 % N₁₋₂. ХТ по схеме XELOX была проведена 40 % пациентам. В сравнении с 3-месячным лечением нейротоксичность ≥ 3 степени была выше в тех группах больных, где ХТ проводилась в течение 6 мес (16 % vs 3 % FOLFOX, 9 % vs 3 % XELOX,

$p < 0,0001$). При медиане наблюдения 39 мес рецидив заболевания был зарегистрирован у 3263 пациентов. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости был незначительно ниже в группах больных, кому ХТ проводилась в течение 3 мес (74,6 % vs 75,5 % соответственно). Режим ХТ оказывал влияние на различие в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости и составил 75,9 % vs 74,8 % (3 vs 6 мес по схеме XELOX) и 73,6 % vs 76,0 % (3 vs 6 мес. по схеме FOLFOX). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости у больных с низким риском рецидива заболевания (поражение 1–3 лимфатических узлов) был одинаковым у больных с ХТ, проводимой как в течение 3 мес (83,1 %), так и в течение 6 мес (83,3 %) [20]. Следовательно, 3 мес лекарственного лечения обеспечивают все преимущества 6 мес лечения с меньшим риском развития побочных явлений ХТ у пациентов с низким риском развития рецидива.

Не менее важной задачей является определить роль адъювантной ХТ после проведенного химиолучевого лечения у больных МРППК.

Мета-анализ 21 рандомизированного исследования у больных раком прямой кишки, проведенный группой Cochrane, показал, что адъювантная ХТ (АХТ) значимо (на 17 %) снижает риск прогрессирования у тех больных, которым не проводилось предоперационное лечение [21].

К недостаткам адъювантного режима относится тот факт, что по данным различных исследований, от 17 до 28 % пациентов, которым он был показан, либо вообще не используют, либо получают его со значительной задержкой или не в полном объеме. Данное обстоятельство вызвано послеоперационными осложнениями, наличием водно-электролитных нарушений и временно сформированной илеостомой, высокой токсичностью или плохой толерантностью [22].

Неoadъювантное лечение

Успехи, достигнутые внедрением в широкую практику адъювантного лечения, тем не менее, не устраняют ряд его недостатков, что сподвигло клиницистов на дальнейший поиск улучшения результатов лечения МРППК.

В 1993 г. было проведено рандомизированное исследование, в котором впервые сравнивалась эффективность предоперационной и послеоперационной ЛТ, целью которого было улучшение показателей местного контроля и общей 5-летней выживаемости. В результате было доказано преимущество предоперационной ЛТ в обеспечении местного контроля в течение пятилетнего периода наблюдения. Частота локального рецидива была статистически достоверно ниже после неoadъювантной, чем после адъювантной ЛТ (13 % vs 22 %, $p = 0,02$), разницы в показателях общей 5-летней выживаемости отмечено не было ($p = 0,5$) [23].

R. Sauer et al в рандомизированном многоцентровом исследовании (protocol CAO/ARO/AIO-94), включавшем 823 больных раком прямой кишки II и III

стадии, сравнили предоперационную (группа 1) и послеоперационную (группа 2) комбинированную терапию (5-ФУ в 1-ю и 5-ю нед с конкурентной ЛТ с СОД 50,4 Гр). У больных первой группы чаще удавалось выполнить сфинктеросохраняющие операции (39 % vs 19 %) при достоверно более низком уровне местных рецидивов (6 % vs 13 %) и более благоприятном профиле острой и отсроченной токсичности. Таким образом, были сформулированы задачи неoadъювантной терапии МРРПК, включающие уменьшение размеров первичной опухоли, увеличение резектабельности, выполнение сфинктеросохраняющих операций и повышение уровня локального контроля [24].

В 1997 г. в Swedish Trial были получены аналогичные результаты предпочтительности предоперационной ЛТ. 1168 пациентов с диагнозом рака прямой кишки, среди которых большую часть составляли пациенты с МРРПК, были рандомизированы на две группы. Одна группа проходила курс предоперационной ЛТ (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр) с последующим хирургическим лечением в течение 1 нед после окончания ЛТ, а пациентам второй группы сразу проводилось хирургическое лечение. В группе пациентов, которые получили предоперационный курс ЛТ, в сравнении с группой, которым было проведено лишь оперативное лечение, отмечалось уменьшение частоты местного рецидива (27 % vs 11 %, $p < 0,001$) и увеличение показателей общей 5-летней выживаемости (48 % vs 58 %, $p = 0,004$) [25]. На медиане наблюдения 156 мес частота рецидивов и общая выживаемость были значимо лучше у пациентов, получавших предоперационный курс ЛТ – 9 % vs 26 % ($p < 0,001$) и 38 % vs 30 % ($p = 0,008$) соответственно [26]. Однако, как показало долгосрочное наблюдение за пациентами, включенными в Swedish Trial, и данные, полученные из Единого регистра шведских госпиталей, в группе предоперационной ЛТ частота осложнений была выше, что потребовало повторной госпитализации в течение 6-месячного периода после операции. Наиболее частым осложнением была постлучевая обструкция толстой кишки [27].

В крупном многоцентровом исследовании MRC CR07 и NCIC-KTG C016 сравнивались результаты применения неoadъювантной ЛТ и адъювантной ХЛТ. В исследовании было рандомизировано 1350 человек с положительным латеральным краем резекции. Результаты продемонстрировали значительное снижение показателей частоты локальных рецидивов у пациентов, получавших предоперационный курс ЛТ ($p < 0,0001$) и увеличение 3-летней безрецидивной выживаемости на 6 % ($p = 0,03$). Было доказано преимущество неoadъювантной ЛТ, в частности, значительное уменьшение размеров опухоли, что является весьма значимым фактором в лечении пациентов МРРПК, т.к. именно это позволяет обеспечить достижение резекции R₀, и может облегчить возможность выполнения сфинктеросохраняющих операций в условиях низко-расположенных опухолей [28].

В 1993 г. в исследовании EORTC 22921 оценили эффективность добавления ХТ к ЛТ в неoadъювант-

ном режиме при стадии опухолевого процесса T₃₋₄. Было продемонстрировано, что добавление ХТ привело к значительному улучшению местного контроля, а также к увеличению частоты ответа опухоли, оценка которого производилась по результатам патоморфологического исследования с учетом достигнутого патоморфоза [29].

В качестве радиомодификатора ЛТ чаще использовался 5-ФУ в виде его продленной инфузии. Однако технические сложности и частота гастроинтестинальной токсичности ограничивали его использование. Появление в клинической практике пероральных фторпиримидинов, в том числе капецитабина, обеспечило удобство их приема для пациентов [30].

Материалы ежегодного собрания ASCO продемонстрировали 5-летнюю общую выживаемость при использовании капецитабина 76 %, в отличие 67 % при использовании 5-ФУ ($p = 0,053$) в группе пациентов с МРРПК [31].

В исследовании III фазы показано, что капецитабин не только не уступал 5-ФУ по показателям 5-летней общей выживаемости, но даже превосходил фторурацил по показателям 3-летней безрецидивной выживаемости [32].

Следующим шагом в попытке улучшения результатов лечения больных МРРПК стало добавление к стандартной ХЛТ оксалиплатина. В рамках исследования R04 пациенты клинической стадии II–III, которым проводилась предоперационная ЛТ, были рандомизированы в группе с 5-ФУ с/без оксалиплатина или капецитабин с/без оксалиплатина. Среди 1608 пациентов диарея 3 или 4 степени была наиболее частым побочным явлением при использовании оксалиплатина. Частоты полного патологического ответа (pCR) и выполнения сфинктеросохраняющих операций были одинаковыми во всех четырех группах [33].

В итальянском исследовании III фазы STAR-01 оценивалась эффективность добавления оксалиплатина к длительной инфузии 5-ФУ одновременно с ЛТ при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки в стадии T₃₋₄ и / или с N₁₋₂ [34]. Было обнаружено, что у пациентов группы 5-ФУ + оксалиплатин появление отдаленных метастазов после неoadъювантной ХЛТ отмечалось с меньшей частотой, чем у пациентов группы без оксалиплатина (0,5 % vs 2,9 %, $p = 0,014$). Это наблюдение показало, что оксалиплатин потенциально эффективен для системного контроля.

Долгое время вопрос о выборе режима ЛТ оставался открытым, многие учреждения отдавали предпочтение короткому курсу ЛТ (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр), другие же центры двигались в направлении использования пролонгированного курса ЛТ (РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр) на фоне приема фторпиримидина в качестве радиомодификатора. В польском исследовании Vujko K. et al сравнивали пролонгированный и короткий курсы неoadъювантной ЛТ для пациентов с клинической стадией T₃₋₄ на высоте не ниже 9 см от анального края. В результате были продемонстрированы более высокие показатели полного патоморфологического ответа

в группе пациентов, получивших пролонгированный курс ХЛТ, по сравнению с пациентами, получавшими короткий курс (16 % vs 1 %), и также было значительно чаще отмечено снижение патоморфологической стадии опухолевого процесса (pTNM). Показатели 4-летней безрецидивной выживаемости составили 58,4 % vs 55,6 % ($p = 0,820$). Несмотря на то, что частота локального рецидива была в 1,5 раза ниже в группе пролонгированного курса, достоверности достигнуто не было (9,0 % vs 14,2 %, $p = 0,177$). Клинически значимая токсичность 3–4 степени составила 10,1 % и 7,1 % соответственно ($p = 0,360$). Следовательно, пролонгированный курс ХЛТ достоверно не продемонстрировал увеличения выживаемости, токсичности и снижения вероятности частоты рецидивов. Однако по результатам патоморфологического исследования операционного материала при выполнении сфинктеросохраняющих операций, положительный край резекции встречался достоверно чаще (13 %) в группе с коротким курсом ХЛТ, а у пациентов, получавших ХЛТ с пролонгированным курсом, данный показатель составил только 4 % ($p = 0,017$) [35].

Предоперационная ХЛТ позволила достичь весьма хороших показателей местного контроля в лечении пациентов с МРРПК. Однако проблема отдаленного метастазирования заставила клиницистов искать новые пути к решению этой задачи. Одним из таких решений было использование лекарственной терапии в период ожидания после курса ХЛТ, либо перед ее началом.

Совершенно новый подход в лечении больных МРРПК был продемонстрирован в Великобритании в 2010 г. Исследование III фазы с использованием индукционного курса CAPOX с последующей неоадьювантной ХЛТ рассматривался как потенциально успешный вариант системного контроля. Результаты показали осуществимость данного метода с показателями 5-летней общей и безрецидивной выживаемости 75 и 68 % соответственно [36].

В том же году Fernández-Martos C. et al сравнили эту новую стратегию с традиционным подходом, включавшем в себя использование неоадьювантной ХЛТ с последующими хирургическим лечением и адьювантной ХТ. Пациенты в количестве 108 чел. были рандомизированы на две группы. Первая получала 4 курса CAPOX в режиме индукции, затем пролонгированный курс ХЛТ и в последующем – хирургическое лечение. Больным второй группы проводили неоадьювантный пролонгированный курс ХЛТ, хирургическое лечение и 4 курса CAPOX в адьювантном режиме. В этом исследовании достоверных различий в группах по частоте достижения полного патоморфологического ответа ($ypT_0N_0M_0$) (14 % и 13 %) и резекции R_0 (86 % и 87 %) получено не было [37].

В исследованиях EXPERT и GCR-3 изучалось использование схемы CAPOX (капецитабин + оксалиплатин) в режиме индукции в течение 12 нед с последующей ХЛТ и 12-недельного курса адьювантного применения капецитабина в монорежиме [32, 33]. Резектабельность была достигнута у 97 % пациентов, у

20 % зарегистрирован полный лечебный патоморфоз. Выживаемость без прогрессирования в течение 3 лет составила 74 % [32].

В исследовании CONTRE применялся более длительный курс лечения. Введение восьми курсов FOLFOX (лейковорин + 5-ФУ + оксалиплатин) в режиме индукции в предварительном отчете продемонстрировало впечатляющие результаты. Частота полных патоморфологических ответов составила 33 %, а резекцию R_0 удалось выполнить 100 % пациентов [18].

В Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) изучались безопасность и эффективность применения индукционной ХТ по схеме FOLFOX, предшествовавшей пролонгированному курсу ХЛТ для лечения больных МРРПК. Продемонстрирована хорошая переносимость лечения, не получено никаких свидетельств о серьезных побочных эффектах, требующих задержки лечения. У всех пациентов, которым впоследствии была выполнена тотальная мезоректумэктомия, была проведена резекция R_0 . Патоморфологами производилось обязательное описание послеоперационного препарата в соответствии с утвержденным протоколом патоморфологического исследования [38], а также оценка опухолевого ответа по шкале Mandart. Почти в половине случаев патоморфоз составил более 90 %, в том числе у 30 % больных, у которых был выявлен полный патоморфологический либо полный клинический ответ [39].

В дальнейшем были предприняты попытки повысить эффективность стандартной неоадьювантной ХЛТ за счет использования таргетных препаратов.

В качестве примера использования таргетных препаратов можно привести многоцентровое рандомизированное исследование фазы II (EXPERT-C), где сравнивали 4 курса индукционного CAPOX с последующей ХЛТ и дальнейшим хирургическим лечением с или без добавления еженедельно цетуксимаба. Адьювантная терапия была начата через 6–8 нед после операции. Пациенты получали четыре цикла ХТ, идентичные неоадьювантной фазе. Авторы отметили, что неоадьювантная ХТ хорошо переносилась пациентами, позволяла обеспечить высокую скорость достижения системного контроля и приводила к лучшим, долгосрочным результатам, что указывало на возможное преимущество системного лечения перед локальной терапией у пациентов с МРРПК. Однако несмотря на улучшение показателей достижения клинического ответа (71 % vs 51 %) и 5-летней общей выживаемости у больных с диким типом KRAS / BRAF, улучшение показателей достижения полного патоморфологического ответа не было достигнуто (9 % vs 11 %) [40].

Вариант использования схемы CAPOX и бевацизумаба в качестве индукционной ХТ перед проведением ХЛТ рассматривался в исследовании AVACROSS. У 98 % пациентов была выполнена резекция в объеме R_0 , показатель pCR составил 36 %, однако частота послеоперационных осложнений была высока. Повторное хирургическое вмешательство потребовалось 24 % пациентов [41].

Использование консолидирующей ХТ при лечении МРРПК в настоящее время широко обсуждается в научных кругах. Использование этой методики минимизирует риск осложнений, вызванных индукционной ПХТ. Более того, по мере роста интереса к органосохраняющему лечению рака прямой кишки, было высказано предположение о том, что использование ХТ в режиме консолидации в интервале между ХЛТ и хирургическим лечением может способствовать увеличению частоты достижения полного патоморфологического ответа (pCR).

Nabr-Gama et al в 2009 г. первыми сообщили о попытке применения стратегии консолидирующей ХТ после пролонгированного курса ХЛТ в лечении больных раком прямой кишки. В исследование были включены пациенты с нематастатическим раком прямой кишки, которым была проведена ЛТ с СОД 54 Гр, на фоне ХТ с 5-ФУ, с последующими тремя дополнительными циклами 5-ФУ в течение 9 нед. При медиане наблюдения 23 мес, у 19 (65 %) из 29 пациентов достигнут полный патоморфологический ответ: у 14 (48 %) – полный клинический ответ и у 5 пациентов (17 %) – полный патоморфологический ответ, подтвержденный после полнослойного местного иссечения опухоли. В связи с небольшим количеством пациентов и коротким периодом наблюдения используемая стратегия не позволила сделать однозначный вывод [42].

Возможность увеличения частоты полного патоморфологического ответа изучалась во II фазе нерандомизированного исследования, проведенного J. Garcia-Aguilar et al (исследование TIMING). Исследовались четыре группы пациентов с МРРПК. Все больные в неоадьювантном режиме получали курс ХЛТ. Пациентам в первой группе через 6–8 нед после ХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство. Пациенты в группах 2–4 получали два, четыре или шесть циклов mFOLFOX6 соответственно в режиме консолидации. В четвертой группе 25 (38 %) из 65 пациентов, которым было назначено 6 циклов mFOLFOX6 после ХЛТ, достигли полного патоморфологического ответа. В третьей группе (4 цикла mFOLFOX6) этот показатель составил 30 % (у 20 из 67 больных). Во второй группе (2 цикла mFOLFOX6) – 25 % (17 из 67 пациентов). В первой группе (без консолидирующей ПХТ) полный патоморфологический ответ отмечен лишь у 18 % (11 из 60 пациентов) ($p = 0,0036$). Таким образом, было показано, что удлинение интервала между ХЛТ и хирургическим лечением путем добавления консолидирующей ПХТ (mFOLFOX6) после ХЛТ увеличивает частоту достижения полного патоморфологического ответа. Не менее важен тот факт, что такой подход представляется безопасным как с онкологической, так и хирургической точки зрения; он не увеличивал риски прогрессирования опухоли, возникновения технических трудностей или хирургических осложнений [43, 44].

Совершенно новое направление в лечении больных МРРПК было представлено Gao Y. et al в 2014 г. [45]. Направление, объединившее индукционную и консолидирующую ХТ в комбинации с пролонгиро-

ванным курсом ХЛТ, получило название «сэндвич»-лечение. В этом же году Gao Y. et al представили результаты проведенного исследования, в которое был включен 51 пациент с МРРПК. Пациенты на первом этапе получали один курс индукционной ХТ в режиме SAPOX, затем пролонгированный курс ХЛТ (СОД 50 Гр) в течение 5 нед с модифицированным режимом SAPOX, затем один курс консолидирующей ХТ в режиме SAPOX. Хирургическое вмешательство выполнялось через 6–8 нед после завершения ХЛТ. Все, кроме одного пациента, завершили запланированный этап неоадьювантного «сэндвич»-лечения. 45 пациентов подверглись радикальной хирургической операции (ТМЕ). Четыре пациента (7,8 %) отказались от хирургического вмешательства по причине достижения полного клинического ответа. Периоперационной смертности в исследовании отмечено не было, послеоперационные осложнения наблюдались у 11,1 % больных. Среди 45 пациентов, перенесших ТМЕ, полный лечебный патоморфоз зарегистрирован у 19 (42,2 %), значительная регрессия опухоли – у 37 (82,2 %) пациентов. В предварительном отчете авторы показали, что неоадьювантная «сэндвич»-терапия хорошо переносится и эффективна с точки зрения достижения полного лечебного патоморфоза и регрессии опухоли. Согласно данным, опубликованным в апреле 2018 г. при медиане наблюдения, составившей 51 мес, были получены следующие результаты. У 12 (26,7 %) пациентов были зарегистрированы локальные рецидивы и/или отдаленные метастазы, в том числе у 10 (22,2 %) пациентов – отдаленные метастазы, у 1 (2,2 %) пациента – местный рецидив и у 1 (2,2 %) пациента было отмечено сочетание местного рецидива с наличием отдаленных метастазов. 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили 75,5 % и 88,6 % соответственно [45].

Однако делать окончательные выводы до достижения 5-летней медианы наблюдения еще рано. Также необходимо учитывать проспективный дизайн этого исследования и относительно небольшую когорту пациентов, что диктует необходимость дождаться результатов более масштабных исследований. В то же время, стратегия сочетанного использования в неоадьювантном режиме ХТ и ХЛТ у пациентов с МРРПК представляется, по меньшей мере, перспективной и требует дополнительного изучения. Эти исследования доказывают, что применение системной ХТ в режиме индукции и/или консолидации хорошо переносится, а дальнейшая оценка в сочетании с альтернативными химиотерапевтическими схемами может дать более многообещающие результаты.

Текущая неоадьювантная ХЛТ имеет ограниченное влияние на частоту возникновения отдаленных метастазов и показатели общей выживаемости при лечении больных МРРПК. Так, в 2015 г. Jian Xiao et al опубликовали результаты II фазы исследования, где предложили совершенно новый вариант «сэндвич»-схемы лечения [46]. Пациенты МРРПК получали неоадьювантную терапию с добавлением таргетного препарата

(бевацизумаб). Схема представляла собой: индукционная ПХТ (FOLFOX) + бевацизумаб® ХЛТ + бевацизумаб® консолидирующая ПХТ (FOLFOX). В исследовании участвовало 25 пациентов. Хирургический этап лечения проводился через 4–6 нед после окончания неoadъювантного этапа (только 2 пациента отказались от операции). Согласно критериям RECIST, у 18 пациентов (72 %) достигнут частичный клинический ответ, у остальных 7 пациентов (28 %) отмечена стабилизация опухолевого процесса. По данным патоморфологического исследования операционного материала, лишь у 9 пациентов был зарегистрирован полный патоморфологический ответ. Медиана наблюдения составила 25,3 мес. За весь период наблюдения было зарегистрировано 2 летальных исхода, у 4 пациентов было отмечено прогрессирование заболевания. Данное исследование обладает теми же недостатками, что и работа Gao Y. et al – проспективный дизайн и относительно небольшая когорта пациентов, что диктует необходимость оценки отдаленных результатов и проведения более масштабных исследований [46].

Обсуждение

На сегодняшний день современным стандартом лечения больных МРРПК является предоперационная ХЛТ с последующей операцией и адъювантной ХТ. Данная тактика лечения определена согласно клиническим рекомендациям стран Запада, а также на территории России (ESMO, NCCN, RUSSCO). Необходимость предоперационного этапа в лечении больных МРРПК объясняется потенциальной возможностью достижения максимальной регрессии опухоли в совокупности с обеспечением локального контроля и возможностью выполнения операции в объеме резекции R₀.

В рандомизированном исследовании III фазы M. Brændengen et al показали необходимость использования ХЛТ в случаях, когда прогнозируемый статус CRM и/или возможность достижения резекции R₀ подвергаются сомнению [47]. Выбор оптимального временного промежутка от окончания ЛТ до выполнения хирургического этапа лечения больных МРРПК непрост. Требуется соблюдение баланса между обеспечением достаточного времени для достижения максимального фиброза опухолевой ткани и возможностью выполнения операции в объеме R₀. Текущие рекомендации требуют, чтобы неoadъювантная терапия включала пролонгированный курс ЛТ с 5-ФУ или капецитабином в СОД 45–50,4 Гр или короткий курс ЛТ с СОД 25 Гр. Рекомендованное время ожидания между окончанием неoadъювантной терапии и операцией составляет 6–8 нед для пролонгированного курса ЛТ и 1 нед для короткого курса ЛТ [48, 49].

При увеличении интервала времени от операции до начала адъювантной ХТ положительный эффект уменьшается. Объединенный мета-анализ данных 9 исследований, включавший в совокупности 14357 пациентов, показал, что задержка начала адъювантной ХТ на каждые 4 нед повышает риск смерти на 12–14 %.

При условии начала ХТ позднее 16 нед после хирургического этапа лечения преимущества от назначения адъювантной ХТ наблюдаться не будет [50]. Решение о назначении адъювантной ХТ (фторпиримидины в моно-режиме или в сочетании с оксалиплатином) должно быть сбалансировано с учетом как риска, обусловленного прогнозируемой токсичностью для конкретного пациента, так и риска возникновения рецидива.

Большинство данных свидетельствуют о том, что кумулятивные дозы химиотерапевтических агентов, используемых в лечении больных раком прямой кишки, существенно ниже, чем для адъювантного лечения больных раком толстой кишки. Однако наиболее частым лимитирующим фактором в использовании ХТ в лечении больных раком прямой кишки остается токсичность данного метода, что может явиться причиной отказа пациента от продолжения лечения. Согласно исследованию, проведенному Carlos Fernández-Martos et al, использование индукционной ХТ существенно не влияет на регрессию опухоли и на возможность достижения полного патоморфологического ответа, однако позволяет снизить частоту развития химиотерапевтической токсичности 3–4 степени и, соответственно, повысить комплаентность пациентов ($p < 0,0001$) [37]. Опция использования индукционной ХТ включена в рекомендации NCCN с 2015 г. [48].

Подводя итог, следует отметить, что лечение больных МРРПК претерпело значительные изменения. Произошло смещение акцента на использование неoadъювантной ХЛТ, а внедрение новых химиотерапевтических препаратов и режимов позволили значительно увеличить выживаемость среди больных МРРПК. Опция послеоперационной ХЛТ может быть выборочно использована у пациентов с выявлением неблагоприятных прогностических факторов после первичной операции, таких как положительный край резекции, перфорация опухоли, неадекватный объем операции, экстранодальные и/или узловые депозиты, сосудистая, лимфатическая или периневральная инвазия, либо других причин высокого риска локального рецидива, либо если предоперационная ЛТ не проводилась. Подходы к лечению больных МРРПК на данный момент не являются статичными и постоянно совершенствуются. Наиболее привлекательным направлением является использование индукционной и/или консолидирующей ХТ, что на данный момент в большей степени применяется лишь в рамках не крупных одноцентровых клинических исследований. Дополнительный набор клинического материала позволит адекватно оценить эффективность данного подхода и определить показания к его применению.

Подводя итоги эволюции принципов построения неoadъювантного и адъювантного этапов в комплексном лечении больных МРРПК за 70-летний период, представленных результатами многочисленных одноцентровых и многоцентровых рандомизированных исследований, необходимо отметить, что за этот период произошло существенное увеличение показателей 5- и 10-летней общей и безрецидивной выживаемости.

Возросла частота выполнения резекции R_0 и сфинктеросберегающих операций, что несомненно улучшило и качество жизни прошедших комплексное лечение пациентов. За этот период оценены эффективность и побочные эффекты новых химиотерапевтических препаратов в различных дозах, схемах и их комбинациях. Изучены различные технологии, дозы, объем лучевого воздействия в монорежиме и при различных комбинациях с химиотерапевтическими препаратами в неоадьювантном и адьювантном режимах, различные последовательности лучевого, лекарственного, химиолучевого и хирургического лечения. Остались в истории многочисленные варианты применения в пред- или послеоперационном периоде лучевого или химиотерапевтического лечения в монорежиме. Результаты исследований показали, что получение наиболее высоких онкологических результатов в этой сложной и тяжелой группе больных МРРПК требует на сегодняшнем этапе неукоснительного соблюдения строгих онкологических правил объема, последовательности и временных интервалов использования трех методов воздействия – лучевого, химиотерапевтического и хирургического.

Выводы

1. На сегодняшний день современным стандартом является комплексное лечение больных МРРПК, начинающееся с пролонгированного курса неоадьювантной ХЛТ, последующей операции и этапа адьювантной ХТ.
2. Использование 3D-планирования и современных технологий ЛТ – конформной, интенсивно-модулированной и объемно-модулированной – позволяет значительно уменьшить объем облучения нормальных тканей. Это, в свою очередь, создает возможность избирательно увеличить СОД на опухоль и пораженные регионарные лимфоузлы со стандартной дозы мелкофракционного курса 50 Гр до 56–58 Гр, что приводит к увеличению на 10 % числа больных с полным морфологическим ответом.

3. Базовыми химиотерапевтическими препаратами остаются фторпиридины, а основной дополнительный препарат – оксалиплатин. Они используются в индукционном периоде и особенно в течение 3-месячного адьювантного периода по схемам CAPOX, FOLFOX, FOLFOXIRI. Менее токсично, но не менее эффективно использование в неоадьювантном периоде в пролонгированном курсе химиолучевого лечения перорального фторпиридина – капецитабина в дни проведения лучевой терапии в дозе, составляющей 80 % от его самостоятельного полного курса. Задержка начала адьювантной ХТ на каждые 4 нед повышает риск гибели пациента на 12–14 %.
4. Выполнение первым этапом у больных МРРПК хирургического лечения нецелесообразно, что, как правило, происходит при лечении в неонкологическом учреждении. Неадекватно проведенное или неполное обследование на дооперационном этапе, неадекватный объем оперативного вмешательства и другие причины, приводящие к высокому риску прогрессирования, требуют проведения пролонгированного курса адьювантной ХЛТ с последующей адьювантной ХТ.

Стандарты лечения больных МРРПК постоянно совершенствуются, и наиболее привлекательным, по результатам последних исследований, является использование индукционной ХТ перед проведением ХЛТ и консолидирующий курс ХТ в период 6–8 нед между ХЛТ и операцией, но их изучение еще не закончено. Также продолжаются исследования, оценивающие включение таргетных препаратов, в частности бевацизумаба, в комплексное лечение больных МРРПК.

Для цитирования: Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Анискин А.А., Полинровский А.В., Мадьяров Ж.М., Ткачев С.И., Егорова А.В., Анискина А.С. Эволюция неоадьювантного и адьювантного компонентов комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 64–73.

DOI: 10.12737/article_5cf3e4354d3276.60963732

The Evolution of Neoadjuvant and Adjuvant Component of Treatment of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer

D.V. Kuzmichev¹, Z.Z. Mamedli¹, A.A. Aniskin², A.V. Polinovskiy¹, J.M. Madyarov¹, S.I. Tkachev¹, A.V. Egorova², A.S. Aniskina¹

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center, Moscow, Russia;

2. N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: docaniskin@gmail.com

D.V. Kuzmichev – Senior Researcher, PhD Med.; Z.Z. Mamedli – Head of Dep., PhD Med.;

A.A. Aniskin – Resident; A.V. Polinovskiy – Researcher, PhD Med.; J.M. Madyarov – Doctor, PhD Med.;

S.I. Tkachev – Leading Researcher, Dr. Sci. Med., Prof.; A.V. Egorova – PhD Med., Prof.; A.S. Aniskina – Resident

Abstract

The results of numerous single-center and multicenter randomized and non-randomized studies on the treatment of patients with locally advanced rectal cancer (LARC) over a 70-year period are presented. The sequence of surgical, medicinal, radiation and chemoradiation treatment is represented. The doses and amount of radiation exposure are described, both in mono mode and with the use of various combinations of chemotherapeutic drugs in neoadjuvant and adjuvant regimens. The evolution of complex treatment

that has shifted has shifted the emphasis to the use of chemoradiation therapy in the neoadjuvant period, and the introduction of new chemotherapeutic drugs and regimens have significantly increased the survival rates among patients with LARC. The approaches to the treatment of patients with LARC are not static and are constantly being improved. This literature review shows the chronological sequence and major current trends in the neoadjuvant and adjuvant components of the treatment of patients with locally advanced rectal cancer.

Key words: *locally advanced rectal cancer, complex treatment, consolidation chemotherapy, induction chemotherapy, medical pathomorphosis*

Article received: 12.09.2018. Accepted for publication: 18.04.2019

REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant tumors in Russia in 2015. Moscow, 2017;11-2 (Russian).
2. The Beyond TME Collaborative. Brit J Surg. 2013;2(100(8)):1009-14.
3. Aleksic M, Hennes N, Ulrich B. Surgical treatment of locally advanced rectal cancer. Options and strategies. Dig Surg. 1998(15):342-6.
4. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. J Nat Cancer Institute. 1988;80(1):21-9.
5. Treurniet-Donker AD, van Putten WL, Wereldsma JC, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in The Netherlands. Cancer. 1991;67(8):2042-8.
6. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. Cancer. 1986;58(1):22-8.
7. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Lancet. 1996;348(9042):1610-4.
8. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2343-51.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki MP. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2005;352(26):2696-704.
10. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev. 2012. 3:CD004078.
11. Hajibandeh S, Hajibandeh S. Systematic Review: Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer with respect to Stage of Disease. Int Scholarly Res Notices. 2015;2015. 710569.
12. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med. 1985;312:1465-72.
13. Moertel CG, Childs DS, Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet. 1969;25(2):865-7.
14. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med. 1991;324:709-15.
15. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. J Clin Oncol. 1992;10(4):549-57.
16. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA. 1990;264(11):1444-50.
17. Haller DG, Catalano PG, MacDonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: for-year results of INT-DO89. Proc. ASCO. 1997;16:265a, abs. 940.
18. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter international study of oxaliplatin / 5-fluorouracil / leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350:2343-51.
19. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009;27:3109-16.
20. Shi Q, Sobrero A, Shields A, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. J Clin Oncol. 2017;35:18.
21. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;3. CD004078.
22. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol. 2010;28:859-65.
23. Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. Dis Colon Rectum. 1993;36:564-72.
24. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012(13):679-87.
25. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. N Engl J Med. 1997;336:980-87.
26. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate. J Clin Oncol. 2005;23(24):5644-50.
27. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse Effects of Preoperative Radiation Therapy for Rectal Cancer: Long-Term Follow-Up of the Swedish Rectal Cancer Trial. J Clin Oncol. 2005;23(34):8697-705.
28. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet. 2009;7(373(9666)):811-20.
29. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med. 2006;14(11(355)):1114-23.
30. Fernández-Martos C, Nogué M, Cejas P, et al. The role of capecitabine in locally advanced rectal cancer treatment: an update. Drugs. 2012;28(8(72)):1057-73.
31. Hofheinz R, Wenz F, Post S, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial. 2011 ASCO Annual Meeting. 2011. Abstract 3504.
32. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:579-88.
33. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal

- cancer: surgical end points from national surgical adjuvant breast and bowel project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1927-34.
34. Aschele C, Cionini L, Lonardi S. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2773-80.
35. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Brit J Surg.* 2006;93(10):1215-23.
36. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):241-8.
37. Fernández-Martos C, Pericay C. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):859-65.
38. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(10):1539-51.
39. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, Weisberger E. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(4):513-9.
40. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter Randomized Phase II Clinical Trial Comparing Neoadjuvant Oxaliplatin, Capecitabine, and Preoperative Radiotherapy with or without Cetuximab Followed by Total Mesorectal Excision in Patients With High-Risk Rectal Cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1620-27.
41. Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist.* 2011;16:614-20.
42. Habr-Gama A, Perez R.O, Sabbaga J, et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1927-34.
43. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg.* 2011;254:97-102.
44. Garcia-Aguilar J, Marcet J, Coutsoftides T, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy following chemoradiation on tumor response, adverse events, and surgical complications in patients with advanced rectal cancer treated with TME. *Ann Surg.* 2011;29(15): Suppl. 3514.
45. Gao YH, Lin J.Z, An X, et al. Neoadjuvant Sandwich Treatment With Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently With, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Prospective Phase 2 Trial. *Int J Oncol Biol Phys.* 2014;90(5):1153-60.
46. Xiao J, Chen Z, Li W, et al. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(1):21-7.
47. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3687-94.
48. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2018. Rectal Cancer. 2018.
49. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Rectal Cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6):81-5.
50. Biagi JJ, Raphael M, King WD, et al. The impact of time to adjuvant chemotherapy (AC) on survival in colorectal cancer (CRC): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):abstr 364.

For citation: Kuzmichev DV, Mamedli ZZ, Aniskin AA, Polinovskiy AV, Madyarov JM, Tkachev SI, Egorova AV, Aniskina AS. The Evolution of Neoadjuvant and Adjuvant Component of Treatment of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(3):64-73. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf3e4354d3276.60963732

В.А. Климанов^{1,2}, Ж.Ж. Галютдинова², М.А. Колыванова²**СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗОЙ, КЕРМОЙ И ИОНИЗАЦИОННОЙ КЕРМОЙ ДЛЯ ПОЛЕЙ МАЛЫХ РАЗМЕРОВ**

1. Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва. E-mail: vaklimanov@mail.ru;

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

В.А. Климанов – в.н.с., д.ф.-м.н., проф.; Ж.Ж. Галютдинова – зав. лаб.; М.А. Колыванова – зав. лаб.

Реферат

Цель: Изучение соотношений между пространственными распределениями в воде основных дозиметрических величин, а именно поглощенной дозой, кермой и ионизационной кермой, для полей малых размеров с круглым поперечным сечением, создаваемых расходящимися пучками тормозного излучения с максимальной энергией 6 МэВ.

Материал и методы: Методом Монте-Карло, используя коды EGSnrc и MCNP4C2, проведены расчеты указанных распределений в водном фантоме для пучков с радиусами на поверхности фантома от 0,1 до 3,0 см и для глубин до 40 см. Особенно детально изучены соотношения на глубинах до 5 см, где находится так называемая область накопления дозы (build-up).

Результаты: Показано, что отношение ионизационной кермы к керме для таких пучков при глубинах до 40 см практически постоянно и равно $0,9930 \pm 0,0005$. Отношение же поглощенной дозы к ионизационной керме, в отличие от конвенциональных квадратных пучков с площадью сечений $\geq 20 \text{ см}^2$, существенно меньше единицы при радиусах $\leq 1 \text{ см}$ на всех рассмотренных глубинах.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют, что соотношения между поглощенной дозой, кермой и ионизационной кермой для фотонных полей, создаваемых пучками малых поперечных сечений, сильно отличаются от таковых для традиционных пучков. Это обстоятельство следует учитывать при проведении дозиметрии малых полей.

Ключевые слова: клиническая дозиметрия, поглощенная доза, керма, ионизационная керма, малоразмерные поля

Поступила: 11.09.2018. Принята к публикации: 18.04.2019

Введение

Соотношения между поглощенной дозой (D), кермой (K) и ионизационной кермой (K_{col}) для фотонного излучения в различных средах имеют фундаментальное значение в радиационной дозиметрии. На эти соотношения решающее влияние оказывает перенос вторичных электронов, образующихся в среде при взаимодействии фотонов с веществом.

Поглощение энергии в средах при облучении их фотонами происходит в два этапа. На первом этапе фотоны в результате взаимодействия передают свою энергию (или ее часть) орбитальным электронам атомов, или в результате процесса образования пар создают пару электрон/позитрон. На втором этапе эти заряженные частицы в результате кулоновского взаимодействия передают свою энергию орбитальным электронам, производя основную ионизацию атомов и/или их возбуждение. При этом часть орбитальных электронов получают такую значительную кинетическую энергию, что сами, в свою очередь, способны производить ионизацию среды (дельта-электроны). Другим процессом взаимодействия заряженных частиц с веществом является испускание тормозного излучения. В силу сложности процессов взаимодействия и переноса заряженных частиц корректный расчет соотношений между D , K и K_{col} возможен только с помощью численных методов теории переноса излучений и, в частности, метода Монте-Карло.

Понятие «керма» вводится для косвенно ионизирующего излучения, в частности для фотонов. По определению она равна отношению dE_{tr} к dm , где dE_{tr} – средняя кинетическая энергия заряженных частиц, освобождаемых в массе вещества dm падающим

косвенно ионизирующим излучением в результате взаимодействия. Поэтому керма включает энергию, которую заряженные частицы впоследствии могут снова переизлучить в тормозное фотонное излучение. В свою очередь, компонента кермы, называемая ионизационной кермой, наоборот, эту энергию не включает.

Другое фундаментальное понятие радиационной дозиметрии «поглощенная доза» количественно описывает процесс поглощения энергии излучения в среде. Она равна отношению dE_a к dm , где dE_a – средняя энергия, поглощенная (т.е. ушедшая на ионизацию и возбуждение атомов) в массе вещества dm .

В условиях равновесия заряженных частиц (РЗЧ), называемого также электронным равновесием, поглощенная доза и ионизационная керма равны между собой. Однако при облучении среды внешними пучками РЗЧ практически не существует. В общем случае соотношение между D , K и K_{col} при падении внешних пучков на среду является сложной функцией спектра фотонов, глубины точки интереса и поперечных размеров пучков. В литературе (например, [1–4]) для отношения поглощенной дозы к ионизационной керме в точке интереса используется обозначение

$$\beta = D/K_{col}. \quad (1)$$

В конвенциональной лучевой терапии обычно используются поля, размеры которых, приведенные к квадратным полям, изменяются от 4×4 до 40×40 см. Для таких полей соотношение между глубинными распределениями D и K_{col} для мегавольтовых пучков имеет типичный вид, показанный на рис. 1.

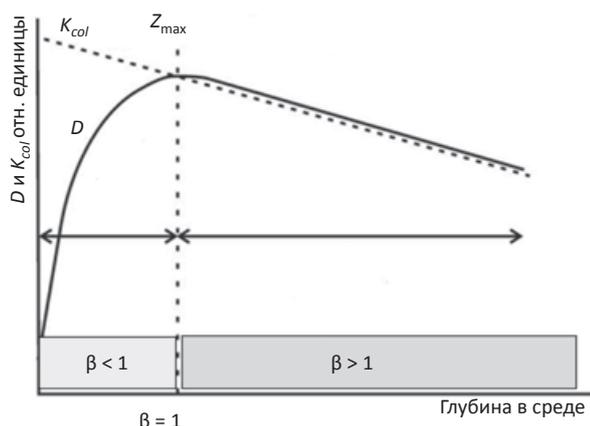


Рис. 1. Пространственные глубинные распределения поглощенной дозы и ионизационной кермы в воде для конвенциональных мегавольтовых пучков с поперечными сечениями более 4×4 см

Область на рис. 1, где $\beta \leq 1$, обычно называют областью накопления дозы. Здесь наблюдается возрастание поглощенной дозы при уменьшении кермы и ионизационной кермы. Область, где $\beta > 1$, а кривые для D и K_{col} идут практически параллельно, называют областью динамического равновесия, или областью квази-РЗЧ. Факт параллельности кривых имеет важное значение в клинической дозиметрии. Дело в том, что, строго говоря, ряд используемых детекторов измеряет не поглощенную тканевую дозу, а ионизационную керму. Наличие постоянного соотношения между поглощенной дозой и ионизационной кермой позволяет корректно пересчитывать показания последней в поглощенную дозу. Однако картина очень существенно изменяется при переходе к пучкам с малыми поперечными сечениями, где пропадает квази-РЗЧ. На данный эффект малых полей обращали внимание авторы ряда работ, например, авторы работы [5]. Однако в работе [5] фактически не приводятся конкретные результаты зависимости соотношения между D , K и K_{col} от поперечных размеров полей в области накопления. Данная проблема была исследована в настоящей работе для пучков тормозных фотонов 6 МВ с малыми круглыми поперечными сечениями в воде со спектром, рассчитанным в работе [6].

Материал и методы

Учитывая специфику проблемы, наиболее подходящим методом исследования дозовых функционалов поля фотонов в условиях отсутствия РЗЧ является метод Монте-Карло. В работе были использованы широко известные коды *EGSnrc* ([7], версия 2016 г.) и *MCNP4C2* [8]. Код *EGSnrc* является общепризнанным «золотым» стандартом расчета дозовых распределений, создаваемых пучками фотонов и электронов. С помощью *EGSnrc* (подпрограмма *DOSRZnrc*) проводился расчет глубинных распределений поглощенной дозы (значения поглощенной дозы и кермы на геоме-

трической оси пучка в воде для пучков радиусами от 0,1 до 3,0 см и глубин от 0,2 до 40 см. Файл сечений был сгенерирован *EGSnrcMP* пакетом из данных *PEGS4*, используя значения параметров $AP = 1$ кэВ, $AE = 512$ кэВ (полная энергия), где AP – граничные энергии образования тормозного излучения и AE – дельта-электронов соответственно. Электроны и фотоны замедлялись до кинетической энергии 1 кэВ ($ECUT = 1$ кэВ и $PCUT = 1$ кэВ). Размер водного фантома, для которого рассчитывались глубинные распределения, был радиусом 25 см и высотой 50 см.

Так как в коде *EGSnrc* нет опции для расчета ионизационной кермы, то для получения ее значений использовался код *MCNP4C2*. В этом коде для расчета транспорта электронов тоже применяется метод укрупненных столкновений, но шаг по энергии между столкновениями более крупный. Чтобы исключить возможное появление различия между результатами, получаемыми по этим двум кодам между собой ввиду данного обстоятельства, из результатов расчета по коду *MCNP4C2* определялось только отношение K_{col}/K . Значение этого отношения в сочетании с результатами расчета кермы по коду *EGSnrc* позволило определить значение ионизационной кермы.

Результаты и обсуждение

Из результатов расчета по коду *MCNP4C2* было получено, что для малых полей с круглыми поперечными сечениями, которые создаются в воде тормозными фотонами 6 МВ со спектром, взятом из работы [6], в изученном интервале размеров пучков и глубин точек интереса отношение K_{col}/K фактически постоянно и равно

$$K_{col}/K = 0,9930 \pm 0,0005. \tag{2}$$

Полученные в работе распределения поглощенной дозы и ионизационной кермы на геометрической оси расходящихся (конусных) пучков с круглыми поперечными сечениями для разных радиусов на поверхности фантома R_0 от 0,1 до 3,0 см показаны на рис. 2 и 3. Кривые для кермы на рис. 2 и 3 отдельно не приводятся, т.к. для рассмотренного спектра они практически совпадают с кривыми для ионизационной кермы.

Представленные результаты наглядно демонстрируют, что для малых полей радиусом $\leq 1,0$ см область, где $\beta \geq 1$, отсутствует. На рис. 2 и 3 показаны результаты для глубин до 5 см, но такая картина наблюдается и для больших глубин. Отметим, что вскоре после точки максимума кривые для глубинных распределений D и K_{col} с увеличением глубины для пучков с $R_0 = 0,1$ и 0,2 см начинают немного сближаться (отношение $\beta = D/K_{col}$ уменьшается). Однако при $R_0 \geq 0,4$ см значение β остается практически постоянным, начиная от глубин, немного превышающих глубину максимальной дозы и далее вплоть до глубины 40 см. Вместе с тем, типичный для конвенциональных полей вид зави-

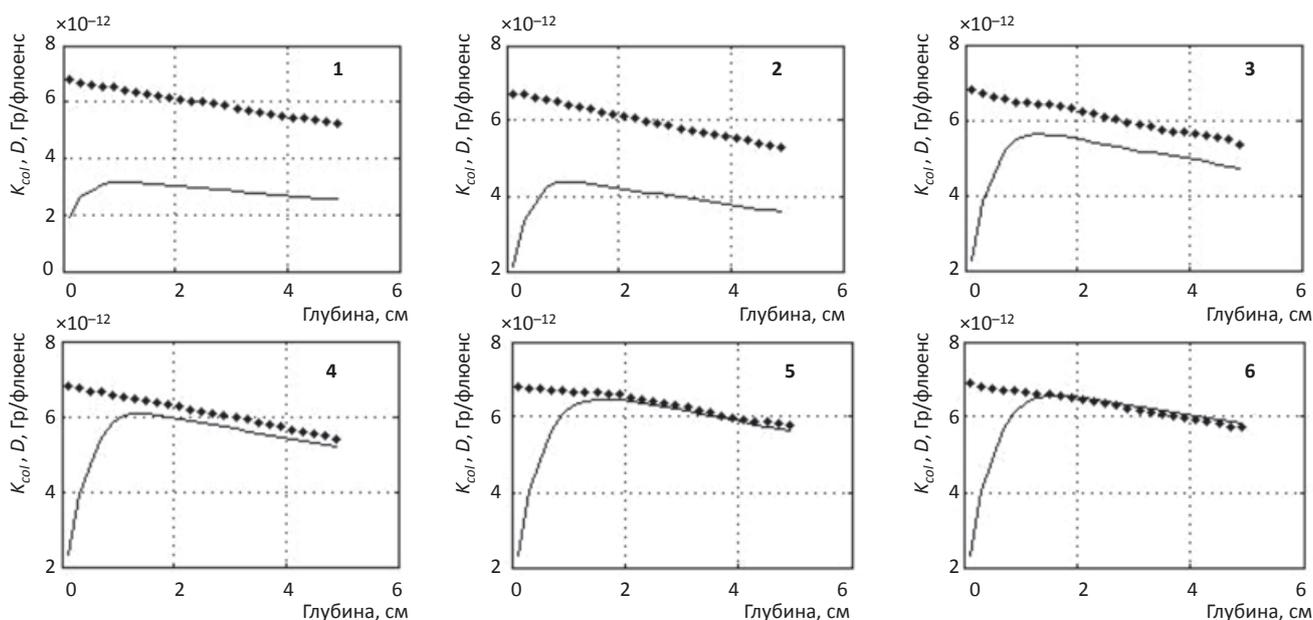


Рис. 2. Глубинные распределения поглощенной дозы (—) и ионизационной кермы (•••), создаваемые в воде конусными расходящимися пучками 6 МВ круглого сечения, при расстоянии от точечного источника до поверхности фантома 100 см для разных значений радиуса сечений на поверхности фантома.
 Обозначения: 1 – 0,1 см; 2 – 0,2 см; 3 – 0,4 см; 4 – 0,6 см; 5 – 1,25 см; 6 – 2,0 см

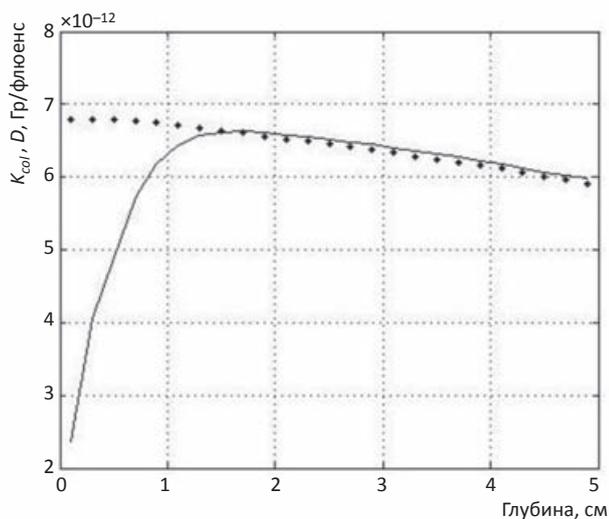


Рис. 3. Глубинные распределения поглощенной дозы (—) и ионизационной кермы (•••), создаваемые в воде конусным расходящимся пучком 6 МВ круглого сечения радиусом 3 см на поверхности фантома, при расстоянии точечный источник – поверхность фантома 100 см

симости отношения D/K_{col} от глубины с постоянным значением $\beta > 1$ после области максимальной дозы фактически наблюдается для пучков 6 МВ при $R_0 \geq 3,0$ см (рис. 3).

Заключение

Таким образом, в работе исследованы особенности соотношения между глубинными распределениями D , K и K_{col} в области малых полей для спектра тормозных фотонов 6 МВ. Оказалось, что в отличие от полей традиционных размеров, в малых полях вплоть до $R_0 \geq 1,0$ см кривые для D , K и K_{col} с увеличением глубины точки интереса не пересекаются, т.е. область, где $\beta \geq 1$, отсутствует. В то же время отношение K_{col}/K для рассмотренного спектра тормозных фотонов в области малых полей сохраняется постоянным.

Полученные в работе результаты представляют определенный интерес для клинической дозиметрии малых полей. Так как в условиях отсутствия электронного равновесия расчет значений кермы, вообще говоря, проще, чем расчет поглощенной дозы, то эти результаты будут также полезны при разработке систем независимого расчета поглощенной дозы для полей малых размеров.

В заключение авторы выражают признательность профессору НИЯУ МИФИ Ромоданову В.А. за помощь в проведении расчетов по коду MCNP4C2.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА в рамках научного проекта № 18-52-34008 и программы повышения конкурентоспособности НИЯУ МИФИ.

Для цитирования: Климанов В.А., Галяутдинова Ж.Ж., Кольванова М.А. Соотношение между поглощенной дозой, кермой и ионизационной кермой для полей малых размеров // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 74–77.

DOI: 10.12737/article_5cf3e5d39dc746.62423273

The Ratio between Absorbed Dose, Kerma and Ionization Kerma for Small-Size Fields**V.A. Klimanov^{1,2}, J.J. Galjautdinova², M.A. Kolyvanova²**

1. National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia. E-mail: vaklimanov@mail.ru;

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

V.A. Klimanov – Leading Researcher, Dr. Sci. Phys-Math., Prof.; J.J. Galjautdinova – Head of Lab.; M.A. Kolyvanova – Head of Lab.

Abstract

Purpose: Research of the relationships between spatial distributions in water of the main dosimetric values, namely the absorbed dose, kerma and ionization kerma, for small-size fields with a circular cross section created by divergent beams of bremsstrahlung spectrum with a maximum energy of 6 MeV.

Material and methods: Using the Monte-Carlo method with the codes EGSnrc and MCNP4C2, calculations were carried out for these distributions in a water phantom for beam radii on the phantom surface from 0.1 to 3.0 cm and for depths up to 40 cm. The ratio at depths up to 5 cm, where there is a so-called build-up area, is studied in particular detail.

Results: The results of calculations show that the ratio of ionization kerma to kerma for such beams at depths up to 40 cm is practically constant and equal to 0.9930 ± 0.0005 . The ratio of the absorbed dose to the ionization kerma, in contrast to conventional square beams with a cross-sectional area $\geq 20 \text{ cm}^2$, is much less than unity at radii of 1 cm at all the depths considered.

Conclusion: The data obtained show that the relationship between absorbed dose, kerma and ionization kerma for photon fields produced by beams of small cross sections is very different from that for traditional beams. This circumstance should be taken into account when conducting dosimetry of small fields.

Key words: *clinical dosimetry, dose, kerma, ionization kerma, small fields*

Article received: 11.09.2018. Accepted for publication: 18.04.2019

REFERENCES

- Loevinger R. A formalism for calculation of absorbed dose to a medium from photon and electron beams. *Med Phys.* 1981;8:1-12.
- Attix FH. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry.* New York: Wiley. 1986.
- Hannallah D, Zhu TC, Bjarngard DE. Electron disequilibrium in high-energy x-ray beams. *Med Phys.* 1996;23:1867-71.
- Klimanov VA. Radiobiological and dosimetric planning of radiotherapy and radionuclide therapy. Moscow: Izd. NNIU MEPhI. 2011.
- Kumar S, Deshpande DD, Nahum AE. Monte-Carlo-derived insights into dose–kerma–collision kerma inter-relationships for 50 keV–25 MeV photon beams in water, aluminum and copper. *Phys Med Biol.* 2015;60:501-19.
- Sheikh-Bagheria D, Roger DWO. Monte Carlo calculation of nine megavoltage photon beam spectra using the BEAM code. *Med Phys.* 2002;29(3):391-402.
- Rogers DWO, Kawrakow I, Seuntjens JP, et al. National Research Council of Canada Report No. PIRS-702 (rev C) NRC Usercodes for EGSnrc (Ottawa: NRCC). 2011.
- MCNP–A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. Version 4C, Ed. by JF Briesmeister (Los Alamos National Laboratory). 2000.

For citation: Klimanov VA, Galjautdinova JJ, Kolyvanova MA. The Ratio between Absorbed Dose, Kerma and Ionization Kerma for Small-Size Fields. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(3):74-7. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf3e5d39dc746.62423273

**Е.Н. Лыкова^{1,2}, М.В. Желтоножская^{1,2}, Ф.Ю. Смирнов³, П.И. Руднев⁴, А.П. Черняев^{1,2},
И.В. Чешигин⁵, В.Н. Яценко³**

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТОКА ТОРМОЗНЫХ ФОТОНОВ И НЕЙТРОНОВ ПРИ РАБОТЕ МЕДИЦИНСКОГО УСКОРИТЕЛЯ ЭЛЕКТРОНОВ

1. Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва. E-mail: iv-kate@yandex.ru;
2. НИИЯФ МГУ имени Д.В. Скобельцына, Москва;
3. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
4. ООО «Центр АПП», Москва;
5. Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Е.Н. Лыкова – старший преподаватель; М.В. Желтоножская – с.н.с.; Ф.Ю. Смирнов – медицинский физик; П.И. Руднев – директор; А.П. Черняев – зав. кафедры, д.ф.-м.н., проф.; И.В. Чешигин – с.н.с.; В.Н. Яценко – зав. лаб., к.т.н.

Реферат

Цель: Оценка вклада потока вторичных нейтронов в общий поток излучения при работе линейных медицинских ускорителей Trilogy и Clinac 2100 фирмы Varian для учета их влияния на здоровье пациентов и медицинского персонала.

Высокоэнергетические линейные ускорители электронов для лучевой терапии, работающие на энергиях выше, чем 8 МэВ, побочно генерируют потоки нейтронов при взаимодействии фотонов с элементами ускорителя и с конструкционными материалами помещения. Нейтроны могут образовываться в головке ускорителя (мишень, коллиматоры, сглаживающий фильтр и т.д.), процедурном кабинете и непосредственно в теле пациента.

Из-за высокой радиобиологической опасности нейтронного излучения, их вклад в общий поток излучения даже на уровне нескольких процентов существенно увеличивает дозу, получаемую пациентом.

Материал и методы: Исследование потоков вторичных нейтронов проводилось с использованием активационных методов на основе реакций (γ, n) и (n, γ) на детектирующей мишени естественного тантала ^{181}Ta . Также проводились измерения спектров нейтронов непосредственно в помещении при работе медицинского ускорителя с помощью спектрометра-дозиметра SDMF-1608PRO.DB.

Результаты: Было получено, что поток нейтронов на мишени тантала составляет 16 % от потока тормозных гамма-квантов на мишени при работе ускорителя с граничной энергией тормозного излучения 18 МэВ и 5 % при работе ускорителя с граничной энергией тормозного излучения 20 МэВ без учета энергетического вклада тепловых нейтронов.

Закключение: Следует отметить, что с учетом коэффициента относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронного излучения с энергиями 0,1–200 кэВ, равного 10, по сравнению коэффициентом ОБЭ для гамма-квантов (равного 1), даже в предварительных исследованиях наблюдается существенный недоучет вклада потока образующихся вторичных нейтронов в общую дозу, получаемую пациентом при лучевой терапии тормозными квантами 18 и 20 МэВ.

Ключевые слова: лучевая терапия, тормозное излучение, фотоядерные реакции, вторичные нейтроны, активационный метод

Поступила 11.07.2018. Принята к публикации: 18.04.2019

Введение

Развитие современных методов лечения с использованием линейных ускорителей электронов привело к широкому распространению и внедрению в лечебных онкологических учреждениях высокотехнологичных установок лучевой терапии. Несмотря на то, что новые технологии облучения пациентов обеспечивают существенное снижение поглощенной дозы от тормозных фотонов в нормальных тканях и критических органах, окружающих опухолевые очаги-мишени, любое сложное оборудование требует максимально тщательного контроля качества облучения, особенно в условиях его многолетней эксплуатации.

Высокоэнергетические линейные ускорители электронов для лучевой терапии, работающие на номинальных энергиях выше 8 МэВ, побочно генерируют потоки нейтронов при взаимодействии с элементами ускорителя и с конструкционными материалами помещения. Нейтроны могут образовываться в головке ускорителя (мишень, коллиматоры, сглаживающий фильтр и т.д.), в процедурном кабинете и непосредственно в теле пациента.

Поток вторичных нейтронов возникает в результате фотоядерных реакций (γ, xn). Ядерный фотоэффект возникает в процессе неупругого взаимодействия фотонов с атомными ядрами. При фоторасщеплении

ядра под действием тормозного излучения с энергиями выше порогов фотоядерных реакций возникают вторичные потоки фотонов, протонов, нейтронов и кластеров или осколков ядер.

Выход нейтронов при пороговых значениях энергии достаточно невелик, но возрастает с ее увеличением. Обычно считается, что нейтронными потоками можно пренебречь, если номинальная энергия тормозных фотонов не превышает 10 МэВ, а в лечебном зале нет конструкционных материалов с низким значением пороговых реакций для получения нейтронов.

Фотонейтроны возникают в реакции (γ, n) в области гигантского дипольного резонанса, когда энергия налетающего фотона выше пороговой энергии реакции (γ, n). Этот порог зависит от атомного числа мишени и приблизительно равен 8 МэВ для высоких атомных чисел (7,42 МэВ для вольфрама) [1–3]. Однако сечение реакции на средних и тяжелых ядрах приблизительно в 50 раз выше, чем сечение реакции на легких ядрах. Поэтому образование фотонейтронов в реакции (γ, n) происходит главным образом в головке ускорителя. Кроме того, вещества с большим атомным номером Z , находящиеся в головке ускорителя, имеют низкое сечение поглощения возникающих вторичных нейтронов [1–5]. Эти нейтроны не экранируются коллиматором линейного ускорителя и достигают пациента, внося дополнительный вклад в дозу, который, как правило,

не учитывается при планировании радиотерапевтического лечения. Из-за высокой радиобиологической опасности нейтронного излучения, вклад его в общий поток пучка даже на уровне нескольких процентов существенно увеличивает дозу, получаемую пациентом.

На проблемы учета вклада вторичных излучений обратили внимание еще в конце девяностых, начале двухтысячных годов [6–13]. Было проведено много исследований, где оценивалась роль фотоядерных реакций в формировании дозы [6–9], а также реакций на пучках протонов [6–11] и ионов [12, 13].

В последние годы появилось большое количество зарубежных исследований, посвященных проблемам недоучета вклада дозы от нейтронного излучения в общую дозу, получаемую пациентом при лучевой терапии [1–5, 14, 15]. В России же подобных исследований до настоящего времени практически не проводилось.

Необходимо отметить, что сегодня одним из основных требований к проведению лучевой терапии и к радиационной защите пациентов является максимально возможное снижение дозы в нормальных тканях и органах, окружающих объект лечения. Поэтому исследования дозы от нейтронов при работе линейного медицинского ускорителя и оценка возможного влияния этого фактора на радиационно-индуцированные вторичные раки является достаточно важной и актуальной задачей.

Материал и методы

Описание установок и условий измерения

В данной работе исследовались потоки вторичных нейтронов на линейных медицинских ускорителях Trilogy и Clinac 2100 фирмы Varian.

Ускоритель VarianTrilogy может работать в двух режимах генерации тормозных фотонных пучков 6 МэВ и 20 МэВ с диапазоном мощности дозы от 100 до 600 МЕ/мин. Ускоритель оснащен встроенным 120-лепестковым коллиматором с шириной центральной пласти-

ны 2,5 мм для формирования терапевтических полей от 0,5×0,5 до 40×40 см.

Ускоритель VarianClinac 2100 также обладает двумя режимами генерации тормозных фотонных пучков 6 МэВ и 18 МэВ с диапазоном мощности дозы от 100 до 600 МЕ/мин. Также данный ускоритель оснащен встроенным 120-лепестковым коллиматором с шириной центральной пластины 2,5 мм для формирования терапевтических полей от 0,5×0,5 до 40×40 см.

На рис. 1 представлен схематический вид помещения для проведения лучевой терапии с ускорителем VarianTrilogy.

Линейные ускорители работали в режиме генерации тормозного излучения с граничными энергиями 20 МэВ и 18 МэВ соответственно. Оба ускорителя были ориентированы вертикально вниз на пол с углом поворота гантри и коллиматора, равным 0°. Принципиальная схема облучения представлена на рис. 2. В экспериментах с методом активационного анализа использовалась максимальная установленная мощность дозы, равная 600 МЕ/мин. Для создания возможности сравнения разных моделей ускорителей пучки фотонов были откалиброваны медицинскими физиками в соответствии с действующим протоколом TRS-398. Калибровка была проведена так, чтобы осуществить доставку дозы 1 сГр/МЕ на глубину максимальной дозы для поля 10×10 см на расстоянии источник – ось 1 м.

В изоцентре позиционировался полистироновый пластинчатый твердотельный фантом RW3. Размеры фантома составляли 40×40×10 см. Танталовые фольги диаметром 24 мм и толщиной 10 мкм помещались в фантом на глубину 5 см на расстоянии источник–поверхность 95 см. Стандартный фантом RW3 считается водноэквивалентным в диапазонах энергий от 1,17 и 1,33 МэВ (⁶⁰Co) до 25 МэВ для фотонов и для электронов с энергиями 4–25 МэВ [16]. Доза на глубине 5 см была измерена откалиброванной ионизационной камерой и составила 60,5 ± 0,7 Гр в фантоме для поля с

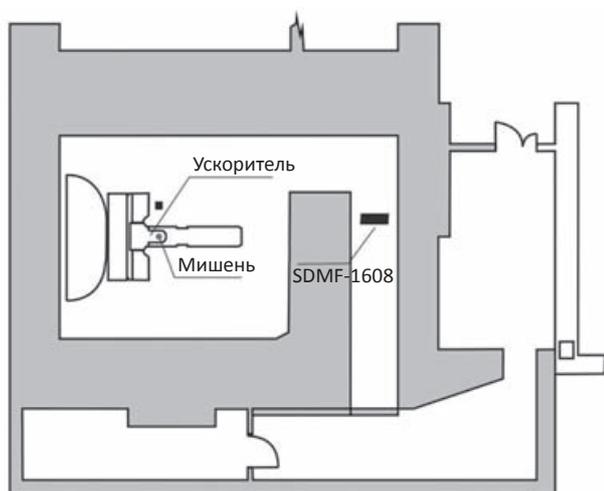


Рис. 1. Схематический вид помещения для проведения лучевой терапии с ускорителем VarianTrilogy

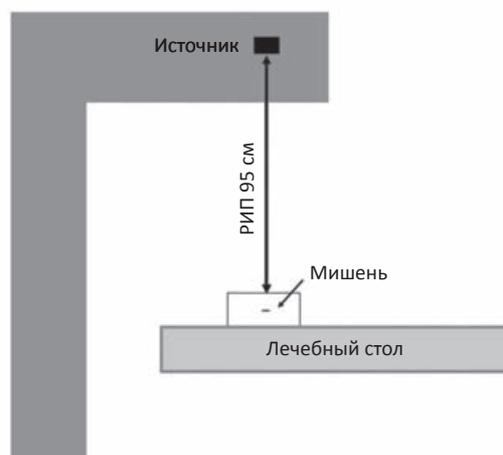


Рис. 2. Принципиальная схема облучения

размерами 20×20 см. Облучение фольг проводилось в точке на глубине 5 см, где доза фотонов составила ~60,4 Гр (5310 МЕ), накопленная за один сеанс облучения. Продолжительность облучения составила 8,85 мин на ускорителе VarianClinac 2100 и 8,88 мин на ускорителе VarianTrilogy.

Описание полупроводникового спектрометра

После облучения танталовые фольги измерялись на полупроводниковом спектрометре Canberra с детектором из сверхчистого германия большого объема с энергетическим разрешением 1,8 кэВ по гамма-линии 1332 кэВ ^{60}Co .

Оценка потоков тормозных гамма-квантов и нейтронов методом активационного анализа

Использование прямых спектрометрических методов измерений потока тормозных гамма-квантов и нейтронов при работе линейного медицинского ускорителя крайне затруднено в связи с импульсным режимом его работы и с высокой плотностью потока частиц в поле излучения (по разным оценкам, $\sim 10^{12}$ – 10^{14} частиц·см $^{-2}$ ·с $^{-1}$ [17]). Поэтому для решения этой задачи мы использовали активационный метод регистрации излучения. Регистрация тормозных гамма-квантов и нейтронов проводилась с использованием (γ, n) и (n, γ) -реакций. В качестве детектирующей мишени использовался естественный тантал ^{181}Ta , который является одним из наиболее изученных ядер как в фотоядерных реакциях, так и в реакциях с нейтронами в широком диапазоне энергий.

Известно, что при облучении детектирующей мишени потоком бомбардирующих частиц скорость образования ядер радиоактивного изотопа в мишени определяется двумя процессами: накоплением ядер в результате ядерной реакции и уменьшением их количества при их радиоактивном распаде:

$$dN^*/dt = \Phi \times \sigma \times N - \lambda \times N^* \quad (1)$$

где N – число атомов активируемого изотопа мишени; N^* – число образующихся радиоактивных ядер; Φ – плотность потока бомбардирующих частиц, частиц/(см 2 ·с);

λ – постоянная радиоактивного распада, с $^{-1}$;

σ – сечение реакции, барн.

Таким образом, при бомбардировке естественного тантала ^{181}Ta тормозными квантами в результате (γ, n) -реакции образуется ^{180}Ta :

$$N(^{180}\text{Ta}) = N \frac{(1 - e^{-\lambda_1 t})}{\lambda_1} \int_{E_{\text{порог}}}^{E_{\gamma}^{\text{max}}} \sigma_{\gamma, n}(E_{\gamma}) \times \Phi_{\gamma}(E_{\gamma}) \times dE_{\gamma}, \quad (2)$$

где $N(^{180}\text{Ta})$ – число ядер ^{180}Ta в облученной мишени, N – число атомов естественного тантала в мишени, $\sigma_{\gamma, n}$ – сечение (γ, n) -реакции, $\Phi_{\gamma}(E_{\gamma})$ – плотность потока γ -квантов, λ_1 – постоянная радиоактивного распада ^{180}Ta , t – время облучения мишени.

А при взаимодействии естественного тантала ^{181}Ta с потоком нейтронов в результате (n, γ) -реакции образуется ^{182}Ta :

$$N(^{180}\text{Ta}) = N \frac{(1 - e^{-\lambda_2 t})}{\lambda_2} \int_0^{E_n^{\text{max}}} \sigma_{n, \gamma}(E_n) \times \Phi_n(E_n) \times dE_n, \quad (3)$$

где $N(^{182}\text{Ta})$ – число ядер ^{182}Ta в облученной мишени, N – число атомов естественного тантала в мишени, $\sigma_{n, \gamma}$ – сечение (n, γ) -реакции, $\Phi_n(E_n)$ – плотность потока нейтронов, λ_2 – постоянная радиоактивного распада ^{182}Ta , t – время облучения мишени.

Органический однокристалльный спектрометр-дозиметр SDMF-1608PRO.DB

SDMF-1608PRO.DB – спектрометр-дозиметр нейтронного и гамма-излучения, предназначенный для измерения энергетического распределения плотности потока нейтронов и гамма-квантов в реальном времени.

Однокристалльный цифровой спектрометр-дозиметр нейтронного и γ -излучения SDMF-1608PRO.DB содержит органический сцинтиллятор с фотоэлектронным умножителем. В нем используются специальные фильтрующие алгоритмы математической обработки поступающих сигналов. Для разделения сигналов детектора, образующихся в результате регистрации нейтронов и гамма-квантов, используется метод цифровой идентификации по форме импульса. Непрерывный (аналоговый) сигнал, поступающий с детектора, подвергается дискретизации по времени и квантованию по уровню (оцифровке), т.е. представляется в цифровой форме и запоминается. Полученный массив данных обрабатывается по специальному алгоритму, результатом работы которого является определение типа частицы, попавшей в детектор. Дальнейший анализ может производиться неограниченное число раз с использованием различных алгоритмов [18, 19].

Использование одного и того же кристалла для одновременного измерения параметров фотонного и нейтронного излучения значительно упрощает процедуру проведения измерений.

Спектрометр обеспечивает измерение энергетического распределения плотности потока нейтронного излучения в диапазоне энергий 0,1–15 МэВ и γ -излучения в диапазоне энергий 0,08–6,5 МэВ в смешанных полях гамма-нейтронного излучения. На основании измеренных спектра и плотности потока рассчитываются следующие значения:

- мощность эффективной дозы и AMBIENTНОГО эквивалента дозы нейтронного и гамма-излучений (МАЭД) (Зв/ч);
- мощность поглощенной дозы нейтронного и гамма-излучений в биологической ткани (Гр/ч);
- мощность экспозиционной дозы гамма-излучения (Р/ч);
- мощность поглощенной дозы гамма-излучения в воздухе (мГр/ч);

Восстановление истинного спектра нейтронов и γ -квантов проводится методом сглаживающего дифференцирования аппаратных распределений с учетом поправок на многократное рассеяние излучения в кристалле сцинтиллятора и краевые эффекты (выход протонов и электронов за пределы сцинтиллятора).

Энергетическое разрешение спектрометра составляет:

Таблица 1
Основные характеристики спектрометра
SDMF-1608PRO.DB

Параметры	Значения
Диапазон энергий регистрируемого нейтронного излучения	100 кэВ – 16 МэВ
Диапазон энергий регистрируемого гамма-излучения	100 кэВ – 8 МэВ
Нижняя/верхняя граница измерения мощности эффективной дозы	От фона до 0,2 Зв/ч
Долговременная нестабильность (72 ч)	0,5 %
Среднее отклонение показаний от истинных значений при измерении мощности амбиентного эквивалента дозы нейтронного излучения	Не более 10 %
Среднее отклонение показаний от истинных значений при измерении мощности амбиентного эквивалента дозы Н*(10) гамма-излучения	Не более ±10 %
Энергетическое разрешение на энергии 662 кэВ (¹³⁷ Cs)	Не более 7,5 %
Анизотропия для нейтронного излучения	Не более +15 %
Максимальная плотность потока нейтронов через сцинтиллятор (без учета восстановления)	10 ¹³ н/см ² × с
Рабочая нагрузка детектора (максимальная нагрузка)	5×10 ⁴ имп/с (3×10 ⁵)

- 7–7,5 % по линии 0,662 МэВ (¹³⁷Cs);
- 4,5–5 % по линии 1,33 МэВ (⁶⁰Co).

Энергетическое разрешение нейтронного канала спектрометра определялось с использованием моноэнергетических нейтронов с энергией 14,5 МэВ из реакции T(d,n)⁴He и оказалось равным 2,5–3 % [22].

Основные характеристики спектрометра приведены в табл. 1 [23].

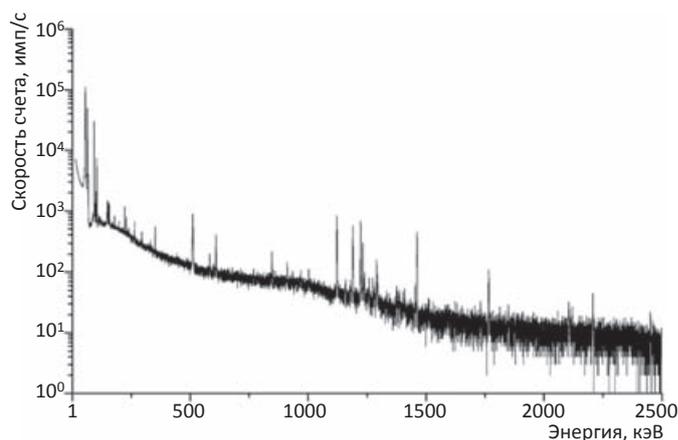


Рис. 3. Общий вид спектра облученной мишени

Результаты и обсуждение

После эксперимента облученные мишени из тантала измерялись на полупроводниковом спектрометре с детектором из сверхчистого германия. Общий вид полученного спектра облученной мишени приведен на рис. 3.

В измеренных спектрах надежно выделялись линии гамма-квантов радионуклида ¹⁸⁰Ta с периодом полураспада T_{1/2} = 8,15 ч, образующегося в (γ,n)-реакции, и радионуклида ¹⁸²Ta с периодом полураспада T_{1/2} = 115 сут, образующегося в (n,γ)-реакции (см. рис. 4). Активность ¹⁸⁰Ta составила 220 Бк для облученной мишени при номинальной энергии 18 МэВ и 1540 Бк для облученной мишени при 20 МэВ. Активность ¹⁸²Ta составила 2,6 и 34 Бк для мишеней, облученных при 18 и 20 МэВ соответственно.

Для оценки потока тормозного излучения и нейтронов (см. уравнения (2) и (3)) необходимо знать интегральные сечения (γ,n) и (n,γ)-реакций. Интегральное

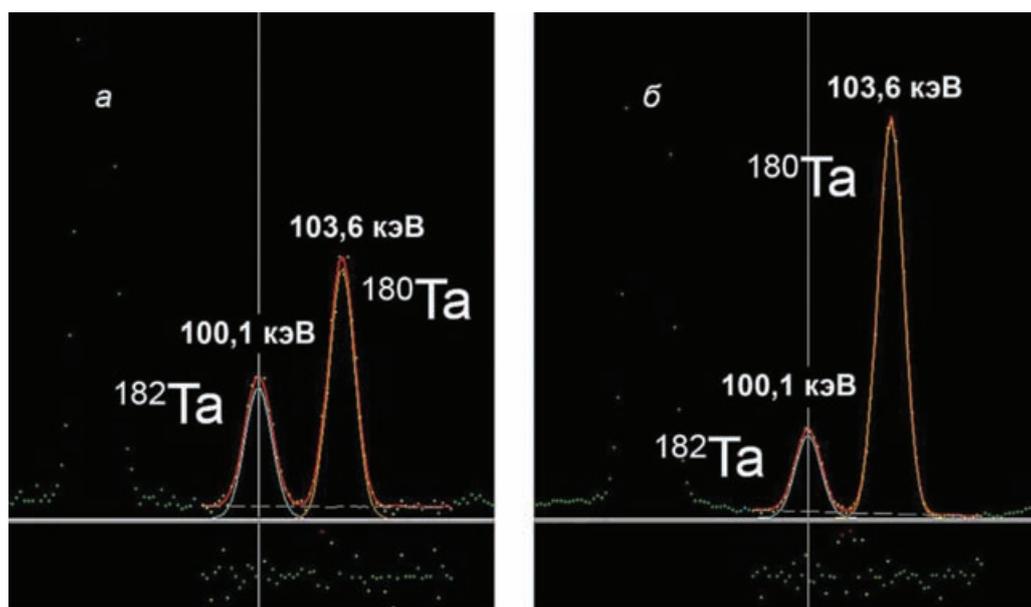


Рис. 4. Фрагменты спектров облученных мишеней, измеренных на полупроводниковом Ge-спектрометре (а – мишень, облученная тормозными квантами с номинальной энергией 18 МэВ, б – мишень, облученная с энергией 20 МэВ)

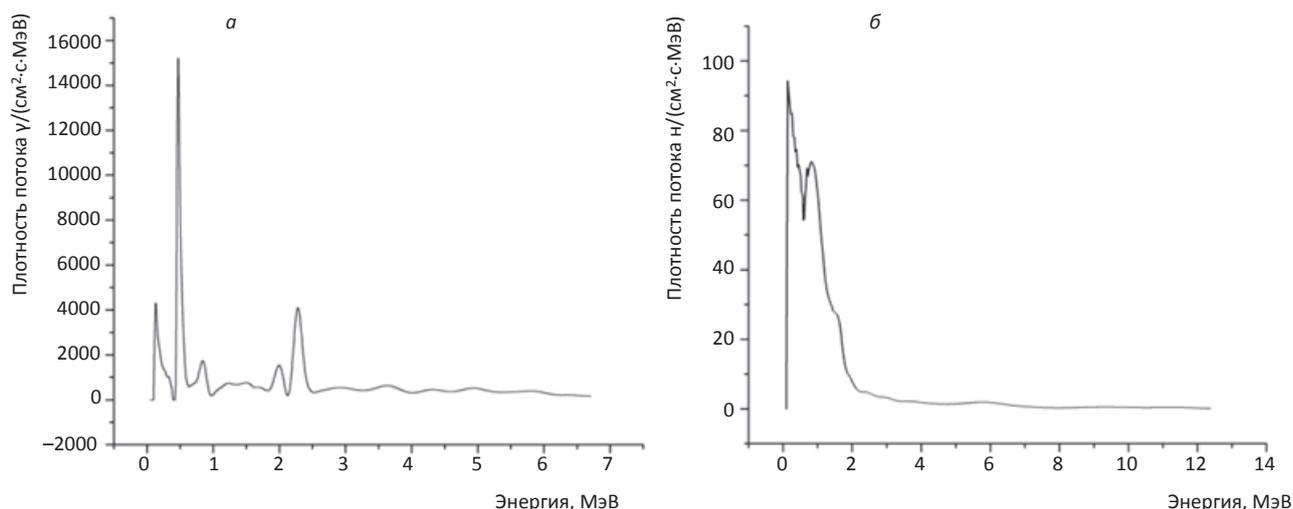


Рис. 5. Спектры, полученные при работе медицинского ускорителя с помощью спектрометра-дозиметра SDMF-1608PRO.DB (а – спектр гамма-квантов, б – спектр нейтронов)

сечение $\sigma_{\text{инт}}(\gamma, n)$ -реакции определить достаточно легко, т.к. данные о зависимости сечения реакции σ от энергии гамма-квантов измерены с хорошей точностью [24], нужно только свернуть распределение σ по энергии с тормозным распределением гамма-квантов. В результате у нас получилось не отнормированное по энергии сечение $\sigma_{\text{инт}}(\gamma, n) = 2300$ мбарн \times МэВ для мишени, облученной при 20 МэВ, а для мишени, облученной при 18 МэВ, $\sigma_{\text{инт}}(\gamma, n)$ составило 2188 мбарн \times МэВ.

С определением $\sigma_{\text{инт}}(n, \gamma)$ реакции ситуация значительно сложнее. Существуют полученные экспериментальные данные о сечениях для различных энергий нейтронов в экспериментальной библиотеке ядерных реакций ExFog. Однако получить распределение нейтронов по энергии активационным методом достаточно сложно.

Поэтому для корректной оценки потока нейтронов необходимо получить данные о распределении нейтронов по энергии. Для этого нами были произведены фоновые измерения спектрометром-дозиметром SDMF-1608PRO.DB с возможностью разделения быстрых нейтронов и гамма-квантов при его размещении в выходном колене каньона ускорителя. Измерения проводились при размерах радиационного поля 5 \times 5 см с минимально возможной мощностью дозы 100 МЕ/мин. В связи с высокой плотностью потоков гамма-квантов и нейтронов получить спектры удалось только при измерениях за внутренней стеной защитного лабиринта на расстоянии 3 м от изоцентра пучка (см. рис. 1). Полученные с помощью спектрометра-дозиметра SDMF-1608PRO.DB спектры гамма-квантов и нейтронов приведены на рис. 5.

На гамма-спектре (рис. 5а) мы отчетливо наблюдаем пик в области 2,2 МэВ, что свидетельствует о наличии в помещении нейтронов ((n, γ)-реакция на водороде). Распределение нейтронов (рис. 5б) из-за рассеяния нейтронов на материале экрана, естественно, не совпадает с реальным распределением после вылета из тор-

мозной мишени. Однако, даже после рассеяния нейтронов, положение резонансов должно сохраняться, происходит только «расползание» резонансных пиков. В полученном спектре нейтронов мы наблюдаем резонансы в области энергий от 0,2 МэВ до 1,5 МэВ, поэтому и сделали предположение, что основной вклад в образование ^{182}Ta вносят нейтроны этих энергий.

Для расчетов интегрального сечения реакции $^{181}\text{Ta}(n, \gamma)$ были использованы данные о сечениях из работы [25]. Так как сечение (n, γ)-реакции в области 0,2–1,5 МэВ относительно слабо изменяется (см. рис. 6), с учетом этого нами была взята величина сечения $\sigma_{\text{инт}}(n, \gamma) = 200$ мбарн.

Решив уравнения (2) и (3), мы получили, что плотность потоки нейтронов на мишени тантала составляет 16 % от плотности потока гамма-квантов на этой же мишени при работе ускорителя с номинальной энергией тормозного излучения 18 МэВ и 5 % при работе ускорителя с энергией тормозного излучения 20 МэВ.

Отдельно отметим, что в этих исследованиях не учитывался вклад тепловых нейтронов в общий поток, а он может значительно изменить приведенные оценки ввиду того, что сечение реакции (n, γ) для тепловых нейтронов может составить значительную величину.

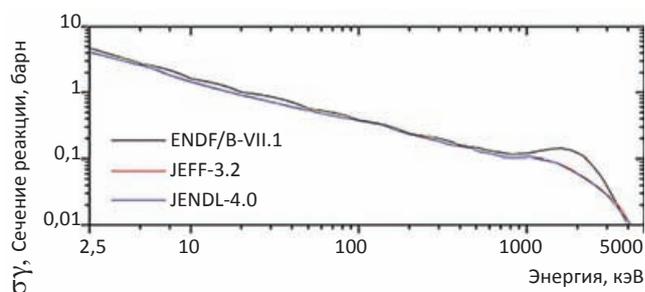


Рис. 6. Сечения реакции $^{181}\text{Ta}(n, \gamma)$ (значения из международных библиотек экспериментальных ядерных данных ENDF/B-VII.1, JEFF-3.2, JENDL-4.0) [25]

Заключение

В данной работе исследовались потоки вторичных нейтронов при работе на линейных медицинских ускорителях Trilogy и Clinac 2100 фирмы Varian активационным методом с использованием реакций (γ, n) и (n, γ) на детектирующей мишени из естественного тантала ^{181}Ta . Кроме того, были проведены измерения спектров нейтронов непосредственно в каньоне при работе медицинского ускорителя с помощью спектрометра-дозиметра SDMF-1608PRO.DB.

В результате было получено, что поток нейтронов на мишени тантала составляет 16 % от потока тормозных квантов на этой же мишени при работе ускорителя с максимальной энергией тормозного излучения 18 МэВ и 5 % при работе ускорителя с энергией 20 МэВ без учета вклада тепловых нейтронов.

Важно отметить, что с учетом радиационного вехового фактора нейтронного излучения с энергиями 0,1–200 кэВ, равного 10, по сравнению с таким же фактором для гамма-квантов (равного 1), даже в предварительных исследованиях наблюдается существенный недоучет вклада излучения вторичных нейтронов в общую эквивалентную дозу, получаемую пациентом при лучевой терапии тормозными квантами с номинальными энергиями 18 и 20 МэВ.

Для цитирования: Лыкова Е.Н., Желтоножская М.В., Смирнов Ф.Ю., Руднев П.И., Черняев А.П., Чешигин И.В., Яценко В.Н. Исследование потока тормозных фотонов и нейтронов при работе медицинского ускорителя электронов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 78–84.

DOI: 10.12737/article_5cf3e86a478d20.08095360

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 3. P. 78–84

Radiation Physics, Technology and Dosimetry

DOI: 10.12737/article_5cf3e86a478d20.08095360

Analysis of the Bremsstrahlung Photons Flux and the Neutrons Beams during the Operation of an Electrons Medical Accelerator

E.N. Lykova^{1,2}, M.V. Zheltonozhskaya^{1,2}, F.Yu. Smirnov³, P.I. Rudnev⁴, A.P. Chernyaev^{1,2}, I.V. Cheshigin⁵, V.N. Yatsenko³

1. Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: iv-kate@yandex.ru;
2. D.V. Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
3. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;
4. LLC "Center ATSP", Moscow, Russia;
5. National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

E.N. Lykova – Senior Lecturer; M.V. Zheltonozhskaya – Senior Researcher, PhD Tech.; F.Yu. Smirnov – Medical Physicist; P.I. Rudnev – Director; A.P. Chernyaev – Head of Dep., Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.; I.V. Cheshigin – Senior Researcher; V.N. Yatsenko – Head of Lab., PhD Tech.

Abstract

Purpose: To estimate the contribution of the secondary neutron flux to the total radiation flux during the operation of Trilogy linear medical accelerator and Varian's Clinac 2100 accelerator for assessment of impact on the health of patients and medical personnel.

High-energy linear accelerators operating at energies higher than 8 MeV generate neutron fluxes when interacting with accelerator elements and with structural materials of the room for treating patients. Neutrons can form at the accelerator head (target, collimators, smoothing filter, etc.), the procedure room, and directly in the patient's body.

Because of the high radiobiological hazard of neutron radiation, its contribution to the total beam flux, even at a level of few percent, substantially increases the dose received by the patient.

Material and methods: Secondary neutron fluxes were investigated during the process of the linear medical accelerators Trilogy and Clinac 2100 of Varian operation by the photoactivation method using (γ, n) and (n, γ) reactions on the detection target of natural ^{181}Ta . In addition, measurements of neutron spectra were carried out directly in the room during the operation of a medical accelerator using a spectrometer-dosimeter SDMF-1608.

Results: It was determined that the neutron flux on the tantalum target is 16 % of the gamma-ray flux on the same target when the accelerator is operated with a 18 MeV bremsstrahlung energy and 5 % when the accelerator is operated with a 20 MeV excluding thermal neutrons.

Conclusion: Finally, it may be noted that, taking into account the coefficient of relative biological efficiency (RBE) of neutron radiation for neutrons with energies of 0.1–200 keV equal to 10 compared with the RBE coefficient for gamma quanta (equal to 1), even preliminary analysis demonstrates significant underestimation of the contribution of neutrons dose to the total dose received by the patient in radiation therapy using bremsstrahlung of 18 and 20 MeV.

Key words: radiation therapy, bremsstrahlung, photonuclear reactions, secondary neutrons, activation method

Article received: 11.07.2018. Accepted for publication: 18.04.2019

REFERENCES

1. Carrillo HR, Almaraz BH, Dávila VM, Hernández AO. Neutron spectrum and doses in a 18 MV Linac. J Radioanal Nucl Chem. 2010;283:261-5.
2. Zanini A, Durisi E, Fasolo F, Ongaro C, Visca L, Nastasi U, et al. Monte Carlo simulation of the photoneutron field in linac radiotherapy treatments with different collimation systems. Phys Med Biol. 2004;49:571-82.
3. Pena J, Franco L, Gómez F, Iglesias A, Pardo J, Pombar M. Monte Carlo study of Siemens PRIMUS photoneutron production. Phys Med Biol. 2005;50:5921-33.
4. Seltzer SM. An assessment of the role of charged secondaries from nonelastic nuclear interaction by therapy proton beam in water. National Institute of Standards and Tehnology Technical Reports No. NISTIR 5221, 1993.

5. Schimmerling W, Rapkin M, Wong M, Howard J. The propagation of relativistic heavy ions in multielement beam lines. *Med Phys.* 1986;13:217-23.
6. Varzar SM, Tultaev AV, Chernyaev AP. The role of secondary particles in the passage of ionizing radiation through biological media. *Med Fizika*. 2001;9:58-67. (Russian).
7. Satherberg A, Johansson L. Photonuclear production in tissue for different 50 MV bremsstrahlung beams. *Med Phys.* 1998;25:683.
8. Allen PD, Chaudhri MA. The dose contribution due to photonuclear reaction during radioterapy. *Med Phys.* 1982;9:904.
9. Spurny F, Johansson L, Satherberg A, Bednar J, Turek K. The contribution of secondary heavy particles to the absorbed dose from high energy photon beam. *Phys Med Biol.* 1996;41:2643.
10. Ahnesjo A, Weber L, Nilsson P. Modeling transmission and scatter or photon beam attenuator. *Med Phys.* 1995;22:1711.
11. Gottschalk B, Platais R, Paganetti H. Nuclear interaction of 160 MeV protons stopping in copper: a test of Monte Carlo nuclear models. *Med Phys.* 1999;26:2597.
12. Carlsson CA, Carlsson GA. Proton dosimetry with 185 MeV protons: dose buildup from secondary protons recoil electrons. *Health Phys.* 1977;33:481.
13. Deasy JO. A proton dose calculation algorithm for conformal therapy simulations based on Moliere's theory of lateral deflections. *Phys Med.* 1998;25:476.
14. Hassan Ali Nedaie, Hoda Darestani, Nooshin Banaee, Negin Shagholi, Kheirollah Mohammadi, Arjang Shahvar et al. Neutron dose measurements of Varian and Elekta linacs by TLD600 and TLD700 dosimeters and comparison with MCNP calculations. *J Med Phys* 2014;39(1):10-17.
15. Hashemi SM, Hashemi-Malayeri B, Raisali G, Shokrani P, Sharafi AA. A study of the photoneutron dose equivalent resulting from a Saturne 20 medical linac using Monte Carlo method. *Nukleonika*; 2007;52:39-43.
16. PTW Freiburg GmbH, Germany. Available from: http://www.ptw.de/acrylic_and_rw3_slab_phantoms0.html.
17. Alireza Naseria, Asghar Mesbahia. A review on photoneutrons characteristics in radiation therapy with high-energy photon beams. *Rep Practical Oncol Radiother.* 2010;15:138-44.
18. Sellin PJ, Jaffar G, Jastaniah SD. Performance of digital algorithms for n/γ pulse shape discrimination using a liquid scintillation detector. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record.* 2003.
19. Digital Gamma Neutron Discrimination with Liquid Scintillators. Application Note AN2506. Rev. 3, 09 September 2016. 00117-10-DGT20-ANXX.
20. X and gamma reference radiation for calibrating dosimeters and dose rate meters and for determining their response as a function of photon energy. ISO 4037.
21. Reference neutron radiations. ISO 8529.
22. Moiseev NN, Dydyk AV. Investigation of the scintillation spectrometer-dosimeter of gamma quanta and fast neutrons. *ANRI.* 2016;4:24-30. (Russian).
23. Description Spectrometer-dosimeter SDMF-1608. Available from: www.centeradc.ru.
24. Varlamov AV, Varlamov VV, Rudenko DS, Stepanov ME. Atlas of Giant Dipole Resonances. IAEA Nuclear Data Section. Vienna: Wagramerstrasse 5, A-1400. 1999.
25. McDermott BJ, Blain E, Daskalakis A, et al. Ta(n,γ) cross section and average resonance parameter measurements in the unresolved resonance region from 24 to 1180 keV using a filtered-beam technique. *Phys Rev.* 2017;96:014607(11).

For citation: Lykova EN, Zheltonozhskaya MV, Smirnov FYu, Rudnev PI, Chernyaev AP, Cheshigin IV, Yatsenko VN. Analysis of the Bremsstrahlung Photons Flux and the Neutrons Beams during the Operation of an Electrons Medical Accelerator. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(3):78-84. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf3e86a478d20.08095360

С.Ф. Вершинина**ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (К 100-ЛЕТИЮ ФГБУ «РНЦРХТ ИМ. АКАДЕМИКА А.М. ГРАНОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ)**

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru

С.Ф. Вершинина – в.н.с., д.б.н.

Поступила: 25.10.2018. Принята к публикации: 18.04.2019

Природа рентгеновских лучей и радия и изучение действия при лечении злокачественных опухолей были поставлены на научную основу в России с момента основания в 1918 г. Государственного рентгенологического и радиологического института. Организатором и бессменным директором института с 1918 по 1950 гг. был заслуженный деятель науки, доктор медицинских и биологических наук, профессор, генерал-майор медицинской службы, а в годы Великой Отечественной войны – и главный радиолог страны – Михаил Исаевич Немёнов.

Благодаря усилиям М.И. Немёнова институт стал первым в мире специализированным научно-исследовательским учреждением рентгенорадиологического профиля. Лучевое лечение онкологических больных осуществлялось в клиническом отделе института, тесно связанным с лабораториями, проводившими доклинические экспериментальные исследования.

В первые годы существования института аппараты для производства рентгеновских снимков у больных с новообразованиями были с современных позиций достаточно примитивны. Тем не менее, снимки, сделанные с помощью этих аппаратов, по заключению медиков, были вполне пригодны для изучения и постановки диагнозов. Однако были и разительные отличия по сравнению с современными аппаратами. Во-первых, это дозы облучения, которые получали пациенты, но, прежде всего, медперсонал, обслуживавший аппарат. Для получения одинаковых снимков доза облучения от старого аппарата превышала уровень радиации от современного в 1500 раз. Но главным отличием было время экспозиции: для получения отчетливого снимка, скажем, таза, пациенту следовало лежать под источником рентгеновского излучения 90 мин, в то время как современному аппарату достаточно для снимка



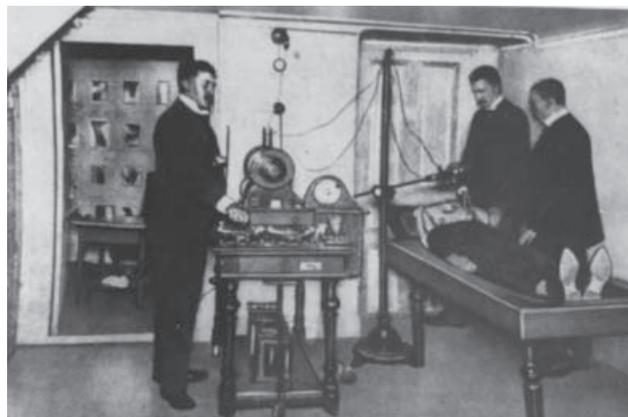
Заслуженный деятель науки, профессор Михаил Исаевич Немёнов

21 мс, что делает процедуру мгновенной и практически безопасной.

29 января 1919 г. в клинику института, тогда единственную рентгенологическую клинику в мире, была принята первая больная с саркомой легкого. С этого момента и по настоящее время наплыв онкологических больных со всей страны увеличивался. До открытия Ленинградского научно-исследовательского онкологического института им. Н.Н. Петрова было долгих 9 лет, а лучевые методы диагностики и лечения онкологических больных были внедрены в НИИ онкологии лишь через год (в 1928 г.) после его открытия. Все эти годы проблемой лучевого лечения злокачественных опухолей занимались сотрудники Государственного рентгенологического и радиологического института Наркомздрава СССР. Широким фронтом в институте были развернуты работы по изучению биологии рака и его терапии.



Получение рентгеновского изображения в XIX веке



Лучевое лечение больного раком кожи



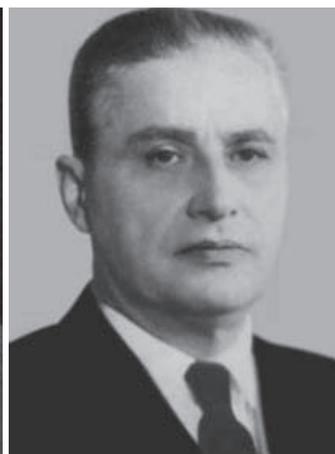
Заслуженный деятель науки,
профессор
Георгий Владимирович Шор



Профессор,
академик АМН СССР
Леон Манусович Шабад



Профессор,
академик АМН СССР
Леонид Федорович Ларионов



Академик АМН СССР, директор
Института медицинской
радиологии АМН СССР
Георгий Артемьевич Зедгендидзе

В 1920 г. Михаил Исаевич Немёнов издает 360-страничное руководство для врачей и студентов под названием «Рентгенотерапия», которое до сих пор является настольной книгой для лучевых терапевтов.

В 1922 г. в институте был основан онкологический отдел. Руководителем отдела стал заслуженный деятель науки, профессор Георгий Владимирович Шор. Он уделял огромное внимание экспериментальной радиобиологии, исследовал факторы, влияющие на развитие и течение рака. По существу, с целью лучевого воздействия на опухоль им были разработаны теоретические предпосылки для рационального применения ионизирующего излучения у онкологических больных. В отделе у проф. Г.В. Шора работали выдающиеся экспериментаторы, в будущем академики.

Так, тогда еще молодой ученый Леон Манусович Шабад вызывал рак у животных путем регулярного смазывания их кожи каменноугольной смолой. Это был так называемый «дегтярный рак». «Дегтярный» рак белых мышей аналогичен кожному раку человека и является прекрасной моделью для изучения этиологии и патогенеза этого заболевания. Л.М. Шабад производил у мышей удаление кожи, смазывавшейся дегтем. Если это удаление смазанного участка производилось целиком, в пределах нормальной кожи, то в дальнейшем на месте операции никаких патологических явлений не обнаруживалось. При частичном иссечении на оставшихся участках появлялись папилломы и карциномы. Эти работы внесли существенный вклад в представление о значении общих и местных факторов в возникновении злокачественных опухолей.

В 1923 г. институт стал официально называться Центральным рентгенологическим, радиологическим и раковым институтом Наркомздрава СССР. Именно в раковом отделе Центрального рентгенологического, радиологического и ракового института были заложены Л.М. Шабадом основы экспериментального канцерогенеза.

В онкологическом отделе у профессора Г.В. Шора работал также Леонид Федорович Ларионов, который ставил классические опыты по противоопухолевому эффекту ионизирующих излучений и испы-

тывал на раковых мышцах не только лучи Рентгена. Л.Ф. Ларионов рассматривал рак как болезнь всего организма, о чем он написал в 1931 г. статью. В 1937 г. в онкологическом отделе была создана раковая лаборатория, которую возглавил профессор Л.Ф. Ларионов.

Под руководством Л.Ф. Ларионова в лаборатории были проведены комплексные цитофизиологические исследования нормальных и злокачественных тканей животных и человека и их отношения к витальным красителям. Накапливался материал для сопоставления цитофизиологических характеристик нормальных и опухолевых клеток. В 1930 г. поступил в аспирантуру в раковый отдел института Георгий Артемьевич Зедгендидзе, который проводил широкомасштабные радиобиологические исследования на экспериментальных опухолях. Ему удалось получить излечение «дегтярного рака» у мышей рентгеновыми лучами. Таким образом, в раковом отделе института исследовали на животных лучевые факторы, влияющие на возникновение и течение рака, а также осуществляли лечение опухолей рентгеновским излучением. Эти экспериментальные работы получили мировое признание. Великолепные по тем временам результаты были достигнуты при лечении больных раком матки и кожным раком. Многие сотрудники (Ф.С. Гроссман, Е.Р. Новотельнова, К.Н. Чочиа, О.И. Арнштамм и др.) разрабатывали методики рационального лучевого лечения рака языка, гортани, глотки, шейки матки, пищевода.

В клиническую практику была внедрена лучевая терапия с использованием естественных и искусственных радиоизотопов радия, радона, кобальта, фосфора, золота, цезия, церия и др. Лауреат Нобелевской премии, директор Института радия в Париже Мария Склодовская-Кюри лично патронировала и поставляла препараты радия Центральному рентгенологическому, радиологическому и раковому институту для лечения онкологических больных. По инициативе М.И. Немёнова в 1919 г. создается журнал «Вестник рентгенологии и радиологии» на русском и нескольких европейских языках, что дало возможность обмениваться опытом лучевого лечения онкологических боль-

ных с ведущими специалистами Европы и Америки. В эти же годы в институте был открыт раковый музей (зав. проф. В.Г. Гаршин), где находилась коллекция препаратов опухолей человека и животных. И сегодня, спустя 100 лет, усилиями патологоанатомов сохранены ценные экспонаты раковых опухолей.

На протяжении многих лет лучевая терапия широко использовалась при хирургическом лечении онкологических заболеваний, особенно хорошие данные были получены при раке прямой кишки. Результаты многолетнего использования радиотерапии при онкопатологии были обобщены Ф.С. Гроссманом в книге «Радиотерапия хирургических заболеваний» (Ленгиз, 1937).

В институте на основании экспериментальных работ и большого клинического материала были разработаны методики лучевой терапии аденом гипофиза и язвенной болезни желудка как факультативного предрака (М.И. Немёнов, А.М. Югенбург, Е.Н. Можарова). Больные с онкологическими заболеваниями приезжали со всего Советского Союза, и клиника института не вмещала всех пациентов с онкопатологией, поэтому в институте открылась вторая раковая клиника, которой дано было название «Клиника памяти Бергонье» в честь французского ученого, погибшего от профессионального рака рентгенологов и отдавшего свою жизнь на борьбу с раковыми заболеваниями.

Деятельность института не прекращалась даже в годы Великой Отечественной войны. Михаил Исаевич Немёнов и его сын – Леонид Михайлович Немёнов (в будущем академик) монтировали переносные рентгеновские установки в полевых госпиталях, благодаря которым смогли вернуться в строй около 75 % лечившихся бойцов. В послевоенные годы в Центральном рентгенологическом, радиологическом и раковом институте продолжалось усовершенствование и разработка дистанционной и контактной лучевой терапии злокачественных опухолей. Большое внимание в институте уделялось организации противораковой борьбы и пропаганде лучевых методов лечения злокачественных опухолей. Под редакцией М.И. Немёнова ведущие онкологи института стали выпускать периодические издания «Онкологические листки», предназначенные для врачей и имеющих целью восполнить их знания по различным вопросам онкологии. Так, А.В. Кантин написал «Рак молочной железы и его лечение»; М.И. Немёнов – «Рак кожи и его лечение», «Рак языка и его лечение», «Эмбриоцитомы и их лечение рентгеновыми лучами»; К.Н. Чочиа – «Рак гортани и его лечение»; Я.В. Лавочкин – «Рак прямой кишки и его лечение»; В.А. Шаак «Рак желудка и его лечение»; Л.Р. Протас – «Рак ободочной кишки и его лечение»; Г.В. Шор – «Биопсия. Повышение ее значения как диагностического метода для раннего выявления злокачественных опухолей».

Шли годы. Совершенствовались методы лучевой терапии онкологических больных. Сотрудники института начали разрабатывать модели гамма-аппаратов, испытывать бетатронные установки, аппараты «ГУТ Со-400, «Луч», «Рокус» для лечения онкологических больных, много было сделано в те годы для клинической дозиметрии.

Внедрение разработок института в лечебные и научно-исследовательские учреждения Министерства здравоохранения СССР потребовало установить единые методы измерений. Общее методическое руководство всей дозиметрической службой системы здравоохранения СССР было возложено на Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Министерства здравоохранения СССР (ЦНИРПИ). Для выполнения возложенных на институт задач в нем была организована поверочно-дозиметрическая лаборатория, которая с 1965 г. начала метрологическую поверку приборов для медицинских учреждений. Институт стал центром поверочно-дозиметрической службы в системе здравоохранения Советского Союза и головным учреждением по медицинским источникам излучения и клинической дозиметрии. В настоящее время Базовая лаборатория метрологической службы ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» входит в сеть лабораторий вторичных стандартов (SSDL) системы МАГАТЭ.

В 1963 г. в институте появился первый линейный ускоритель электронов на 4,3 МэВ, позволивший улучшить результаты лучевого воздействия на опухоль больного и снизить степень тяжести лучевых повреждений здоровых тканей. В 70-х гг. прошлого века лечение онкологических больных осуществлялось на линейных ускорителях ЛУЭ-15, ЛУЭР-20.

В 1979 г. в институте были произведены первые эндovasкулярные вмешательства – эмболизация опухолей почек и печени.

К 1990 г. академиком Анатолием Михайловичем Грановым были разработаны технологии интервенционной радиологии в лечении онкологических заболеваний. В 2012 г. итогом накопленных работ явилась монография акад. А.М. Гранова и акад. М.И. Давыдова «Интервенционная радиология в онкологии».

На протяжении нескольких десятков лет в институте профессор Лидия Петровна Симбирцева создавала новые методы лучевой и комбинированной терапии опухолевых заболеваний. В 1985 г. Л.П. Симбирцева и Л. Холсти (Финляндия) написали фундаментальную монографию «Лимфогранулематоз», в которой изложили теоретические и практические проблемы этого тяжелейшего заболевания. В последующем повышением эффективности лучевого и комбинированного лечения онкологических больных занимались в отделе профессора Луизы Ибрагимовны Коротковой. Принципиально новой разработкой института явилось создание протонного комплекса на базе синхротрона ЛИЯФ с энергией пучка 1000 МэВ. В течение почти 30 лет проф. Борис Александрович Коннов лечил на синхротроне по своему методу эндоселлярные аденомы гипофиза и неоперабельные аневризмы сосудов головного мозга, получая до 95 % излечения. Дело, начатое Б.А. Конновым, получило «второе дыхание» в РНЦРХТ им. академика А. М. Гранова МЗ РФ, где и сегодня по его методикам лечат больных с опухолями головного мозга.

Сегодня в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова МЗ РФ благодаря многолетним усили-



Академик РАН, профессор, лауреат Государственной премии России и премии Правительства РФ
Анатолий Михайлович Гранов

ям профессора Леонида Авраамовича Тютиня создан центр ядерной медицины с клиникой для разработки и внедрения новых технологий диагностики и лечения онкологических заболеваний. Функционирует циклотронный комплекс, состоящий из двух циклотронов – МГЦ-20 и СС-19, радиохимической лаборатории, блока для производства радиофармпрепаратов и двух ПЭТ-сканеров.

В последние годы при обследовании онкологических больных в отделе лучевой диагностики под руководством доктора медицинских наук Андрея Алексеевича Станжевского используются современные технологии позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с компьютерной томографией (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ).

В лечебную практику внедрены также самые современные цифровые рентгенодиагностические аппараты. Так, цифровой рентгенодиагностический аппарат Definium 5000 – единственный аппарат в Санкт-Петербурге, с помощью которого можно делать рентгенограммы любой области в любом состоянии больного, а именно стоя, сидя, лежа. Внедрен в практику рентгенодиагностики различных заболеваний самый совершенный цифровой рентгенодиагностический аппарат Definium 8000, который позволяет делать не только цифровые рентгенограммы, например, легких, но и осуществлять томосинтез, что избавляет больного от необходимости проведения КТ.

Современные методы морфологического и иммуногистохимического исследования, используемые в

РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова МЗ РФ, позволяют прогнозировать лечение у онкологических больных, а фундаментальные исследования по молекулярной биологии способствуют повышению эффективности противоопухолевого лечения.

В РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова МЗ РФ накоплен большой клинический материал по эффективному лечению больных со злокачественными опухолями различных локализаций.

Огромным достижением были результаты, полученные при эндоваскулярном лечении опухолей печени, за что академик РАН А.М. Гранов был удостоен звания лауреата Государственной премии РФ.

Уникальные операции по эндоваскулярному протезированию аневризм интракраниального отдела аорты с помощью стент-графта у онкологических больных разработаны в отделении сосудистой хирургии, возглавляемом доктором медицинских наук Дмитрием Николаевичем Майстренко.

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова МЗ РФ является пионером на северо-западе страны по ортотопической трансплантации печени, которая проводится под руководством члена-корреспондента РАН, профессора Дмитрия Анатольевича Гранова.

В год 100-летнего юбилея РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова МЗ РФ представляет собой крупный современный мультидисциплинарный центр, в котором лучевая и комбинированная терапия онкологических больных проводится на качественно новом уровне с использованием самых современных установок: линейных ускорителей Electa Precise, Electa Axesse, Electa Infiniti, аппарата для брахитерапии BEBIG Multisource HDR, установки Гамма-нож Leksell Gamma-Knife Perfexion. Возможности новейшей аппаратуры позволили минимизировать ближайшие и отдаленные лучевые повреждения, что положительно сказалось на качестве жизни пациентов с онкологической патологией.

Для цитирования: Вершинина С.Ф. Прошлое и настоящее лучевой диагностики и лечения злокачественных опухолей (К 100-летию ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 85–88.

DOI: 10.12737/article_5cf3e96f80d074.65473780

Past and Present of Radiation Diagnostics and Treatment of Malignant Tumors (On the 100 Anniversary of FSBI A.M. Granov RRCRST of the Ministry of Healthcare Russian Federation)

S.F. Vershinina

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov, St. Petersburg, Russia.
E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru

S.F. Vershinina – Leading Researcher, Dr. Sci. Biol.

Article received: 25.10.2018. Accepted for publication: 18.04.2019

For citation: Vershinina SF. Past and Present of Radiation of Diagnostics and Treatment of Malignant Tumors (To the 100 Anniversary of FSBI A.M. Granov RRCRST of the Ministry of Healthcare Russian Federation). Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(3):85-8. (Russian). DOI: 10.12737/article_5cf3e96f80d074.65473780