

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2011

Том 56

№ 4

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

Москва

Медицинская радиология и радиационная безопасность Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал

Scientific Journal

Издатель:

Федеральное государственное учреждение
“Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна”
Федерального медико-биологического агентства России

Главный редактор В.В. УЙБА

Заместители главного редактора:
К.В. Котенко (оперативное руководство)

А.Ф. Цыб (общие вопросы)

Редакционная коллегия (по рубрикам журнала):

Радиационная биология: А.А. Вайнсон, П.К. Казымбет, А.Н. Котеров

Радиационная безопасность: Р.М. Алексахин, С.С. Алексанин, Л.А. Ильин

Радиационная медицина: А.Ю. Бушманов, А.К. Гуськова, С.И. Иванов

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

Лучевая диагностика: И.Е. Тюрин

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

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

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

Зарубежные связи: М.Ф. Киселев, В.В. Романов

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

Помощь практическому врачу: А.Ю. Бушманов.

Все статьи в журнале печатаются бесплатно.

Выпускающий редактор С.А. Кондрашова

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова

Компьютерная верстка В.В. Колесниченко

Адрес редакции журнала:

115478 Москва, М-478, Каширское ш., 24

Телефон: (499) 612-79-45

Тел./факс: (495) 324-16-70

Address of Editorial Board:

24, Kashirskoye sh., 115478 Moscow, Russia

Phone: +7 (499) 612-79-45

Tel./fax: +7 (495) 324-16-70

E-mail: medradiol@fromru.com

<http://fmbscfmba.org> далее раздел Публикации

Правила для авторов: [Instructions for authors:](#)

http://fmbscfmba.org/RadioJournal/prav_ofo.pdf

Подписано в печать 18.07.2011. Формат 60×88/8
Печать офсетная. Усл. печ. л. 10. Тираж 1000 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И.Бурназяна
123098, Москва, Живописная ул., 46

СОДЕРЖАНИЕ № 4 – 2011

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Радиационный гормезис в экспериментальных исследованиях <i>А.М. Вайсерман, Н.М. Кошель, Л.В. Мехова, В.П. Войтенко</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	17	Оценка влияния дозовых характеристик на период формирования и длительность хронической лучевой болезни <i>С.В. Осовец, Т.В. Азизова, М.В. Банникова</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	24	База данных по острым лучевым поражениям человека. Сообщение 2. Прогнозирование пострadiационной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови при неравномерном по телу аварийном облучении человека с помощью воксел-фантомной технологии <i>В.Ю. Соловьев, А.Е. Баранов, Т.М. Хамидулин</i>
	32	Психофизиологическая оценка состояния здоровья пострадавшего от тяжелой острой лучевой болезни и местных лучевых поражений в аварии на ЧАЭС (25 лет наблюдений) <i>Н.А. Метляева</i>
	38	Итоги многолетнего медицинского наблюдения за пострадавшими во время испытания ядерного оружия <i>И.А. Галстян, Н.М. Надежина, Л.А. Суворова</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	47	Динамика показателя истощенной кумулятивной рождаемости у женского населения прибрежных сел реки Течи <i>С.А. Шалагинов, А.В. Акеев, Е.Ю. Буртовая, Е.И. Пастухова</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	54	Остеосцинтиграфия при посттравматическом гнойном остеомиелите костей грудной клетки <i>Н.Е. Кудряшова, Ш.Н. Даниелян, О.Г. Снякова, О.А. Чернышева</i>
ОБЗОР	60	Потенциальная роль фактора неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения в организме в эффективности противолучевых препаратов <i>М.В. Васин</i>
ДИСКУССИЯ	71	Риск стохастических эффектов облучения вследствие рентгенографических исследований: зависимость от пола и возраста пациента <i>М.И. Балонов, В.Ю. Голиков, С.А. Кальницкий, А.А. Братилова</i>
	80	По поводу статьи М.И. Балонова и соавт. «Риск стохастических эффектов облучения вследствие рентгенографических исследований: зависимость от пола и возраста пациента» <i>В.Ф. Демин, С.И. Иванов</i>

CONTENTS № 4 – 2011

RADIATION BIOLOGY	5	Radiation Hormesis in Experimental Studies <i>A.M. Vaiserman, N.M. Koshel, L.V. Mechova, V.P. Voitenko</i>
RADIATION SAFETY	17	Assessment of the Impact of Dose Characteristic on the Period of Formation and Duration of Chronic Radiation Syndrome <i>S.V. Osovets, T.V. Azizova, M.V. Bannikova</i>
RADIATION MEDICINE	24	Human Acute Radiation Injuries Database. Report 2. Postradiation Dynamics Prognosis of Peripheral Blood Granulocytes Concentration in Case of Heterogenous Accidental Exposure Using Voxel Phantom Technology <i>V.Yu. Soloviev, A.E. Baranov, T.M. Khamidulin</i>
	32	Complete Recovery Case after Heavy Severe Radiation Sickness <i>N.A. Metlyaeva</i>
	38	Results of Long-term Medical Follow-up of Radiation Exposed Participants of Nuclear Weapon Test <i>I.A. Galstyan, N.M. Nadejina, L.A. Suvorova</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	47	Dynamics of Exhausted Cumulative Fertility Rates in Women Resident in the Techa River <i>S.A. Shalaginov, A.V. Akleyev, E.Yu. Burtovaya, E.Y. Pastukhova</i>
NUCLEAR MEDICINE	54	Osteoscintigraphy in Post-traumatic Pyogenic Osteomyelitis of the Chest Bones <i>N.E. Kudryashova, Sh.N. Danielyan, O.G. Sinyakova, O.A. Chernyshova</i>
REVIEW	60	Potential Role of Factor of Heterogeneity of Absorption of Ionizing Radiation Energy in a Body for Realization of the Action of Radiation-Protective Drugs <i>M.V. Vasin</i>
DISCUSSION	71	Age and Sex Dependence of the Stochastic Health Effects Due to Radiography <i>M.I. Balonov, V.Yu. Golikov, S.A. Kalnitsky, A.A. Bratilova</i>
	80	On the paper of Balonov et al “Age and Sex Dependence of the Stochastic Health Effects Due to Radiography ” <i>V.F. Demin, S.I. Ivanov</i>

А.М. Вайсерман, Н.М. Кошель, Л.В. Мехова, В.П. Войтенко
РАДИАЦИОННЫЙ ГОРМЕЗИС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЯХ**A.M. Vaiserman, N.M. Koshel, L.V. Mechova, V.P. Voitenko**
Radiation Hormesis in Experimental Studies

РЕФЕРАТ

Общеизвестно, что облучение в больших дозах приводит к возникновению различных патологических проявлений. В то же время, проблема биологических эффектов облучения в малых дозах является на протяжении последних десятилетий предметом активных дискуссий. Сторонники линейной беспороговой концепции придерживаются мнения, что эффекты, получаемые при облучении в малых дозах, могут быть следствием простой экстраполяции данных, полученных при облучении в больших дозах. Сейчас подобная точка зрения доминирует, несмотря на то, что в очень большом количестве исследований получены результаты, противоречащие линейной беспороговой концепции и свидетельствующие о том, что при облучении в дозах ниже определенного порогового уровня отрицательные эффекты облучения не наблюдаются, либо даже преобладают явления стимуляции (радиационного гормезиса). В представленной статье осуществлен исторический обзор экспериментальных исследований, в которых были обнаружены проявления радиационного гормезиса, а также освещены современные представления о его природе. Обсужден вопрос о возможности индукции, вследствие воздействия малых доз излучения, геномной нестабильности в ряду поколений.

Ключевые слова: *гамма-излучение, гормезис, продолжительность жизни, рак*

ABSTRACT

It is well known that high-dose radiation exposure cause various pathological disorders. The problem of the biological effects of exposure to low doses, however, is the subject of intense debate. Proponents of the linear non-threshold concept suggest that effect of small doses is a simple extrapolation from high-dose effects. Presently, this view dominates despite the numerous findings contradicting the linear non-threshold concept. Moreover, it was shown that in a low dose range the manifestations of stimulation (radiation hormesis) dominate. The historical review of experimental studies reporting the manifestation of radiation hormesis is performed, and current understanding of the involved mechanisms is presented. The potential detrimental effects of the low-dose irradiation (transgenerational radiation-induced genomic instability and bystander effects) are also discussed.

Key words: *gamma irradiation, hormesis, life span, cancer*

Введение

Начиная с открытия более столетия тому назад явления радиоактивности, накоплено огромное количество данных о влиянии ионизирующего излучения на здоровье людей. Общеизвестно, что облучение в больших дозах приводит к возникновению различных патологических проявлений [1–3]. В то же время, проблема биологических эффектов облучения в малых дозах является на протяжении последних десятилетий предметом активных дискуссий. Сторонники линейной беспороговой концепции придерживаются мнения, что эффекты, получаемые при облучении в малых дозах, могут быть следствием простой экстраполяции данных, полученных при облучении в больших дозах. Сейчас подобная точка зрения доминирует, несмотря на то, что в очень большом коли-

честве исследований получены результаты, противоречащие линейной беспороговой концепции и свидетельствующие о том, что при облучении в дозах ниже определенного порогового уровня отрицательные эффекты облучения не наблюдаются, либо даже преобладают явления стимуляции (радиационного гормезиса).

Отметим, что одна из наиболее известных в мире научных школ исследования проблемы радиационного гормезиса существовала в 70–90-х годах прошлого века в СССР. Основателем этой школы был первый директор Института биологической физики АН СССР А.М. Кузин, опубликовавший ряд получивших широкий резонанс монографий на эту тему [4–7]. К сожалению, после смерти А.М. Кузина данное научное направление на постсоветском про-

странстве представлено очень слабо (особенно по сравнению с другими странами, где сейчас наблюдается существенное оживление интереса к этой проблеме), хотя отдельные работы публикуются и в последние годы [8–12]. В представленной статье проведен исторический обзор экспериментальных исследований, в которых были обнаружены проявления радиационного гормезиса, а также обсуждены современные представления о его природе. Основной акцент сделан на обобщении результатов исследований, где наблюдали проявления радиационного гормезиса в показателях смертности и продолжительности жизни (ПЖ) лабораторных животных.

Радиационный гормезис: история вопроса

Проявления радиационной стимуляции при облучении в малых дозах неоднократно отмечались различными авторами уже с конца XIX-го века. В 1898 году Аткинсон наблюдал радиационно-индуцированную стимуляцию роста сине-зеленых водорослей [13]. Подобный эффект парадоксальной стимуляции роста водорослей был подтвержден и в более поздних исследованиях [14]. В 1943 году во время исследований, осуществляемых в рамках Манхэттенского проекта, было обнаружено, что грызуны (мыши и морские свинки), подвергнутые воздействию радиоактивной урановой пыли в предполагаемых летальных дозах, в действительности демонстрировали более высокий уровень здоровья и репродуктивный потенциал, а также более долгую ПЖ, чем необлученные контрольные животные [15]. В первом докладе НКДАР ООН (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation – UNSCEAR), опубликованном в 1958 году, было отмечено, что облучение мышей и морских свинок в малых дозах гамма-излучением и быстрыми нейтронами приводит к продлению их жизни. Однако эти результаты в данном отчете были интерпретированы как доказательство наличия порога радиационного воздействия, а не как пример радиационного гормезиса [16]. В соответствии с представлениями того времени, предполагалось, что продление жизни облученных животных в большей степени зависит от условий их содержания, чем от природы индуцировавшего эти изменения агента [17]. Доминировало мнение, что проявления гормезиса возможны только в популяциях, состоящих из больных либо ослабленных особей, а также содержащихся в неоптимальных условиях. Однако, когда эксперименты по хроническому облучению экспериментальных животных были осуществлены с соблюдением высоких стандартов их содержания, эффект уменьшился по величине, но полностью не исчез [17].

На протяжении последних десятилетий проявления радиационного гормезиса были обнаружены многократно на биохимическом, клеточном и организменном уровнях в исследованиях, проведенных на клеточных культурах, микроорганизмах, растениях, а также беспозвоночных и позвоночных животных. Эти проявления затрагивали самые разные физиологические функции: рост, клеточное деление, индукцию ферментов, метаболизм, слух и остроту зрения, а также обучение и память. У млекопитающих с помощью гормезиса удавалось активизировать защитные реакции, направленные против злокачественной трансформации клеток и инфекционных агентов, повысить фертильность и увеличить ПЖ [18, 19]. В большом количестве экспериментальных исследований показано, что проявления гормезиса ассоциируются с изменениями характера экспрессии генов, индукцией репарации ДНК, синтезом стресс-белков, элиминацией свободных радикалов, устранением пренеопластических и других aberrантных клеток при помощи апоптоза, активацией мембранных рецепторов, компенсаторной клеточной пролиферацией, стимуляцией иммунной системы, секрецией цитокинов и факторов роста [10, 20–23]. Высказано мнение, что низкоинтенсивное облучение может индуцировать эпигенетическую передачу сигналов между нормальными клетками и активацию генов адаптивного ответа, что позволяет лучше противодействовать последующим генетическим повреждениям [24]. Стратегия клеточной защиты зависит от дозы облучения, мощности дозы, а также количества повреждений в соседних клетках, причем конечный эффект определяется балансом двух разнонаправленных процессов: линейно увеличивающегося с увеличением дозы облучения уровня повреждения ДНК и активации механизмов клеточной защиты, высокоэффективных при облучении в малых дозах и низкоэффективных при больших дозах облучения [25, 26].

О позитивном влиянии облучения в малых дозах на жизнеспособность модельных организмов обычно судят по увеличению их ПЖ [27]. Уменьшение ПЖ при облучении в больших дозах обнаружено в большом количестве исследований [28–33]. Однако продление жизни при облучении беспозвоночных и позвоночных животных в малых дозах также было выявлено во многих экспериментальных работах. Обычно увеличение ПЖ облученных животных по сравнению с необлученным контролем не превышает 10–30 % и не позволяет выйти за пределы их видовой ПЖ [34]. Тем не менее, во многих случаях оно бывает достаточно выраженным и статистически значимым.

Растения

Активизация роста растений при облучении в малых дозах, проявляющаяся в увеличении их роста, веса, темпа развития, цветения и урожайности, выявлена во многих исследованиях [35]. Известно, например, что предпосевное облучение семян может приводить к ускорению созревания и увеличению урожайности [36]. Уровень доз, приводящих к эффектам стимуляции у растений, обычно бывает примерно на порядок выше, чем у животных. Горметические эффекты были выявлены для большинства изученных видов, но могли существенно отличаться у различных сортов, принадлежащих к одному и тому же виду и даже среди партий семян в пределах одного и того же сорта. Обычно эти эффекты проявлялись на ранних стадиях жизни растений и часто нивелировались на последующих этапах их жизни. Следует отметить, что величина этих эффектов редко превышает 10 % в сопоставлении с контрольным уровнем, кроме того, они отличаются слабой воспроизводимостью, что, естественно, ограничивает их практическое применение. Механизмы, приводящие к радиационной стимуляции роста растений, пока выяснены недостаточно. Тем не менее, методики, основанные на радиационном облучении растений, широко практикуются в сельском хозяйстве многих стран.

Беспозвоночные

Нематода. В исследованиях, посвященных изучению влияния облучения в малых дозах на выживаемость и ПЖ нематоды *Caenorhabditis elegans*, получены противоречивые данные. С одной стороны, предварительная обработка нематод при помощи ультрафиолетового или ионизирующего излучения не приводила к последующему увеличению их стресс-резистентности и ПЖ, как это было продемонстрировано в отношении других стрессоров умеренной силы, таких, как воздействие гипербарического кислорода или вещества, являющегося продуцентом активных форм кислорода (5-hydroxynaphthoquinone) [37]. Облучение в малых дозах личинок червей также не приводило к увеличению ПЖ взрослых особей [38]. Однако, с другой стороны, облучение *C. elegans* в дозах 10–30 крад в ряде случаев привело к статистически достоверному увеличению ПЖ [39].

Мучной хрущак. Эксперименты Davey [40, 41], осуществленные на мучном хрущake *Tribolium castaneum* еще в начале прошлого века, предоставили одни из первых экспериментальных доказательств радиационного гормезиса. Он ежедневно облучал насекомых рентгеновским излучением в пяти различных дозах (характеристики его установки — 100,

200, 300, 400 и 500 мА·мин, 50 кВп, расстояние — 25 см до облучаемых объектов) [42]. Облучение в наибольшей дозе привело к гибели всех насекомых, но ПЖ хрущаков, облученных в двух наименьших из использованных доз (100 и 200 мА·мин) существенно превысило таковую в контроле. В последующей экспериментальной серии Davey [41] хрущаки были облучены в пяти меньших дозах (от 6,25 до 50 мА·мин), по 950 насекомых в каждой из групп эксперимента. Облучение в трех наименьших из использованных доз привело а 25–40 %-ному снижению уровня смертности через 30 суток после начала эксперимента. Через сорок лет после экспериментов Davey, Corck также обнаружил продление жизни у мучных хрущаков при облучении насекомых с помощью цезия-137 [43]. Существенное увеличение ПЖ хрущаков обоих полов при помощи облучения было выявлено и в более поздних исследованиях [44]. Облучение в этих экспериментах приводило, прежде всего, к снижению уровня ранней смертности, т.е. к «ректангуляризации» кривых выживаемости. В то же время, максимальная ПЖ увеличивалась крайне незначительно либо не увеличивалась вовсе. В своей последующей работе Ducoff в соавторстве с Lee обнаружили, что устойчивость хрущаков к стрессам различной природы (воздействию гипербарического кислорода и повышенной температуры) падает с возрастом, а облучение в малых дозах увеличивает их резистентность к этим стрессам [45, 46], причем стресс-резистентность облученных старых хрущаков оказалась даже более высокой, чем у необлученных молодых насекомых.

Домашняя муха. Продление жизни при действии малых доз ионизирующего излучения обнаружено и в исследованиях на домашней мухе *Musca domestica* [47]. В данной работе мух, облученных на ранних этапах жизни в дозах 20, 40 и 66 кР, содержали впоследствии в условиях низкой и высокой физической активности. Средняя ПЖ самцов, облученных в дозах 20 и 40 кР и содержащихся в условиях высокой физической активности, оказалась существенно большей, чем в контроле, а облученных в дозе 66 кР — наоборот, меньше, чем в контроле. Как у самцов, так и у самок облучение во всех использованных дозах привело к снижению уровня потребления кислорода. Авторы работы сделали вывод, что возможность проявления гормезиса связана с условиями содержания мух, в данном случае, с тем, содержались ли они индивидуально или в группах (что, по мнению авторов, провоцирует увеличение локомоторной активности). Интересно, что облучение во всех использованных дозах привело к снижению уровня липофусцина (возрастного пигмента) у высокоактивных мух, а у низкоактивных — напротив, к повышению уровня

его накопления [48]. Авторы высказали предположение, что обнаруженное ими продление жизни *Musca domestica* может являться следствием снижения уровня метаболизма [47].

Плодовая мушка. Сокращение ПЖ плодовых мушек *Drosophila melanogaster* вследствие облучения в больших дозах выявлено в большом количестве работ [28, 30–33]. Фракционирование дозы позволяло нивелировать эти неблагоприятные эффекты и в ряде случаев даже добиваться продления жизни в сопоставлении с контролем. Так, фракционированное облучение мух в возрасте 72 суток привело к 31 %-му увеличению средней ПЖ самцов и 12 %-му – самок [49]. Продление жизни плодовых мушек при разовом облучении в малых дозах выявлено многими авторами [28, 50–57]. Sacher [50], обсуждая выявленное им увеличение ПЖ мух вследствие облучения, высказал предположение, что оно с равной вероятностью может объясняться как индукцией неких эндогенных механизмов, повышающих жизнеспособность насекомых, так и элиминацией определенных неблагоприятных средовых факторов (например, патогенных микроорганизмов). Lamb [28] предположила, что выявленное ею продление жизни самок может быть связано со снижением в результате облучения их репродуктивной активности и, соответственно, уменьшением интенсивности метаболизма. Проверая эту гипотезу, она обнаружила, что у самок, лишенных овариол, продления жизни под влиянием облучения в малых дозах не выявляется. Giess [58], напротив, высказал мнение, что радиационно-индуцированное подавление репродуктивной активности не является причиной продления жизни мух: в его работе облучение в дозе 10 кР, которое приводило к полному подавлению репродуктивной активности самок, не увеличивало их ПЖ.

В Коми научном центре УрО Российской АН (г. Сыктывкар) в ряде экспериментальных работ изучена роль запрограммированной клеточной смерти (апоптоза) в радиационно-индуцированной модуляции ПЖ *D. melanogaster* [51–53]. Хроническое облучение мух (аккумулированная доза – 0,6 и 0,8 Гр) привело к изменению ПЖ насекомых: средняя ПЖ мух дикого типа достоверно увеличивалась по сравнению с контролем, а насекомых из мутантных по репарации линий – наоборот, уменьшалась [51]. У линии *D. melanogaster*, мутантной по проапоптотическому гену 'reaper' (rpr), к продлению жизни приводило как низкоинтенсивное облучение, так и воздействие индуктора апоптоза этапозида [59]. В более поздних работах этих авторов была выявлена зависимость темпа старения насекомых от радиационно-индуцированного апоптоза в клетках ганглиев личинок [52], а также был предложен механизм, объ-

ясняющий позитивное влияние облучения в малых дозах на ПЖ *D. melanogaster* [60].

Ряд экспериментов по изучению влияния рентгеновского облучения в малых дозах на ранних этапах онтогенеза *D. melanogaster* на жизнеспособность и ПЖ мух был осуществлен нами в Институте геронтологии (г. Киев). Главной целью этих исследований была попытка определения того, может ли подобное облучение привести к «эпигенетической адаптации» мух и, вследствие этого, к замедлению их старения и продлению жизни. Примером адаптации подобного рода является эпигенетическая адаптация птиц, возникающая при изменении температуры инкубации их яиц на критических этапах развития. Было показано, что следствием температурной эпигенетической адаптации птиц является улучшение их способности переносить повышенную и пониженную температуру на взрослых этапах жизни [61–63]. В одном из наших исследований были изучены долговременные эффекты рентгеновского облучения *D. melanogaster* на стадии одночасового яйца в дозах 0,25, 0,50, 0,75, 1, 2 и 4 Гр [57]. Предимагинальная летальность мух увеличивалась с увеличением дозы облучения. Снижение имагинальной ПЖ обнаружено только после облучения в наибольшей дозе – 4 Гр. В ряде случаев выявлен гормезис по ПЖ: у самцов облучение в дозах 0,25, 0,75 и 1 Гр привело к достоверному увеличению средней ПЖ, а в дозах 0,25 и 0,5 Гр – максимальной ПЖ, у самок облучение в дозах 0,25, 0,75 и 2 Гр увеличило максимальную ПЖ. Из пятишестисуточных имаго были изолированы образцы ДНК. Аликвоты ДНК обрабатывали S1-нуклеазой. Денситометрический анализ электрофореграмм ДНК продемонстрировал, что в контроле действие S1-нуклеазы привело к снижению доли высокомолекулярной ДНК на 39,2 %. ДНК облученных мух оказалась значительно более устойчива к действию фермента, что могло являться следствием активизации репарационной системы у облученных насекомых. Было высказано предположение, что гормезис по ПЖ также может быть связан с увеличением мощности репарационной системы. Изменения на молекулярном уровне, индуцированные облучением на стадии яйца, ассоциировались с реактивными изменениями ультраструктуры клеток мозга мух, свидетельствующими об увеличении в них транскрипционной активности [56].

Особо нужно отметить пролонгированный характер индуцированных облучением на стадии яйца изменений. Поскольку между облучением и выделением ДНК (а также определением ультраструктурных особенностей клеток мозга мух) проходило примерно две недели, а замеры средней и максимальной ПЖ отстояли от момента облучения на два-три меся-

ца, эти эффекты едва ли могут объясняться влиянием кратковременно действующих факторов, например, наработкой вследствие облучения определенных белков (ферментов репарационной системы, стресс-белков и т.д.), максимальное время жизни которых, как известно, исчисляется часами, редко — сутками. Механизм индукции определенных адаптивных модификаций на уровне физиологических систем также маловероятен: на стадии одночасового яйца этих систем еще не существует (примерно до двухчасового возраста зародыш дрозофилы представляет собой синцитий — одну многоядерную клетку). Кроме того, перед вылетом из куколок мухи проходят стадию метаморфоза, когда практически все сформированные на личиночной стадии ткани подлежат лизису и на их месте возникают ткани взрослого организма насекомого. С нашей точки зрения, наиболее вероятное объяснение таких пролонгированных эффектов заключается в том, что облучение на стадии яйца вызывает, независимо от дозы облучения, модификации структурно-функциональных свойств хроматина, которые могут наследоваться в процессе митотического деления и переноситься в следующие клеточные поколения; другими словами, выявленные эффекты облучения на ПЖ могут с наибольшей вероятностью объясняться возникновением длительно сохраняющихся эпигенетических изменений в клетках облученных насекомых.

О корректности «эпигенетической» версии могут свидетельствовать результаты нашего исследования [54, 55], в котором обнаружена возможность трансгенерационного переноса изменений, индуцированных облучением на ранних этапах онтогенеза. В этой экспериментальной серии облучение в дозах 0,25, 0,5 и 0,75 Гр привело к уменьшению массы тела и повышению локомоторной активности имаго. При облучении в дозе 0,5 Гр у самцов выявлено увеличение устойчивости к голоданию и тепловому шоку. Облучение в дозах 0,25, 0,5 и 1 Гр привело к увеличению средней ПЖ самцов и в дозе 0,25 Гр — максимальной ПЖ самок. Подобные тенденции выявлены и в поколении F1: потомки облученных на стадии яйца родителей имели меньшую массу тела и более высокую локомоторную активность, чем потомки необлученных родителей. В ряде случаев у потомков облученных родителей в поколении F1 выявлен гормезис по стресс-резистентности и ПЖ. Полученные данные позволяют предположить, что существует вероятность долговременного сохранения (с возможным переносом в поколение F1) индуцированных стрессом в раннем онтогенезе изменений спектра адаптивных реакций. Возможность переноса в поколение F1 индуцированных стрессами изменений паттерна адаптивных реакций организма позволяет предполо-

жить, что основным «кандидатом» на роль переносчика информации о перенесенных воздействиях является молекула ДНК и ассоциированные с ней структуры. Результаты исследования свидетельствуют о том, что на ранних этапах развития возможна корректировка эпигенотипа клеток эмбриона к актуальному окружению и долгосрочное сохранение таких эпигенетических изменений. Высказано предположение, что использование мягких стрессов (в том числе облучения) в раннем онтогенезе может стать способом увеличения адаптационного потенциала и ПЖ организма.

Грызуны

Lorenz et al [64] осуществили серию экспериментов, в которой мыши, кролики и морские свинки были подвергнуты воздействию низкоинтенсивного излучения ежедневно на протяжении восьми часов, начиная с ранних этапов их жизни и заканчивая смертью животных. Суммарные дозы составляли 8,8, 4,4, 2,2, 1,1 и 0,11 Р/сут. В различных экспериментальных группах ПЖ облученных животных была на 2–14 % больше, чем в контроле, хотя облучение в дозе 0,11 Р/сут привело к увеличению у мышей количества опухолей. Эти результаты были подтверждены и в последующей экспериментальной серии этих авторов [65]. Позднее Carlson et al с соавт. [66, 67], изучая на крысах комбинированное действие облучения в дозовом диапазоне от 0,3 до 4,0 Р/сут и температурного (теплового и холодного) воздействия, обнаружили практически при всех использованных режимах облучения увеличение ПЖ, достигавшее 30 % по сравнению с контролем при облучении в дозе 2,5 Р/сут. В более позднем исследовании хроническое гамма-облучение в очень малых дозах (7 и 14 сГр/год) привело к существенному продлению жизни мышей-самок линии C57BL/6: медианная ПЖ составляла 549 суток в контроле и 673 суток у облученных животных [68]. Однако в последующей экспериментальной серии тех же авторов подобные результаты воспроизвести не удалось: статистически достоверных изменений ПЖ, а также предрасположенности к заболеваниям онкологической и неонкологической природы по сравнению с контролем у облученных мышей выявлено не было [69].

Хроническое гамма-облучение в дозах 0,35 и 1,2 мГр/ч на ранних этапах жизни привело к статистически значимому продлению жизни мышей мутантной линии MRL-lpr/lpr с делецией в гене, связанном с регуляцией апоптоза, мутацией *Fas*, приводящей к возникновению различных аутоиммунных заболеваний и тем самым существенно сокращающей ПЖ животных [70]. Еще больший эффект про-

дления жизни был выявлен у этих мышей при облучении их в тех же дозах на протяжении всей жизни [71]. Хроническое облучение на протяжении всей жизни в дозе 1,2 мГр/ч привело к тому, что медианная ПЖ животных, составляющая в контроле 134 суток, была увеличена до 502 суток. У облученных мышей также была выявлена активизация иммунной системы, что проявлялось в существенном увеличении количества CD4+ CD8+ Т-клеток в тимусе и CD8+ Т-клеток в селезенке, а также существенном уменьшении количества CD3+ CD45R/B220+ и CD45R/B220+ CD40 в селезенке. Однако и эти результаты вряд ли можно считать воспроизводимыми. Танака с соавт. [72], проводя исследования эффектов гамма-облучения в малых дозах на большом количестве мышей ($n = 4000$), не обнаружили у них сколько-нибудь выраженного увеличения ПЖ. Они осуществляли гамма-облучение животных при помощи ^{137}Cs на протяжении 400 суток при мощности дозы 0,05, 1,1 и 21 мГр/сут и, соответственно, суммарных полученных дозах 20, 400 и 8000 мГр. Средняя ПЖ как самцов, так и самок, облученных в дозе 21 мГр/сут, а также самок, облученных в дозе 1,1 мГр/сут, оказалась существенно короче, чем в контроле. В остальных экспериментальных группах статистически значимых отклонений ПЖ от контрольных значений выявлено не было.

Радиационный гормезис был также обнаружен у бурундука *Tamias striatus* [73]. Дикie бурундуки были выловлены, подвергнуты воздействию ионизирующего излучения в дозах 200 или 400 рад и возвращены в естественную среду обитания. У части бурундуков облучение привело к неблагоприятным последствиям для здоровья, которые проявились в виде повышенной предрасположенности к ряду заболеваний на протяжении всей жизни, но у некоторых, напротив, был выявлен гормезис, который выражался в увеличении ПЖ.

Экранирование от природного радиационного фона

Серьезным аргументом, свидетельствующим о возможной пользе облучения в малых дозах, является наличие большого количества доказательств необходимости фонового радиационного излучения для нормального функционирования организма. Некоторые авторы связывают это с тем, что когда жизнь 3,5 миллиарда лет тому назад зарождалась на Земле, уровень фонового излучения был примерно в три раза выше, чем в наши дни [74].

Экранирование от естественного радиационного фона привело в ряде исследований к подавлению роста простейших и бактерий. Существенное снижение

пролиферативного потенциала простейших и бактерий было выявлено в ряде работ, осуществленных в 60-е годы прошлого века Planel et al. в университете г. Тулузы [75, 76]. В более поздних работах этой группы было выявлено, что экранирование сине-зеленой водоросли *Synechococcus lividus* от естественного радиационного фона привело к резкому снижению темпа роста клеток. Этот эффект нивелировался, когда в свинцовых камерах, где содержали экспериментальные культуры водорослей, восстанавливали, за счет внесения в них радиоактивных материалов, фоновое излучение, сопоставимое с внешним, а облучение от ториевого источника в дозе, превышающей уровень фонового излучения в 14 раз, привело к выраженной стимуляции роста водоросли [14]. В следующей работе Planel et al. [77] экранирование от фонового излучения привело к подавлению роста простейших *Paramecium tetraurelia* и цианобактерии *Synechococcus lividus*, а облучение в малых дозах – напротив, к стимуляции их роста. Возможность радиационного гормезиса зависела как от внутренних факторов культуры (возраста клеток в момент облучения), так и от внешних факторов (условий облучения). Стимулирующий эффект проявлялся только в узком дозовом диапазоне и полностью нивелировался при облучении в дозах, превышающих 50 мГр/год.

Подобные результаты были получены в исследованиях на плодовых мушках. Показано, что экранирование от естественного радиационного фона замедляет развитие мух [78], а также ухудшает способность к репродукции [79] и снижает ПЖ [80, 81]. Так, в исследовании Planel and Giess [81] были сопоставлены параметры, характеризующие выживаемость, у насекомых, содержащихся на протяжении всей жизни в условиях нормального радиационного фона и сниженного фона (до 10 % по сравнению с естественным фоновым излучением). Если в контрольной популяции средняя ПЖ составляла 9,73 недели, то у экранированных мух – 9,01 недели. В совокупности эти данные свидетельствуют о важности фонового облучения для сохранения нормального уровня жизнеспособности организма. Исходя из результатов этих работ, известный геронтолог Sachet высказал предположение, что свободные радикалы, образующиеся под воздействием естественного радиационного фона, могут выступать в роли триггеров определенных метаболических реакций [17].

Может ли облучение в малых дозах приносить вред?

Важным вопросом при обсуждении проблемы радиационного гормезиса является вопрос о том, может ли облучение в малых дозах приносить вред орга-

низму. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что такой вред действительно возможен и может проявляться наряду с проявлениями гормезиса либо у различных представителей облученных популяций, либо даже в разных органах и системах одного и того же организма. В последние годы получено много доказательств того, что существенную роль в реализации эффектов облучения в малых дозах играют радиоиндуцированная геномная нестабильность и так называемые «эффекты свидетеля» (bystander effects). Эффектами свидетеля называют эффекты, индуцированные в клетках, непосредственно не подвергающихся облучению, но получающих сигналы неизвестной пока природы от облученных клеток.

Наиболее часто они проявляются в изменении экспрессии генов, индукции геномной нестабильности, апоптоза и радиоадаптивного ответа (повышения устойчивости к последующему облучению в большой дозе) [82–85]. Так, показано, что облучение определенных клеток *in vitro* может привести к индукции геномной нестабильности в необлученных клетках, находящихся в тех же культуральных сосудах, что и облученные клетки. Первыми обнаружили подобный эффект Nagasawa and Little около двадцати лет тому назад [86]. Облучая приблизительно 1 % клеток в культуре, они обнаружили, что облучение привело к возникновению сестринских хроматидных обменов в 30 % клеток данной культуры. Впоследствии подобные эффекты были выявлены в большом количестве исследований [82, 87, 88]. Данные этих работ свидетельствуют о том, что облученные клетки могут передавать сигнал о воздействии либо посредством межклеточных контактов, либо при помощи неких сигнальных молекул, выделяемых в культуральную среду. О последней возможности свидетельствует то, что эффект свидетеля может возникать и в клетках, культивируемых на среде, в которой раньше находились облученные клетки [89]. Получены также доказательства того, что эффекты свидетеля могут проявляться *in vivo* [90, 91]. Основываясь на этих данных, некоторые авторы высказывают мнение, что облучение в малых дозах может приносить даже больший вред, чем это предполагается в соответствии с линейной беспороговой концепцией [92, 93].

В недавних исследованиях было показано, что радиационное воздействие может приводить к увеличению количества мутаций не только в клетках, непосредственно подвергшихся облучению, но и на протяжении многих последующих клеточных поколений [94, 95]. Облучение может приводить и к трансгенерационным эффектам, проявляющимся в увеличении количества мутаций у потомков облученных родителей. Например, облучение мышей в дозах от 1 до 4 Гр привело к существенному увеличе-

нию количества мутаций у их потомков, однако при облучении в меньшей дозе (0,1 Гр) подобного эффекта выявлено не было [96]. Был сделан вывод, что дозы, уровень которых не превышает 0,2 Гр, не приводят к увеличению уровня мутаций у потомков облученных животных. В одном из исследований мыши подвергались в течение 40 суток воздействию хронического низкоинтенсивного гамма-излучения ^{60}Co (20 мкГр/мин), а в следующем поколении — воздействию гамма-излучения в большой дозе. При последующем определении уровня повреждений ДНК и хромосомных aberrаций в сперматоцитах, клетках костного мозга и спленоцитах потомков подвергшихся хроническому облучению в малых дозах родителей было выявлено, что:

1) облучение в суммарной дозе 1,1 Гр при интенсивности облучения 20 мкГр/мин приводит к возникновению радиоадаптивного ответа в сперматогониях облученных животных;

2) количество хромосомных aberrаций в клетках костного мозга и сперматоцитах мышей, облученных в большой дозе (1,5 Гр), не зависело от хронического облучения в малых дозах их предков;

3) облучение предков не влияло на возможность репарации ДНК и уровень апоптоза в спленоцитах облученных в большой дозе потомков.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что облучение в малых дозах самцов родительского поколения приводит к индукции радиоадаптивного ответа в их половых клетках, что приводит к снижению вредных последствий облучения у их потомков.

В исследовании Iwasaki et al [97] самцы мышей линии C57BL/6 были подвергнуты воздействию гамма-излучения ^{60}Co в дозе 3 Гр и через 15 суток скрещены с необлученными самками для получения потомства. У потомков облученных самцов не было обнаружено отличий от контроля ни по ПЖ, ни по количеству выявленных новообразований различных локализаций. Единственным отличием было снижение у самок экспериментальной группы случаев возникновения гистiocитарной саркомы по сравнению с необлученным контролем. Авторы предположили, что подобный результат может объясняться селективной элиминацией пренеопластических клеток вследствие апоптоза.

Однако в ряде работ последних лет получены данные, свидетельствующие о том, что облучение в малых дозах может иметь даже больший мутагенный эффект, чем предполагалось раньше. Показано, что облучение в малых дозах приводит к увеличению количества мутаций (как в tandemных повторах, так и в белок-кодирующих генах) в половых клетках облученных мышей [95, 98–101]. Например, облучение в

малых дозах инбредных самцов линий СВА/Н, С57BL/6 и BALB/с привело к увеличению количества мутаций в половых клетках двух последующих поколений [95]. Эта трансгенерационная дестабилизация ДНК проявилась в существенном увеличении в ней количества как одонитевых, так и двунитевых разрывов [101]. Dubrova et al. выявили, что доза гамма-облучения, приводящая к удвоению уровня мутаций в минисателлитных локусах мышей, составляет 0,33 Гр [102].

Заичкина с соавт. [103] изучили геномную нестабильность в соматических клетках потомков (F1) самцов линии BALB/с, подвергнутых хроническому гамма-облучению в малых дозах (суммарные дозы составили 0,1 и 0,5 Гр при мощности дозы 0,01 и 0,05 Гр/сут). Облученные самцы были скрещены с необлученными самками через 15 суток после облучения. Геномная нестабильность была обнаружена как в половых клетках облученных самцов, так и в соматических клетках их потомков. В своей последующей работе Заичкина с соавт. [104] с помощью микроядерного теста исследовали генетическую нестабильность в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей *in vivo*, индуцированную длительным воздействием низкоинтенсивного излучения с высокой линейной потерей энергии. Облучение мышей линии SHK проводили при средней мощности дозы 1 сГр/сут в течение 15, 24 и 31 суток, поглощенные дозы составили 11,5; 21,5 и 31,5 сГр. В результате проведенных экспериментов было показано, что у мышей поколения F1, рожденных от облученных самцов, спонтанный уровень цитогенетических нарушений был такой же, как у самцов, рожденных от необлученных родителей. В то же время, в поколении F1 наблюдалось повышение чувствительности к облучению в высокой дозе (1,5 Гр) и отсутствие индукции адаптивного ответа, что указывает на генетическую нестабильность. У мышей поколений F2 и F3, рожденных от самцов, облученных в дозах 21,5 и 31,5 сГр, генетическая нестабильность проявлялась только в отсутствии адаптивного ответа.

В работе Велегжанинова с соавт. [105] выявлен феномен уменьшения уровня одонитевых разрывов ДНК клеток системы крови в первом поколении хронически облучаемых мышей. В этой работе у потомков мышей (F1) линии СВА, подвергнутых действию низкоинтенсивного хронического гамма-излучения (0,04 мГр/ч) в течение эмбрионального и постэмбрионального периодов, выявлено уменьшение уровня одонитевых разрывов ДНК клеток селезенки в 2,3 раза ($p < 0,001$), лейкоцитов крови в 6,1 раз ($p < 0,01$), уменьшение частоты апоптотических клеток в 1,3 раза ($p < 0,05$) и увеличение относительной массы селезенки в 1,2 раза ($p < 0,001$).

Подобные результаты были получены и в исследованиях на *Drosophila melanogaster*. Огура с соавт. [106] подвергали мух хроническому гамма-облучению при мощности дозы 22,4 мГр/ч и после скрещивания облученных самцов и необлученных самок осуществили анализ сцепленных с полом рецессивных летальных мутаций у их потомков. Частота мутаций у потомков мух, облученных в большой суммарной дозе (10 Гр), оказалась выше, чем у контрольных насекомых ($p < 0,03$), но у потомков мух, облученных в малой дозе (0,5 Гр), — существенно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). При помощи микрочипового анализа и количественного RT-PCR авторы определили, что уровень экспрессии генов, являющихся позитивными регуляторами апоптоза и активизирующихся при температурных и химических стрессовых воздействиях, оказался существенно повышенным у потомков мух, подвергнутых воздействию хронического облучения в суммарной дозе 0,5 Гр.

Таким образом, вопрос о том, может ли воздействие малых доз излучения приводить к индукции мутагенеза и тем самым приносить вред, остается открытым. Для того, чтобы окончательно определиться, существует ли такая возможность, необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильин Л.А. Радиобиология и радиационная медицина — проблемы и перспективы их взаимодействия в рамках регламентации ионизирующих излучений. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1998, **43**, № 1, С. 8—17.
2. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 2004, 543 с.
3. Коваленко А.Н., Коваленко В.В. Системные радиационные синдромы. — Николаев: Изд-во НГГУ им. Петра Могилы, 2008, 248 с.
4. Кузин А.М. Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии. — М.: Наука, 1970, 224 с.
5. Кузин А.М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы. — М.: Атомиздат, 1977, 136 с.
6. Кузин А.М. Природный радиоактивный фон и его значение для биосферы Земли. — М.: Наука, 1991, 116 с.
7. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. — М.: Наука, 1995, 158 с.
8. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиационное воздействие на организм. Положительные эффекты. — М.: Информ-атом, 2005, 246 с.
9. Ивановский Ю.А. Радиационный гормезис. Благоприятны ли малые дозы ионизирующей радиации? // Вестник ДВО РАН, 2006, № 6, С. 86—91.

10. Москалёв А.А. Генетические исследования влияния ионизирующей радиации в малых дозах на продолжительность жизни. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2008, **48**, № 2, С. 139–145.
11. Рождественский Л.М. Радиобиологический анализ оценок канцерогенного риска в радиационно-эпидемиологических исследованиях. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2008, **48**, № 4, С. 389–408.
12. Шапошников М.В., Турышева Е.В., Москалёв А.А. Радиационно-индуцированный гормезис, гиперчувствительность и адаптивный ответ у *Drosophila melanogaster* радиочувствительных линий. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2009, **49**, № 1, С. 46–54.
13. Atkinson G.F. Report upon some preliminary experiments with Roentgen rays on plants. // Science, 1898, **7**, С. 7.
14. Conter A., Dupouy D., Planel H. Demonstration of a biological effect of natural ionizing radiation. // Int. J. Rad. Biol., 1983, **43**, P. 421–432.
15. Brucer M. A Chronology of Nuclear Medicine, 1600–1989. — St. Louis: Heritage, 1990, 496 pp.
16. UNSCEAR. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. General Assembly Official Records: Thirteenth Session, Suppl. 17, №A/3838, NY: United Nations, 1958, 230 pp.
17. Sacher G.A. Life table modification and life prolongation. // In: Handbook of the Biology of Aging, C.E. Finch and L. Hayflick (eds.). — NY: Van Nostrand Reinhold, 1977, P. 582–638.
18. Luckey T.D. Radiation Hormesis. — Boca Raton: CRC Press, 1991, 320 pp.
19. Luckey T.D. Radiation hormesis overview. // Radiat. Protect. Management, 1999, **16**, P. 22–34.
20. Luckey T.D. Radiation hormesis overview. // RSO Magazine, 2003, **8**, P. 19–36.
21. Schollnberger H., Stewart R.D., Mitchel R.E., Hofmann W. An examination of radiation hormesis mechanisms using a multistage carcinogenesis model. // Nonlinearity in Biol., Toxicol. and Med., 2004, **2**, P. 317–352.
22. Feinendegen L.E. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis. // Brit. J. Radiol., 2005, **78**, P. 3–7.
23. Sanders C.L. Radiation Hormesis and the Linear-No-Threshold Assumption. — Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2010, 217 pp.
24. Scott B.R., Belinsky S.A., Leng S. et al. Radiation-stimulated epigenetic reprogramming of adaptive-response genes in the lung: an evolutionary gift for mounting adaptive protection against lung cancer. // Dose – Response, 2009, **7**, P. 104–131.
25. Feinendegen L.E., Pollycove M., Neumann R.D. Whole-body responses to low-level radiation exposure: New concepts in mammalian radiobiology. // Experim. Hematol., 2007, **35**, P. 37–46.
26. Tubiana M. The linear no-threshold relationship and advances in our understanding of carcinogenesis. // Int. J. Low Radiat., 2008, **5**, No. 3, P. 173–204.
27. Cameron J.R. Longevity is the most appropriate measure of health effects of radiation. // Radiology, 2003, **229**, P. 13–14.
28. Lamb M.J. The effect of radiation on the longevity of female *Drosophila subobscura*. // J. Insect. Physiol., 1964, **10**, P. 487–497.
29. Brown B. Long-term radiation damage evaluation of life-span studies. Memorandum RM-5083-TAB. — Santa Monica, CA: The Rand Corporation, 1966, 73 pp.
30. Nelson F.R. *Drosophila melanogaster*: effects of gamma radiation on fecundity and longevity. // J. Econ. Entomol., 1973, **66**, P. 257–258.
31. Giess M.C., Planel H. Influence of sex on the radiation-induced lifespan modifications in *Drosophila melanogaster*. // Gerontology, 1977, **23**, P. 325–333.
32. Gould A.B., Clark A.M. X-ray induced mutations causing adult life-shortening in *Drosophila melanogaster*. // Exp. Gerontol., 1977, **12**, P. 107–112.
33. Giess M.C. Differences between natural ageing and radio-induced shortening of the life expectancy in *Drosophila melanogaster*. // Gerontology, 1980, **26**, P. 301–310.
34. Calabrese E.J., Baldwin L.A. Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. // Hum. Exp. Toxicol., 2000, **19**, P. 41–75.
35. Miller M.W., Miller W.M. Radiation hormesis in plants. // Health Phys., 1987, **52**, P. 607–616.
36. Sheppard S.C., Regitnig P.J. Factors controlling the hormesis response in irradiated seed. // Health Phys., 1987, **52**, P. 599–605.
37. Cypser J.R., Johnson T.E. Multiple stressors in *Caenorhabditis elegans* induce stress hormesis and extended longevity. // J. Gerontol. Biol. Sci., 2002, **57**, P. 109–114.
38. Yeagers E. Effect of gamma-radiation on dauer larvae of *Caenorhabditis elegans*. // J. Nematol., 1981, **13**, P. 235–237.
39. Johnson T.E., Hartman P.S. Radiation effects on life span in *Caenorhabditis elegans*. // J. Gerontol., 1988, **43**, P. 137–141.
40. Davey W.P. The effect of X-rays on the length of life of *Tribolium confusum*. // J. Experim. Zool., 1917, **22**, P. 573–592.
41. Davey W.P. Prolongation of life of *Tribolium confusum* apparently due to small doses of X-rays. // J. Experim. Zool., 1919, **28**, P. 447–458.

42. Calabrese E.J., Baldwin L.A. The effects of gamma rays on longevity. // *Biogerontology*, 2000, **1**, P. 309–319.
43. Cork J.M. Gamma-radiation and longevity of the flour beetle. // *Radiat. Res.*, 1957, **7**, P. 551–557.
44. Ducoff H.S. Form of the increased longevity of *Tribolium* after X-irradiation. // *Exp. Gerontol.*, 1975, **10**, P. 189–193.
45. Lee Y.J., Ducoff H.S. Age and sensitivity to oxygen in the flour beetle *Tribolium confusum*. // *Mech. Ageing Dev.*, 1983, **22**, P. 97–103.
46. Ducoff H.S., Lee Y.J. Radiation-induced resistance to heat and to oxygen. // In: "Hyperthermic Oncology", J. Overgaard (ed.). — London: Taylor and Francis, 1984, P. 297–300.
47. Allen R.G., Sohal R.S. Life-lengthening effects of gamma-radiation on the adult housefly, *Musca domestica*. // *Mech. Ageing Dev.*, 1982, **20**, P. 369–375.
48. Allen R.G. Relationship between gamma-irradiation, life span, metabolic rate and accumulation of fluorescent age pigment in the adult male housefly, *Musca domestica*. // *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1985, **4**, P. 169–178.
49. Mohsin A. The sparing effect of dose-fractionation in adult *Drosophila*. // *Experientia*, 1979, **35**, P. 746–747.
50. Sacher G.A. Effects of X-rays on the survival of *Drosophila* imagoes. // *Physiol. Zool.*, 1963, **36**, P. 295–311.
51. Зайнуллин В.Г., Москалёв А.А. Радиоиндуцированное изменение продолжительности жизни лабораторных линий *Drosophila melanogaster*. // *Генетика*, 2001, **37**, № 9, С. 1304–1306.
52. Зайнуллин В.Г., Шапошников М.В., Москалёв А.А., Таскаев А.И. Современные аспекты радиобиологии *Drosophila melanogaster*. — Екатеринбург: Наука, 2001, 102 с.
53. Москалёв А.А., Зайнуллин В.Г. Изучение скорости старения после хронического облучения малыми дозами ионизирующей радиации у линий дрозофилы с нарушением апоптоза. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2004, **44**, № 2, С. 156–161.
54. Кошель Н.М., Вайсерман А.М., Войтенко В.П. Влияние облучения на стадии яйца на жизнеспособность и продолжительность жизни имаго *Drosophila melanogaster* и их потомков. // *Пробл. старения и долголетия*, 1999, **8**, № 1, С. 16–21.
55. Вайсерман А.М., Кошель Н.М., Войтенко В.П. Влияние рентгеновского облучения в раннем онтогенезе на жизнеспособность и продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*. // *Пробл. старения и долголетия*, 2000, **9**, № 1, Р. 33–42.
56. Вайсерман А.М., Литошенко А.Я., Квитницкая-Рыжова Т.Ю. и соавт. Молекулярные и клеточные аспекты радиационного гормезиса у *Drosophila melanogaster*. // *Цитология и генетика*, 2003, **37**, № 3, С. 41–48.
57. Войтенко В.П., Вайсерман А.М., Кошель Н.М. и соавт. Влияние рентгеновского облучения в раннем онтогенезе на структурно-функциональную организацию ДНК и продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*. // *Пробл. старения и долголетия*, 2000, **9**, № 4, С. 323–330.
58. Giess M.C. Differences between natural ageing and radio-induced shortening of the life expectancy in *Drosophila melanogaster*. // *Gerontology*, 1980, **26**, P. 301–310.
59. Москалёв А.А., Зайнуллин В.Г. Изучение роли апоптотической гибели клетки в радиоиндуцированном старении у *Drosophila melanogaster*. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2001, **41**, № 6, С. 650–652.
60. Москалёв А.А., Яцкив А.С., Зайнуллин В.Г. Изменения продолжительности жизни у разных линий *Drosophila melanogaster* после облучения в малых дозах. // *Генетика*, 2006, **42**, № 4, С. 494–503.
61. Loh B., Maier I., Winar A. et al. Prenatal development of epigenetic adaptation processes in poultry: changes in metabolic and neuronal thermoregulatory mechanisms. // *Avian Poult. Biol. Rev.*, 2004, **15**, P. 119–128.
62. Tzschentke B., Basta D., Nichelmann M. Epigenetic temperature adaptation in birds: peculiarities and similarities in comparison to acclimation. // *News Biomed. Sci.*, 2001, **1**, P. 26–31.
63. Tzschentke B., Plagemann A. Imprinting and critical periods in early development. // *World's Poultry Sci. J.*, 2006, **62**, P. 626–637.
64. Lorenz E., Jacobson L.O., Heston E.W. et al. Effects of long-continued total-body gamma irradiation on mice, guinea pigs, and rabbits. III. Effects on life span, weight, blood picture, and carcinogenesis and the role of the intensity of radiation. // In: *Biological Effects of X and Gamma Radiation*. R.E. Zirkle (ed.). — New York: McGraw-Hill, 1954, P. 24–148.
65. Lorenz E., Hollcroft J.W., Miller E. et al. Long-term effects of acute and chronic irradiation in mice. I. Survival and tumor incidence following chronic irradiation of 0,11 r per day. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 1955, **15**, P.1049–1058.
66. Carlson L.D., Scheyer W.J., Jackson B.H. The combined effects of ionizing radiation and low temperature on the metabolism, longevity and soft tissue of the white rat. // *Radiat. Res.*, 1957, **7**, P. 190–195.
67. Carlson L.D., Jackson B.H. The combined effects of ionizing radiation and high temperature on the longevity of the Sprague-Dawley rat. // *Radiat. Res.*, 1959, **11**, P. 509–519.
68. Caratero A., Courtade M., Bonnet L. et al. Effect of a continuous gamma irradiation at a very low dose on

- the life span of mice. // *Gerontology*, 1998, **44**, P. 272–276.
69. Courtade M., Billote C., Gasset G. et al. Life span, cancer and non-cancer diseases in mouse exposed to a continuous very low dose of gamma-irradiation. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2002, **78**, P. 845–855.
 70. Ina Y., Sakai K. Prolongation of life span associated with immunological modification by chronic low-dose-rate irradiation in MRL-lpr/lpr mice. // *Radiat. Res.*, 2004, **161**, P. 168–173.
 71. Ina Y., Sakai K. Further study of prolongation of life span associated with immunological modification by chronic low-dose-rate irradiation in MRL-lpr/lpr mice: effects of whole-life irradiation. // *Radiat. Res.*, 2005, **163**, P. 418–423.
 72. Tanaka S., Tanaka I.B. III, Sasagawa S. et al. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. // *Radiat. Res.*, 2003, **160**, P. 376–379.
 73. Thompson G.A., Smithers J., Boxenbaum H. Biphasic mortality response of chipmunks in the wild to single doses of ionizing radiation: Toxicity and longevity hormesis. // *Drug Metab. Rev.*, 1990, **22**, P. 2–3.
 74. Jaworowski Z. Radiation 3.5 billion years ago. // *21st Century Sci. Technol.*, 1997, **10**, P. 4.
 75. Planel H., Soleilhavoup J.P., Blanc D. et al. Action of the gamma radiation of thorium on the growth of *Paramecium caudatum* and *Paramecium aurelia* grown under radioprotective apparatus. // *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, 1966, **260**, P. 1090–1093.
 76. Planel H., Soleilhavoup J.P., Cottin F. et al. Biologic action of natural irradiation: study of the growth of *Paramecium aurelia* and *Paramecium caudatum* in a subterranean laboratory. // *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, 1969, **269**, P. 1697–1700.
 77. Planel H., Soleilhavoup J.P., Tixador R. et al. Influence on cell proliferation of background radiation or exposure to very low, chronic gamma radiation. // *Health Phys.*, 1987, **52**, P. 571–578.
 78. Planel H., Soleilhavoup J.P., Giess M.C., Tixador R. Demonstration of a retardation of development of *Drosophila melanogaster* by diminution of environmental natural radioactivity. // *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, 1967a, **264**, P. 865–868.
 79. Planel H., Soleilhavoup J.P., Giess M.C., Tixador R. Action of natural ionizing radiations on the reproduction of metazoa: studies on *Drosophila*. // *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, 1967b, **264**, P. 755–758.
 80. Giess M.C., Planel H. Effect of radioprotection at different periods on the longevity of *Drosophila melanogaster*. // *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, 1973, **276**, P. 1029–1032.
 81. Planel H., Giess M.C. Decrease in the longevity of *Drosophila melanogaster* caused by protection against natural ionizing radiations. // *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, 1973, **276**, P. 809–812.
 82. Лумма Д.Б. Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям. // *Радиационная биология. Радиационная экология*, 2007, **47**, № 3, С. 262–272.
 83. Hall E.J. The bystander effect. // *Health Phys.*, 2003, **85**, P. 31–35.
 84. Auerbeck D. Non-targeted effects as a paradigm breaking evidence. // *Mutat. Res.*, 2010, **687**, No. 1–2, P. 7–12.
 85. Wright E.G. Manifestations and mechanisms of non-targeted effects of ionizing radiation. // *Mutat. Res.*, 2010, **687**, No. 1–2, P. 28–33.
 86. Nagasawa H., Little J.B. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. // *Cancer Res.*, 1992, **52**, P. 6394–6396.
 87. Zhou H., Suzuki M., Randers-Pehrson G. et al. Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, **98**, P. 14410–14415.
 88. Rzeszowska-Wolny J., Przybyszewski W.M., Widel M. Ionizing radiation-induced bystander effects, potential targets for modulation of radiotherapy. // *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, **625**, P. 156–164.
 89. Mothersill C., Seymour C. Cell-cell contact during gamma irradiation is not required to induce a bystander effect in normal human keratinocytes: evidence for release during irradiation of a signal controlling survival into the medium. // *Radiat. Res.*, 1998, **149**, P. 256–262.
 90. Brooks A.L. Evidence for 'bystander effects' *in vivo*. // *Hum. Exp. Toxicol.*, 2004, **23**, P. 67–70.
 91. Koturbash I., Rugo R.E., Hendricks C.A. et al. Irradiation induces DNA damage and modulates epigenetic effectors in distant bystander tissue *in vivo*. // *Oncogene*, 2006, **25**, P. 4267–4275.
 92. Bonner W.M. Low-dose radiation: Thresholds, bystander effects, and adaptive responses. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, **100**, P. 4973–4975.
 93. Prise K.M., Folkard M., Michael B.D. A review of the bystander effect and its implications for low-dose exposure. // *Radiat. Protect. Dosimetry*, 2003, **104**, P. 347–355.
 94. Morgan W.F., Day J.P., Kaplan M.I. et al. Genomic instability induced by ionizing radiation. // *Radiat. Res.*, 1996, **146**, P. 247–258.
 95. Barber R., Plumb M.A., Boulton E. et al. Elevated mutation rates in the germline of first- and second-generation offspring of irradiated male mice. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **99**, P. 6877–6882.
 96. Luke G.A., Riches A.C., Bryant P.E. Genomic instability in hematopoietic cells of F1 generation mice of

- irradiated male parents. // *Mutagenesis*, 1997, **12**, P. 147–152.
97. Iwasaki T., Hashimoto N., Endoh D. et al. Life span and tumors in the first-generation offspring of the gamma-irradiated male mouse. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 1996, **69**, P. 487–492.
 98. Дуброва Ю.Е. Нестабильность генома среди потомков облученных родителей. Факты и их интерпретация. // *Генетика*, 2006, **42**, № 10, С. 1335–1347.
 99. Дуброва Ю.Е., Джеффриз А.Дж., Малащенко А.М. Мутации в минисателлитной ДНК мышей, индуцированные радиацией. // *Генетика*, 1993, **29**, №7, С. 1157–1162.
 100. Dubrova Y.E., Plumb M., Gutierrez B. et al. Transgenerational mutation by radiation. // *Nature*, 2000, **405**, P. 37.
 101. Barber C., Hickenbotham P., Hatch T., Kelly D. Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. // *Oncogene*, 2006, **25**, P. 7336–7342.
 102. Dubrova Y. E., Plumb M., Brown J. et al. Stage specificity, dose response, and doubling dose for mouse minisatellite germ-line mutation induced by acute radiation. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, **95**, P. 6251–6255.
 103. Заичкина С.И., Розанова О.М., Ахмадиева А.Х. и соавт. Выявление с помощью теста «адаптивный ответ» нестабильности генома у потомства облученных мышей, подвергнутых хроническому воздействию гамма-облучения. // *Радиационная биология, Радиоэкология*, 2002, **42**, № 6, С. 608–611.
 104. Заичкина С.И., Розанова О.М., Ахмадиева А.Х. и соавт. Изучение генетической нестабильности у потомков мышей, облученных низкоинтенсивным излучением с высокой линейной потерей энергии. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2009, **49**, № 1, С. 55–59.
 105. Вележжанинов И.О., Москалёв А.А., Осипов А.Н. Феномен уменьшения уровня однонитевых разрывов ДНК клеток системы крови в первом поколении хронически облучаемых мышей. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2007, **47**, № 5, P. 567–570.
 106. Ogura K., Magae J., Kawakami Y. et al. Reduction in mutation frequency by very low-dose gamma irradiation of *Drosophila melanogaster* germ cells. // *Radiat. Res.*, 2009, **171**, P. 1–8.

С.В. Осовец, Т.В. Азизова, М.В. Банникова**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДОЗОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ПЕРИОД ФОРМИРОВАНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ****S.V. Osovets, T.V. Azizova, M.V. Bannikova****Assessment of the Impact of Dose Characteristic on the Period of Formation and Duration of Chronic Radiation Syndrome**

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить влияние суммарной дозы и мощности дозы внешнего гамма-облучения на длительность периода формирования и длительность хронической лучевой болезни (ХЛБ); изучить зависимость риска ХЛБ от мощности дозы облучения.

Материал и методы: В качестве исходного материала для проводимого исследования был взят ограниченный контингент работников ПО «Маяк» (91 человек: 58 мужчин и 33 женщины), у которых имелись подробные индивидуальные дозиметрические данные (дозовые истории) до начала заболевания ХЛБ и за весь период болезни. Для обработки клинических данных использовался стандартный линейный, а также нелинейный регрессионный анализ.

Результаты: Установлена обратная степенная зависимость между периодом формирования ХЛБ и мощностью дозы; получена линейная зависимость от «добавленной» дозы после начала клинических проявлений ХЛБ для величины продолжительности болезни, — найденная зависимость позволила оценить длительность периода выздоровления при условии прекращения облучения ($D_{\text{доб}} = 0$), которая составила ~14 месяцев. Показано, что при продолжающемся облучении после начала ХЛБ на каждый грей дополнительно полученной дозы внешнего облучения общая длительность болезни увеличивается приблизительно на пять месяцев.

На основе распределения Парето вычислена пороговая кривая риска ХЛБ в зависимости от мощности дозы и оценена величина порога ($P_0 = 0,025$ Гр/мес).

Выводы: Найденные зависимости позволили не только количественно связать дозовые и временные характеристики ХЛБ, но и оценить нижние границы доз (~0,7 Гр для хронического и ~0,23 Гр для разового облучения) по критерию ХЛБ, а также получить оценку нижней границы мощности дозы $\sim 5,8 \times 10^{-4}$ мГр/мин. Полученные результаты дополняют и согласуются с рекомендациями НКДАР.

Ключевые слова: хроническая лучевая болезнь, период формирования, внешнее гамма-облучение, мощность дозы, риск, распределение Парето

ABSTRACT

Purpose: To make an assessment of the impact of total dose and dose rate from external gamma-rays on the formation and progressing of chronic radiation syndrome (CRS) and to identify an association of the CRS risk to dose rate.

Material and methods: A limited sample of the Mayak workers (91 individuals, including 58 males and 33 females) with detailed individual dosimetry data (e.g. dose profiles) prior to the CRS diagnosing and for the whole period of follow-up was selected as the initial material for this study. The standard linear and non-linear regression analyses were used for the clinical data treatment.

Results: An inverse power correlation between the CRS formation and dose rate was found. A linear dependence on additive dose after the initiated symptoms of CRS for the disease progressing period was found, which allowed calculating the recovery period in terms of the terminated exposure ($D_{\text{add}} = 0$), which amounted to ~14 months. The total period of CRS progressing was demonstrated to increase by 5 months in terms of prolonged exposure after the disease initiation per each gray of additive external dose. Based on the Pareto distribution, the threshold curve of CRS risk with regard to dose rate was found, and a threshold was estimated ($P_0 = 0.025$ Gy/month).

Conclusion: The derived dependences allowed not only to interrelate dose and temporal profiles of CRS on the quantitative basis, but also to estimate the lower limit for doses (~0.7 Gy for chronic exposure, and ~0.23 Gy for single exposure) based on the CRS criterion, and to obtain an estimate of the limit for dose rate, $\sim 5.8 \times 10^{-4}$ mGy/min. The obtained results complement and comply with the UNSCEAR recommendations.

Key words: chronic radiation syndrome (CRS), formation period, external gamma-rays, dose rate, risk, Pareto distribution

Введение

Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) — это заболевание, которое развивается при длительном (или фракционированном) облучении в дозах, превышающих пороговые величины. Эта форма заболевания характеризуется определенным комплексом синдромов, степень проявления которых зависит от

суммарной дозы, мощности дозы, радиочувствительности органов и тканей, а также скорости процессов повреждения и восстановления [1–3].

Первое описание ХЛБ было дано А.К. Гуськовой и Г.Д. Байсоголовым в 1971 году [4]. В этой монографии была представлена клиническая картина ХЛБ, сказано о критериях диагностики, о классификации

степеней тяжести и лечения. Несмотря на значительную изученность феномена ХЛБ в клиническом плане, разработку эффективных методов лечения больных и четкое представление о ХЛБ с качественной и содержательной стороны [5–13], в отношении количественных подходов, автоматизации диагностики и модельных статистических оценок отдельные исследовательские работы начали появляться сравнительно недавно [16–19]. В частности, вопросы количественной взаимосвязи периода формирования ХЛБ и длительности заболевания с такими дозовыми характеристиками, как мощность дозы, накопленная поглощенная доза на момент начала клинических проявлений ХЛБ, а также доза, полученная дополнительно за период болезни и т.д., остаются открытыми. Не изучена зависимость риска ХЛБ от мощности дозы внешнего гамма-облучения.

Целью настоящей работы являются: оценка влияния мощности дозы и суммарной дозы гамма-облучения на период формирования и на длительность течения хронической лучевой болезни, а также анализ зависимости риска ХЛБ от мощности дозы внешнего облучения.

Материал и методы

Был проведен подробный анализ индивидуальных дозиметрических данных (дозовых историй) группы работников ПО «Маяк» с целью количественной оценки взаимосвязи времени начальных проявлений ХЛБ с мощностью дозы хронического внешнего гамма-облучения.

Периодом формирования (T_n) считали время от начала контакта с источниками ионизирующего излучения (ИИИ) до первых клинических признаков ХЛБ. Поскольку период формирования и длительность заболевания (период болезни – $T_{аб}$) измерялись в месяцах, то в качестве базовой характеристики радиационного фактора были использованы месячные поглощенные дозы внешнего гамма-облучения из медико-дозиметрической базы данных клинического отдела Южно-Уральского института биофизики (БД «Клиника») [20].

При анализе дозовых историй из группы исследования были исключены работники, не проходив-

шие индивидуальный дозиметрический контроль, и, как следствие, не имевшие индивидуальных измеренных доз облучения, а также работники, имевшие неполные дозовые истории и / или не имевшие данных о месячных дозах облучения.

Группа для исследования включала 91 работника ПО «Маяк», перенесших ХЛБ: 58 мужчин (63,7 %) и 33 женщины (36,3 %). Все работники изучаемой группы были впервые наняты на один из основных заводов ПО «Маяк» в 1949–1952 гг. Распределение работников в зависимости от типа производства было следующим: реакторный завод – 8 (8,8 %) человек; радиохимический завод – 78 (85,7 %) человек; «смешанный» профессиональный маршрут – 5 (5,5 %) человек.

В табл. 1 представлен средний возраст работающих (со стандартной погрешностью) в зависимости от временных характеристик ХЛБ.

Из табл. 1 видно, что в среднем как у мужчин, так и у женщин начало клинических проявлений ХЛБ регистрировалось приблизительно через год после начала контакта с ИИИ. Период болезни составлял ~2 года, а диагностика осуществлялась через ~1 год после начала заболевания в результате непосредственного наблюдения за работниками.

Подробная характеристика изучаемой группы работников с ХЛБ (91 человек) по дозовым и временным параметрам представлена в табл. 2.

Следует отметить, что из 91 работника 56 (61,5 %) работали в контакте с трансураниевыми радионуклидами. Среднее содержание плутония-239 в организме этих работников составило $1,78 \pm 0,40$ кБк (медианное содержание 0,41 кБк).

Для оценки риска ХЛБ в зависимости от мощности дозы облучения было использовано распределение Парето [21], в котором априорным образом (в виде параметра) был задан порог по мощности дозы:

$$R = 1 - \left(\frac{P_0}{P} \right)^\beta, \quad (1)$$

где, R – риск (вероятность) возникновения ХЛБ; P – мощность дозы (Гр/мес); P_0 – пороговое значе-

Таблица 1

Возрастные характеристики изученной группы работников ПО «Маяк» с ХЛБ

Пол	Средний возраст $\pm$ стандартная погрешность, лет			
	Начало контакта с ИИИ	Начало клинических проявлений ХЛБ	Начало периода восстановления	Диагностика ХЛБ
Мужчины	24,68 $\pm$ 0,84	25,86 $\pm$ 0,85	27,87 $\pm$ 0,90	26,69 $\pm$ 0,86
Женщины	22,57 $\pm$ 0,72	24,12 $\pm$ 0,69	26,12 $\pm$ 0,67	24,90 $\pm$ 0,70
Оба пола	23,92 $\pm$ 0,60	25,23 $\pm$ 0,60	27,24 $\pm$ 0,63	26,04 $\pm$ 0,60

Таблица 2

Дозовые и временные характеристики изучаемой группы работников с ХЛБ

Характеристика	$M \pm m$	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение
Время от начала контакта с ИИИ до начала клинических проявлений, мес	$15,82 \pm 0,78$	15,4	1,23	49,00
Поглощенная доза, накопленная от начала контакта с ИИИ к началу клинических проявлений ХЛБ, Гр	$1,15 \pm 0,61$	0,95	0,52	3,8
Время от начала контакта с ИИИ до окончания клинических проявлений ХЛБ, мес	$40,05 \pm 1,51$	40,98	12,53	83,59
Поглощенная доза, накопленная от начала контакта с ИИИ к окончанию периода разгара ХЛБ, Гр	$3,06 \pm 0,16$	2,86	0,76	8,66
Длительность периода заболевания ХЛБ, мес	$24,23 \pm 1,18$	23,00	3,67	57,46
Поглощенная доза, накопленная за период заболевания ХЛБ (добавленная доза, Гр)	$1,91 \pm 0,13$	1,64	0,02	6,86
Время от начала контакта с ИИИ до даты диагностики, мес	$25,27 \pm 1,07$	23,03	4,93	51,19
Поглощенная доза внешнего облучения, накопленная от начала контакта с ИИИ до даты диагностики, Гр	$2,17 \pm 0,11$	2,03	0,57	5,96

ние мощности дозы (Гр/мес); β – параметр формы распределения.

Плотность распределения по мощности дозы описывалась следующей степенной функцией:

$$f(P) = \frac{\beta}{P_0} \left(\frac{P_0}{P} \right)^{\beta+1}. \quad (2)$$

Параметры распределения β и P_0 оценивались с помощью пакета Statistica 6.0 с использованием методов нелинейного регрессионного анализа [22]. Для обработки клинических данных использовались также стандартные методы линейного регрессионного анализа [23].

Результаты и обсуждение

На рис. 1–2 представлены две типичные дозовых истории работников ПО “Маяк” (№ 1 и № 2). На

каждом из рисунков графики, обозначенные как а), представляют собой распределение месячных доз внешнего гамма-облучения в зависимости от времени начала контакта с ИИИ, а графики б) характеризуют суммарные дозы облучения за период наблюдения.

В первом случае (рис. 1) видно, что суммарная доза была накоплена в основном за первые 12 месяцев, период формирования начальных клинических проявлений (T_n) составил $\sim 7,2$ месяца; время окончания болезни от начала контакта с радиацией (T_k) было равным 22,3 месяца; и общая длительность болезни составила ~ 15 месяцев ($T_k - T_n$). Во втором случае, как это видно из рис.2, формирование суммарной дозы облучения до первых клинических проявлений ХЛБ было более длительным ($T_n \sim 24,7$ месяца), период от начала контакта с радиацией до окончания болезни продолжался дольше ($T_k \sim 57$ меся-

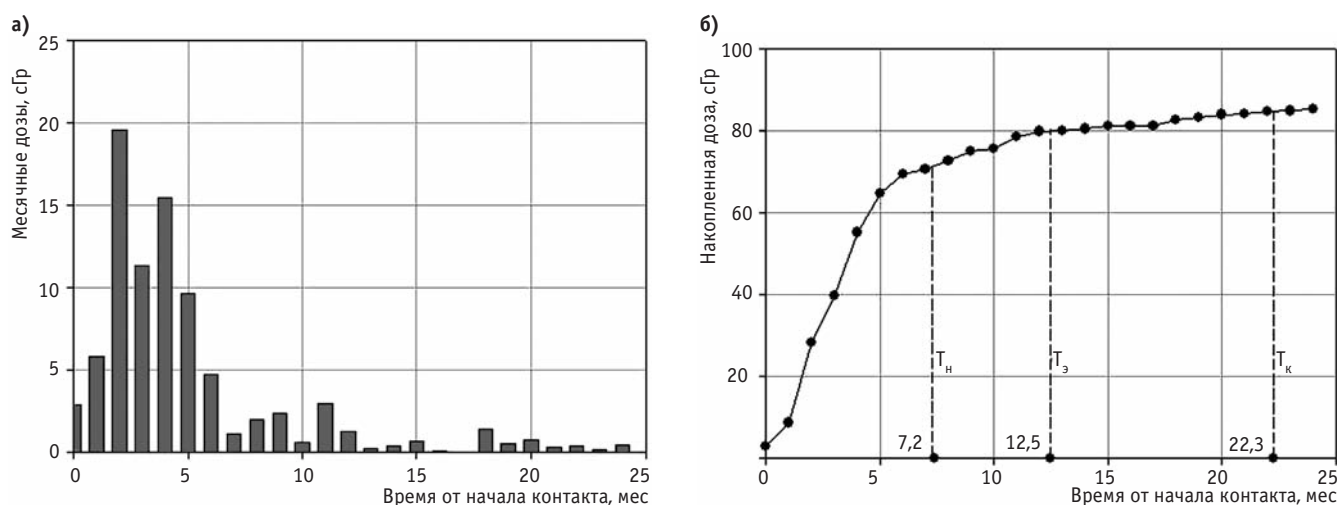


Рис. 1. Дозовая история работника ПО “Маяк” (работник №1)

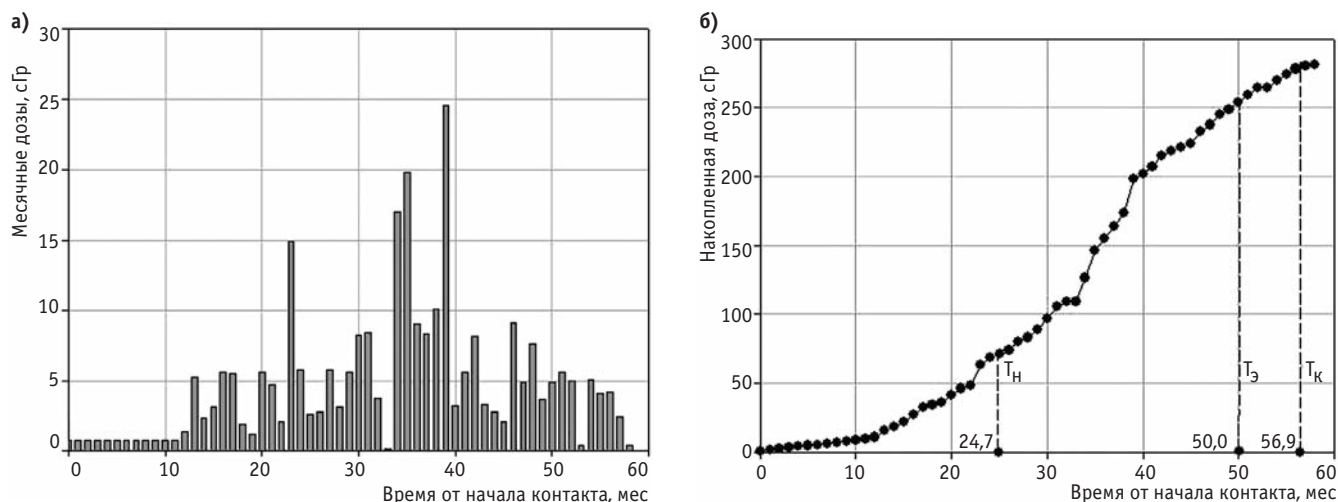


Рис. 2. Дозовая история работника ПО “Маяк” (работник №2)

цев), и в итоге длительность ХЛБ составила ~ 32 месяцев.

Время от начала контакта с ИИИ до даты диагностики было равным ~ 12,5 и 50 месяцев для работника № 1 и работника № 2 соответственно.

При анализе приведенных дозовых историй необходимо отметить два важных момента: во-первых, суммарная доза внешнего гамма-облучения к моменту первых клинических проявлений ХЛБ и в том, и в другом случае была приблизительно одинаковой (~ 60–70 сГр), во-вторых, максимальные месячные поглощенные дозы в период формирования имели небольшие различия (19 и 15 сГр соответственно). Таким образом, ни суммарная поглощенная доза внешнего гамма-облучения, ни максимальная месячная доза практически не определяли длительности периода формирования ХЛБ.

Главным фактором, определяющим величину периода формирования (T_n), был темп (скорость) накопления поглощенной дозы или, другими словами, мощность дозы облучения. Вопрос об определении мощности дозы облучения при хроническом облучении является нетривиальным, и попытки оценить ее посредством пересчета максимальной годовой или месячной дозы носят приближенный характер и дают лишь очень грубую оценку этой величины [18].

С другой стороны, при формировании острой лучевой болезни (ОЛБ) само время облучения очень незначительно по сравнению с латентным периодом и варьирует в пределах от нескольких минут (часов) до 1–2 суток, тогда как период проявления самого заболевания продолжается от нескольких дней до месяца и более. Такой характер соотношения между временем облучения и величиной латентного периода при ОЛБ обусловлен тем, что острое облучение происходит, как правило, во время аварийных ситуа-

ций при очень высоких мощностях доз. В таких случаях, как это было показано в классической монографии А.К. Гуськовой и Г.Д. Байсоголова, имеется обратная степенная зависимость между длительностью периода формирования ОЛБ (латентным периодом) и величиной поглощенной дозы острого внешнего облучения [4].

При хроническом облучении картина формирования ХЛБ имеет совершенно иной характер: процессы повреждения и восстановления тканей организма постоянно сменяют друг друга, и невозможно (как в случае с ОЛБ) разделить время облучения и период непосредственного заболевания в явном виде. Период формирования ХЛБ выполняет двоякую роль: с одной стороны, это время облучения от начала контакта с ИИИ до начала возникновения клинических проявлений болезни, а с другой — наблюдаемый эффект. Если по аналогии предположить, что для ХЛБ имеется обратная степенная зависимость между периодом формирования (T_n) и мощностью дозы, то математическая модель будет иметь следующий вид:

$$\ln T_n = a - b \ln P, \quad (3)$$

где P — мощность поглощенной дозы внешнего облучения (Гр/мес); T_n — период формирования (мес); a, b — параметры модели; $\ln$ — функция натурального логарифма.

На рис. 3 представлены в логарифмических координатах с натуральным основанием результаты расчета по модели (3).

Из рис. 3 видно, что имеется линейная зависимость между $\ln T_n$ и $\ln P$. Коэффициент линейной корреляции между этими величинами ($r = -0,79$) является статистически значимым ($p < 0,05$). Конкретный вид зависимости был следующий:

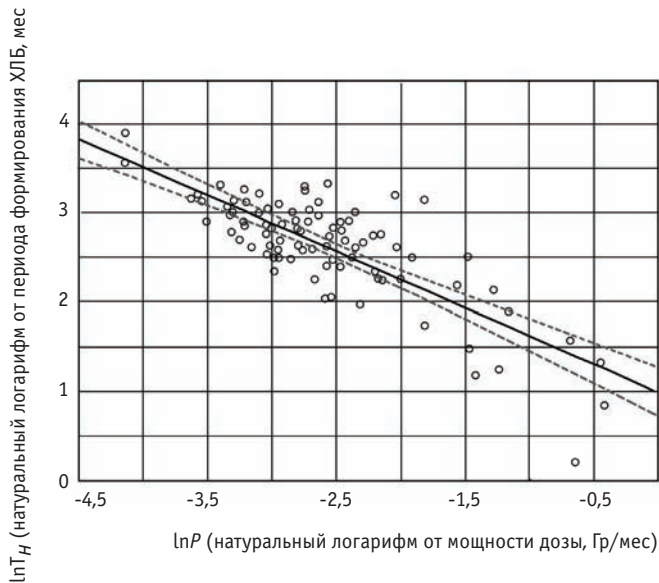


Рис. 3. Зависимость длительности формирования ХЛБ от мощности дозы внешнего гамма-облучения

$$\ln T_n = (0,991 \pm 0,137) - (0,631 \pm 0,051) \ln P \quad (4)$$

Таким образом, в результате исследования была установлена статистически значимая зависимость между длительностью формирования (T_n) и мощностью дозы (P) при хроническом внешнем гамма-облучении работников ПО “Маяк”. Выявить зависимость между длительностью формирования ХЛБ (T_n) и суммарной дозой внешнего гамма-облучения, накопленной к началу клинических проявлений ХЛБ (D_n), не удалось. Этот факт подтверждается более ранними исследованиями в этом направлении [1, 5].

Следующей важной задачей в проведенном исследовании было изучение зависимости величины периода болезни ($T_{заб} = T_k - T_n$) от различных дозовых характеристик (см. табл. 2). В результате статистического анализа была установлена линейная регрессионная зависимость между длительностью периода болезни ($T_{заб}$, мес) и добавленной поглощенной дозой внешнего гамма-облучения за этот период ($D_{доб}$, Гр). На рис. 4 представлена данная зависимость.

В этом случае линейная корреляция между $T_{заб}$ и $D_{доб}$ была положительной ($r = 0,56$) и статистически значимой ($p < 0,05$):

$$T_{заб} = (14,105 \pm 1,784) + (5,093 \pm 0,81) D_{доб} \quad (5)$$

Из формулы (5) видно, что если добавленная доза равна нулю ($D_{доб} = 0$), т.е. если индивид прекратил облучаться после начала ХЛБ, то период болезни длится не более ~ 14 месяцев вплоть до выздоровления. Коэффициент наклона прямой (5) показывает, что в среднем при увеличении добавленной (после начала заболевания) дозы внешнего облучения на 1,0 Гр общая длительность периода болезни возрастает в среднем на 5,1 месяца. Здесь важно подчеркнуть, что длительность болезни ($T_{заб}$) не зависит от дозовых характеристик предыстории заболевания

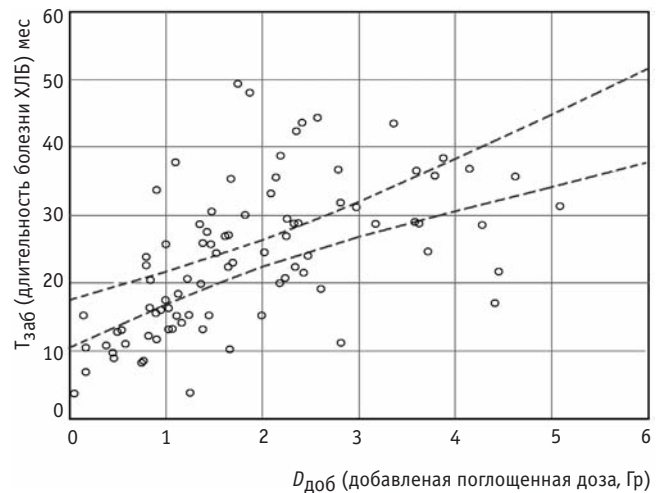


Рис. 4. Зависимость длительности ХЛБ от добавленной дозы внешнего гамма-облучения

(ни от мощности дозы, ни от дозы облучения, накопленной к началу заболевания ХЛБ), а только от добавленной дозы ($D_{доб}$).

Поскольку хроническая лучевая болезнь является детерминированным эффектом, для которого наблюдается наличие дозового порога в среднем ~ 1,5 Гр [19], то представляет определенный интерес задача оценки риска ХЛБ в зависимости от мощности дозы внешнего гамма-облучения на основе новой пороговой модели. В качестве такой модели риска было использовано распределение Парето. Конкретный вид зависимости риска (вероятности) появления ХЛБ от мощности дозы облучения был следующим:

$$R = 1 - [(0,0252 \pm 0,0062)/P]^{0,7401 \pm 0,0371} \quad (6)$$

Вся регрессионная кривая была статистически значима по F -критерию Фишера [22] ($p < 0,05$), и параметры $P_0 = 0,0252 \pm 0,0062$ и $\beta = 0,7401 \pm 0,0371$ были также статистически значимы по t -критерию Стьюдента ($p < 0,05$). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,856$ показал, что используемая в расчетах функция риска (6) очень хорошо аппроксимирует клинические данные ограниченного объема ($n = 91$ человек).

Найденная пороговая величина мощности дозы $P_0 = 0,0252 \pm 0,0062$ Гр/мес (или, что то же самое, ~ $5,83 \cdot 10^{-4}$ мГр/мин) может являться обоснованием практически значимой границы малой мощности дозы редкоизирующего излучения, равной приблизительно $10^{-3} \div 10^{-4}$ мГр/мин, которая была регламентирована НКДАР, 1993, 2000 гг. [24–27].

С другой стороны, в недавно опубликованном аналитическом обзоре А.Н. Котерова [28], посвященном регламентации и анализу понятий малых доз и малых мощностей доз ионизирующей радиации, с учетом коэффициента DDREF, равного приблизительно 2–3 [22] при переходе от пролонгированного

облучения к острому, для стохастических эффектов приводится современная оценочная граница малой дозы ~ 100 мГр. Необходимо отметить, что в более раннем обзоре С.П. Ярмоненко, посвященном анализу радиобиологических эффектов при низких уровнях облучения, обсуждались аналогичные по порядку величины малых доз и мощностей доз [29].

На основе исследования такого детерминированного эффекта, как ХЛБ, можно определить оценочное значение нижней границы дозы редкоизирующего излучения. Для этого, подставляя пороговое значение $P_0 = 0,025$ Гр/мес в формулу (4), вначале вычислим наибольший период формирования ХЛБ, который будет равен $\sim 27,6$ месяцев. Затем, перемножая полученные величины, находим нижнюю границу дозового порога по ХЛБ, который составляет $\sim 0,7$ Гр по суммарной дозе внешнего гамма-облучения. Следует отметить, что эта величина дозового порога очень хорошо согласуется с ранее найденным регламентированным (квантильным) 5 %-ным дозовым порогом по ХЛБ $\sim 0,69$ Гр [19].

Учитывая, что для перехода от хронического облучения (ХЛБ) к острому (ОЛБ) можно использовать коэффициент, приблизительно равный 3 [1, 5, 19], получаем оценочную границу дозы ~ 230 мГр.

Следует отметить, что в настоящем исследовании были получены лишь оценочные значения приведенных дозовых характеристик. В дальнейшем, по мере реконструкции и накопления подробных индивидуальных дозовых историй работников ПО “Маяк”, перенесших ХЛБ, можно будет на большем объеме материала уточнить оценки нижних границ доз и мощностей доз редкоизирующей радиации.

Выводы

1. Установлена обратная степенная зависимость между длительностью периода формирования ХЛБ и мощностью дозы внешнего гамма-облучения.
2. Получена линейная зависимость между продолжительностью болезни и добавленной дозой облучения после начала клинических проявлений ХЛБ.
3. На основе распределения Парето вычислена пороговая кривая риска ХЛБ в зависимости от мощности дозы внешнего гамма-облучения. Полученная величина порога $P_0 = 0,0252$ Гр/мес позволила произвести оценки нижних границ доз ($\sim 0,7$ Гр для хронического и $\sim 0,23$ Гр для острого облучения) и мощностей доз ($\sim 5,8 \cdot 10^{-4}$ мГр/мин) редкоизирующего излучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационные поражения человека. Т.2. — М.: ИздАТ, 2001, 432 с.
2. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 2004, 549 с.
3. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное излучение и здоровье. — М.: Информ-Атом, 2003, 165 с.
4. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971, 384 с.
5. Теоретические основы радиационной медицины. Т.1. — М.: ИздАТ, 2004, 989 с.
6. Киреев П.М. Хроническая лучевая болезнь. — М.: Медицина, 1968, 67 с.
7. Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина М.В., Доценко В.Н. Профессиональные заболевания радиационной природы на первом предприятии атомной промышленности. // Мед. радиол., 1993, **38**, №12, С. 24—28.
8. Байсоголов Г.Д. К патогенезу изменений в системе крови при хроническом лучевом воздействии. // Мед. радиол., 1963, **8**, №12, С. 25—30.
9. Шильникова Н.С., Лызов А.Ф. Уровень заболеваемости лучевой болезнью среди персонала первых отечественных промышленных атомных реакторов. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1993, **38**, № 12, С. 28—31.
10. Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина М.В. и соавт. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним гамма-облучением, отдаленный период. // Вестник АМН, 1992, № 2, С. 22—28.
11. Окладникова Н.Д., Бурак Л.Е. Отдаленные цитогенетические эффекты хронического профессионального облучения. // Бюлл. радиац. медицины, 1993, №1, С. 85—90.
12. Пестерникова В.С., Ерохин Р.А. Динамика некоторых показателей периферической крови у больных ХЛБ за 25—30 лет наблюдения. // Бюлл. радиац. медицины, 1989, №2, С. 124—131.
13. Пестерникова В.С., Шалагинов В.А. Состояние тромбоцитопоза у больных хронической лучевой болезнью в отдаленные сроки. // Бюлл. радиац. медицины, 1970, №1, С. 82—84.
14. Доценко В.Н., Окладникова Н.Д., Юрков Н.Н. и соавт. Клиника и лечение некоторых внутренних заболеваний у лиц, подвергшихся переоблучению. // Бюлл. радиац. медицины, 1982, №1, С. 54—60.
15. Вологодская И.А., Окладникова Н.Д. Иммунный статус в отдаленном периоде хронической лучевой болезни, вызванной профессиональным

- внешним гамма-облучением. // Мед. радиол., 1994, **39**, № 5, С. 44–47.
16. Claycamp H.G., Okladnikova N.D., Azizova T.V. et al. Deterministic effects from occupational radiation exposure in cohort of Mayak PA workers: database description. // Health Phys., 2000, **79**, No. 1, P. 48–54.
 17. Claycamp H.G., Susman N.V., Okladnikova N.D. et al. Classification of chronic radiation sickness cases using neural networks and classification trees. // Health Phys., 2001, **81**, No. 5, P. 522–529.
 18. Осовец С.В., Азизова Т.В., Дружинина М.Б., Нехоро В.С. Статистический анализ распределений по дозам работников ПО «Маяк» с хронической лучевой болезнью. // Вопросы радиац. безопасности, 2006, № 2, С. 31–39.
 19. Осовец С.В., Азизова Т.В., Гергенрейдер С.Н. Методы оценки дозовых порогов для детерминированных эффектов. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, №2, С. 25–31.
 20. Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al. The «Clinic» medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. // Health Phys., 2008, **94**, 449–458.
 21. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Т.1. — М.: Финансы и статистика, 1983, 471 с.
 22. Боровиков В. STATISTICA для профессионалов (искусство анализа данных на компьютере). — С-Пб.: «Питер», 2003, 688 с.
 23. Дрейнер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. Т.2. — М.: Финансы и статистика, 1982, 352 с.
 24. United Nations. UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. Influence of dose and dose rate on stochastic effects of radiation. — United Nations. New York, 1993, P. 619–727.
 25. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. United G. Biological effects at low radiation doses. — New York, 2000, P. 73–175.
 26. Дозовые зависимости нестохастических эффектов, основные концепции и величины, используемые в МКРЗ. Публикация 41, 42 МКРЗ. Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1987, 84 с.
 27. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет НКДАР, 2000, Т. II. Эффекты (Часть 3). Пер. с англ. под ред. Л.А.Ильина и С.П.Ярмоненко. — М.: РАДЭКОН, 2002, 351 с.
 28. Котеров А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, №3, С. 5–25.
 29. Ярмоненко С.П. Низкие уровни излучения и здоровье: радиобиологические аспекты. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2000, **45**, № 3, С. 5–32.

Поступила: 18.08.2010

Принята к публикации: 12.05.2011

В.Ю. Соловьев, А.Е. Баранов, Т.М. Хамидулин

**БАЗА ДАННЫХ ПО ОСТРЫМ ЛУЧЕВЫМ ПОРАЖЕНИЯМ ЧЕЛОВЕКА.
СООБЩЕНИЕ 2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСТРАДИАЦИОННОЙ
ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ ПРИ НЕРАВНОМЕРНОМ ПО Телу АВАРИЙНОМ
ОБЛУЧЕНИИ ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ ВОКСЕЛ-ФАНТОМНОЙ
ТЕХНОЛОГИИ**

V.Yu. Soloviev, A.E. Baranov, T.M. Khamidulin

**Human Acute Radiation Injuries Database.
Report 2. Postradiation Dynamics Prognosis of Peripheral Blood
Granulocytes Concentration in Case of Heterogenous Accidental Exposure
Using Voxel Phantom Technology**

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка распределения дозы в костном мозге человека с использованием воксел-фантомной технологии при ретроспективном анализе случаев аварийного облучения, а также оценка пострadiaционной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови.

Материал и методы: Объектом исследования является распределение дозы в воксельном фантоме МКРЗ референсного человека применительно к различным условиям аварийного облучения.

Результаты: Отработана технология расчета распределения дозы в костном мозге человека при равномерном и неравномерном облучении с использованием воксельного фантома МКРЗ референсного человека и последующим прогнозированием пострadiaционной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови. Рассмотрено три случая облучения человека: два — в поле гамма-излучения на загрязненной выпадениями продуктов деления открытой местности и в загрязненной аэрозолями воздушной среде, третий — один из аварийных инцидентов (восстановлены спектрально-энергетические характеристики источника излучения и геометрия положения тела в момент облучения). Предложена технология модификации стандартного воксельного фантома, которая лучше представляет реальную геометрию облучения пострадавшего. Расчет распределения дозы в костном мозге произведен с дальнейшим прогнозированием пострadiaционной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови. Расчетные динамические характеристики для конкретного случая аварийного облучения сравнивались с данными лабораторных исследований из базы данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Результаты сравнения показали удовлетворительную сходимость расчетных и фактических данных.

Выводы: Предложена технология прогнозирования клинической картины развития острой лучевой болезни при неравномерном аварийном облучении. Метод воксел-фантомных расчетов может быть использован в клинической практике при выборе стратегии и тактики лечения в сложных случаях аварийного облучения.

Ключевые слова: доза, костный мозг, аварийное облучение, воксел-фантом, нейтрофилы

ABSTRACT

Purpose: The study of dose distribution in human bone marrow in retrospective analysis of accident irradiation cases, and the following estimation of post-radiation peripheral blood granulocyte concentration dynamics using the voxel phantom technology.

Material and methods: The object of the study is the dose distribution in ICRP Reference Man voxel-phantom depending on various conditions of accident exposure.

Results: Method of human bone marrow dose distribution calculation after homogeneous and heterogeneous irradiation using ICRP Reference Man voxel phantom and post-radiation estimation of granulocyte peripheral blood concentration dynamics has been developed and tested. Three human irradiation cases were studied: 1st and 2nd — in gamma-radiation field at open ground area contaminated by precipitated fission products and in air contaminated by aerosol fission products, and 3rd — one of the incidents that had happened in the past, for which emitted spectral energy characteristics and body position geometry at the time of exposure were reconstructed. Technology of adjusting reference voxel phantom for better representation of real victim's body position was developed. Dose distribution calculation in human bone marrow was done with following forecast of post-radiation peripheral blood granulocytes concentration dynamics. Calculated dynamics characteristics of particular accidental exposure incident were compared with human acute radiation damages database's laboratory research data of Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. The results of comparison have demonstrated a good correlation between computational and observed data.

Conclusion: Technology to predict clinical picture of acute radiation sickness development for heterogeneous accidental irradiation case was developed and evaluated. Voxel-phantom calculation methods can be used in clinical practice to choose optimal strategy and tactics for complex accident irradiation case treatment.

Key words: dose, bone marrow, accidental exposure, voxel-phantom, granulocytes

Введение

При разработке стратегии и тактики лечения пострадавших в результате радиационных инцидентов крайне важна адекватная оценка степени тяжести радиационного поражения. В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России создана уникальная база данных по острым лучевым поражениям человека [1]. База данных содержит около 200 полностью верифицированных историй болезни пострадавших в радиационных авариях, большинство из которых были облучены относительно равномерно по телу. Сведения о закономерностях клинической картины течения острой лучевой болезни (ОЛБ) обобщены в целом ряде оригинальных работ, и можно с уверенностью констатировать, что при относительно равномерном облучении задача прогноза течения ОЛБ решена.

В клинической практике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России при прогнозировании течения ОЛБ используются эмпирические, или «стандартные» дозовые кривые пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови при относительно равномерном по телу облучении. В то же время, остается проблемой адекватный прогноз степени тяжести поражения и дальнейшего течения ОЛБ в случае неравномерного облучения. Трудность такой задачи связана с тем, что каждый случай, связанный с неравномерным по телу облучением, является уникальным относительно геометрии облучения и клинической картины течения ОЛБ.

В соответствии с методом, предложенном А.Е. Барановым [2], пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови при неравномерном по телу облучении определялась путем парциального «взвешивания» долей костного мозга, облученного в дозовых интервалах $\{D_{\min}, D_{\max}\}$, средней точке каждого из которых соответствует одна из эмпирических дозовых кривых.

В целом схема и алгоритм прогнозирования пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови при известном распределении костного мозга по поглощенной дозе известны, а проблема адекватной оценки распределения дозы по костному мозгу является чисто технической, но достаточно трудоемкой [2–4]. В прошлом были предприняты определенные попытки связать данные задачи в единый комплекс [3, 5, 6], но технология использования фантома Кристи является весьма специфичной, т.к. требует многолетнего опыта работы со специальными расчетными программами (например, «РОБОТ» [5]) и в значительной степени индивидуализирована.

С развитием технологии воксел-фантомных расчетов появляется принципиальная возможность создания вычислительного комплекса для решения за-

дач аварийной дозиметрии, диагностики степени тяжести радиационного поражения и раннего прогноза клинической картины течения ОЛБ в условиях аномального облучения.

Воксел-фантомная технология предполагает три этапа: снятие компьютерной томограммы всего тела конкретного человека, создание компьютерного воксел-фантомного образа исследуемого пациента и расчет с использованием сведений о геометрии облучения и программ моделирования прохождения излучения через вещество на основе метода Монте-Карло. В то же время, необходимая на практике точность позволяет в ряде случаев пренебречь различием в ряде параметров конкретного пострадавшего и так называемого референсного человека. Это дает возможность использовать для подобных оценок унифицированные воксельные фантомы. Таковыми, в частности, являются стандартные воксельные фантомы мужчины и женщины МКРЗ, конструируемые исходя из расовой принадлежности [7].

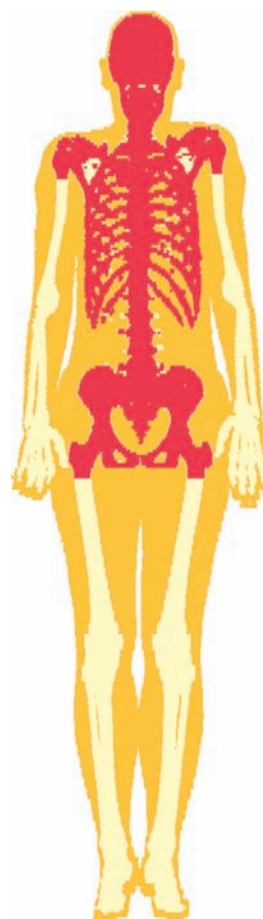


Рис. 1. Образ стандартного воксельного фантома МКРЗ (наложение всех слоев) [7] с выделением области костной ткани, содержащей красный костный мозг

Материал и методы

Для решения поставленной задачи нами использовались воксельные фантомы референсного человека МКРЗ из Публикации МКРЗ № 110 [7]. Для расчетов методом Монте-Карло использовался пакет программ MCNP5 версии 1.30. Поскольку формат представления данных фантома в приложении к [7] не подходит для использования в MCNP, была написана специальная программа-конвертор на языке программирования C++. Воксельный фантом МКРЗ в редакции [7] состоит из около 14 млн ячеек (вокселей), моделирующих органы и ткани человека. Каждая ячейка костной ткани имеет дополнительную информацию о доле содержащегося в ней красного костного мозга. Поглощенная доза на костный мозг рассчитывалась нами как «доза в костной ткани, содержащей костный мозг». При расчете распределения дозы в костном мозге учитывалась доля содержания красного костного мозга в конкретной расчетной ячейке. Для контроля расчетов и преобразования информации из цифровой в графическую была написана специальная программа на языке C++.

На рис. 1 представлено обработанное изображение стандартного воксельного фантома МКРЗ (женщина). Распределение костной ткани, содержащей костный мозг, выделено на разрезе светло-красным цветом.

Если рассматривать функционирование костномозгового кроветворения в мозаичном приближении, когда каждый участок (сайт) костного мозга восстанавливается автономно после гибели части стволовых клеток в результате радиационного поражения, то необходимо оценить динамические характеристики производства форменных элементов периферической крови (нейтрофилов) в каждом участке костного мозга для различных значений поглощенной дозы, т.е. функцию $N(t, D_{KM}^i)$:

$$N(t) = \sum_{i=1}^n N(t, D_{KM}^i) \cdot f(D_{KM}^i), \quad (1)$$

где $N(t, D_{KM}^i)$, кл/мкл – усредненное значение концентрации нейтрофилов в периферической крови человека при равномерном облучении всех участков костного мозга в дозе D_{KM}^i , Гр; $f(D_{KM}^i)$ – доля костного мозга, облученного в дозе D_{KM}^i ; t – время (дни после

облучения); $N(t)$ – концентрация нейтрофилов в периферической крови, кл/мкл; суммирование ведется по всем n дозовым интервалам.

Метод интуитивно совершенно прозрачный: каждый участок костномозгового кроветворения вырабатывает форменные элементы крови, которые потом перемешиваются в кровеносном русле. Если мы «знаем», по какому закону каждый такой участок производит продукцию, то процесс перемешивания в кровеносном русле мы чисто технически можем заменить суммированием. А динамика ответа на разный уровень поражения (в дозовой шкале) в значительной мере воспроизводится ситуацией, когда все участки костного мозга поражены одинаковой дозой. В какой-то степени такая ситуация наиболее близко реализуется при относительно равномерном облучении. Однако, вследствие определенного экранирования телом, костный мозг получает в среднем несколько меньшую дозу, чем она может быть зафиксирована в отсутствие фантома. Кроме того, имеет место определенная неравномерность облучения костного мозга. Для корректного решения задачи необходимо определенное модельное приближение.

Облучение пострадавших в результате радиационной аварии на ЧАЭС происходило, в основном, от выпавших на поверхность земли радиоактивных продуктов или от радиоактивных аэрозолей окружающего воздуха. Используя этот факт, мы попытались оценить функцию $N(t, D_{KM}^i)$, связав результаты расчетов двух модельных случаев и эмпирические дозовые кривые, полученные в результате усреднения данных обо всех пострадавших при аварии на ЧАЭС [3].

В первом случае моделируется относительно равномерное облучение «стандартного» человека в поле радиоактивных выпадений на местности со спектром излучения, близком к оцененному в первый день радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г. [8], а во втором – в поле радиоактивных аэрозолей воздуха. Перечень наиболее важных радионуклидов с выделением дозиметрических компонент, содержащихся в радиоактивных выпадениях и в воздухе в результате радиоактивного выброса в первый день радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г., представлен в табл. 1. В поле ра-

Таблица 1

Наиболее важные радионуклиды, содержащиеся в радиоактивных выпадениях в первый день радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г. [8]

Радионуклид	Активность выброса*	Радионуклид	Активность выброса*	Радионуклид	Активность выброса*
Kr-85	33 (100 %)	Ru-103	120 (2,9 %)	Cs-134	18 (10 %)
Sr-89	81 (4 %)	Ru-106	60 (2,9 %)	Cs-137	37 (13 %)
Sr-90	8 (4 %)	I-131	270 (20 %)	Ba-140	160 (5,6 %)
Zr-95	140 (3,3 %)	Te-132	48 (15 %)	Ce-141	100 (2,3 %)
Mo-99	110 (2,3 %)	Xe-133	1700 (100 %)	Ce-144	90 (2,8 %)

Примечание:

*Активность выброса в единицах 10^{15} Бк (%)

диоактивных аэрозолей воздуха (вариант 2) — те же самые радионуклиды из приведенной таблицы, в поле радиоактивных выпадений, за исключением радионуклидов $^{85}\text{Kг}$ и ^{133}Xe с соответствующей нормализацией доли. Расчеты распределения дозы по костной ткани, содержащей костный мозг для первого и второго случаев, производились с нормировкой дозы на величину поглощенной дозы в воздухе на высоте 1 м в точке расположения фантома в отсутствии фантома, равную 3 Гр. Источник для первого случая моделировался тонким диском диаметром 10 м, а для второго — сферой, с центром в точке расположения фантома на высоте середины фантома, ограниченной снизу плоскостью (поверхностью земли). Далее была оценена функция $N(t, D_{\text{км}}^i)$ (1) по эмпирическим дозовым кривым нейтрофилов для пострадавших при аварии на ЧАЭС [3].

Для проверки работоспособности метода нами выполнен расчет распределения костного мозга по дозе для двух пострадавших в реальных случаях: пострадавшей Г. [9,10] в результате инцидента с источником ^{60}Co , имевшего место в 1961 г., пациент № 3041 [1], рис. 2, и одного из пострадавших в инци-

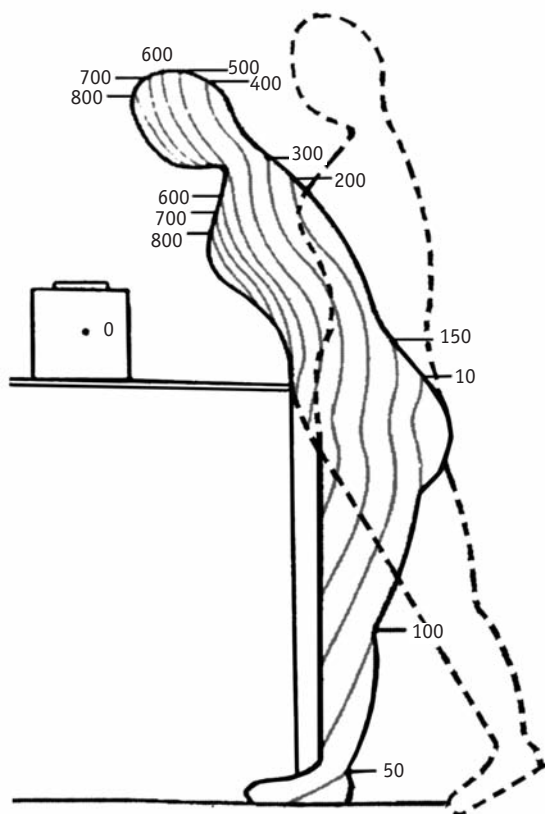


Рис. 2. Положение тела больной Г., пострадавшей в результате радиационного инцидента с источником ^{60}Co [9, 10], и схема преобразования геометрии для проведения воксел-фантомных расчетов (два варианта положения фантома относительно источника излучения), также выделены изодозные линии

денте 1982 г. [11], когда военнослужащие по очереди носили в кармане плаща-накидки некий предмет, который впоследствии оказался источником ^{137}Cs , пациент №3003 [1]. С помощью полученной функции $N(t, D_{\text{км}}^i)$, см. выражение (1), были произведены расчеты динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови этих пострадавших.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов вычисления показывает, что распределение костного мозга по дозе при воздействии внешнего источника излучения со спектром, характерным для радиоактивных аэрозолей в воздухе и в выпадениях в первый день радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г., близко к логарифмически-нормальному с медианным значением около 1,7 Гр для воздуха и 1,2 Гр для выпадений (рис. 3).

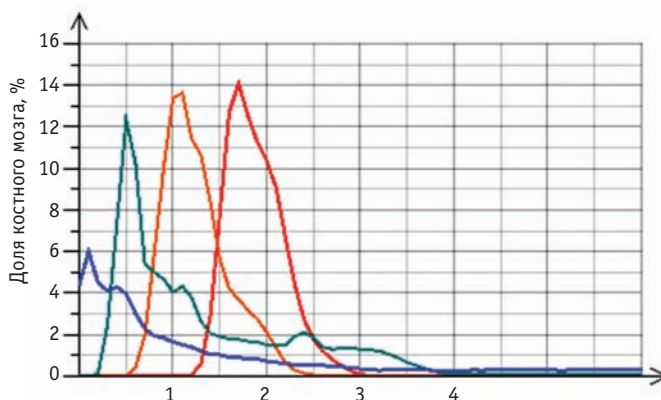


Рис. 3. Распределение дозы по костному мозгу референсного человека (воксел-фантом МКРЗ [7]) в случае его расположения в поле гамма-излучения радиоактивных выпадений на поверхности земли (оранжевая линия) и газо-аэрозольного выброса в воздухе (красная линия) смеси радиоактивных продуктов, характерной для первого дня аварии на ЧАЭС 1986 г. и для пострадавших Г. (зеленая линия), см. рис. 2 и Н. (синяя линия), см. рис. 5,6,7

Из имеющегося набора исходных данных — результатов расчета распределения дозы по костному мозгу пострадавших при аварии на ЧАЭС и эмпирических дозовых кривых концентрации нейтрофилов периферической крови — точное значение функции $N(t, D_{\text{км}}^i)$ получить невозможно. Поэтому было принято следующее упрощение. Функция $N(t, D_{\text{км}}^i)$ далее принималась условно «сдвинутой» по дозовой шкале относительно эмпирических дозовых кривых для внешнего облучения, т.е. доза бралась в k раз меньше в соответствии с отношением дозы в воздухе к рассчитанному медианному значению распределения костного мозга по дозе для второго случая.

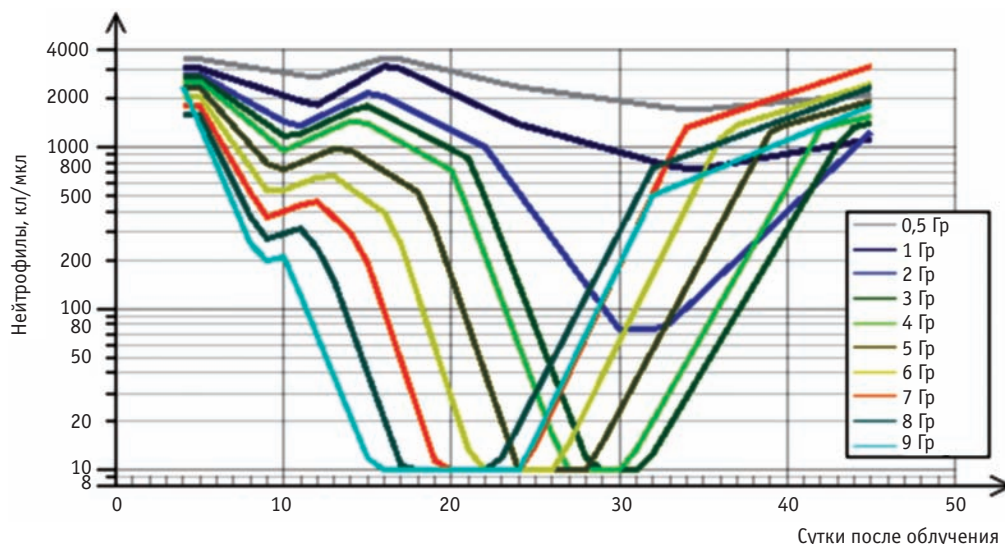
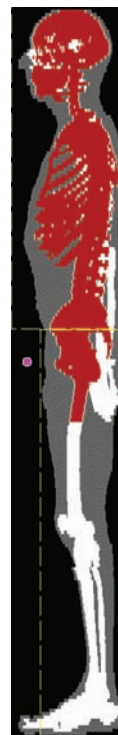


Рис. 4. Пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови человека, кл/мкл, для различных значений доз внешнего относительно равномерного по телу облучения (эмпирические дозовые кривые), построенные по материалам клинических наблюдений за пострадавшими при аварии на ЧАЭС [3]

Рис. 5. Модификация геометрии воксел-фантома стандартного человека ICRP для условий облучения пострадавшего Н., когда источник излучения находится вблизи тела [11]



Т.е. фактически в формуле (1) мы условно заменяем δ -функцией Дирака распределение дозы по костному мозгу $f(D_{км}^i)$ с последующим ее сдвигом и, соответственно, приходим к выражению

$$N(t, D_{км}) = N(t, \frac{D_{внеш}}{k}), \quad (2)$$

где $N(t, D_{внеш})$ — усредненное значение концентрации нейтрофилов в периферической крови человека при равномерном внешнем облучении в дозе $D_{внеш}$, Гр, (рис. 4), $k = 1,75$; $D_{км}$ — доза на рассматриваемый участок костного мозга, Гр.

При рассмотрении условий облучения пострадавшей Г. нами выполнены расчеты для отдельных участков фантома (рис. 2). Расчет произведен для двух положений фантома относительно источника. Первое — стоящий фантом, нижняя часть туловища в геометрии облучения, характерной для пострадавшей. Для нее проводилась первая часть вычислений (на рисунке для этого случая верхняя часть тела обозначена пунктиром). Второе — наклоненный фантом, для верхней части которого проводится расчет уже при другой геометрии расположения источника относительно фантома (верхняя часть тела, для которой проводятся вычисления с соответствующей геометрией расположения источника относительно наклоненного тела). После соответствующих расчетов проведено «сшивание» геометрии и воспроизведение распределения дозы по костному мозгу для нестандартного (частично наклоненного) расположения тела пострадавшей относительно источника излуче-

ния в данном конкретном инциденте. При этом была проведена проверка корректности вычислений путем сопоставления рассчитанной дозы облучения на поверхности тела с изодозными линиями (рис. 2), полученными при экспериментальном моделировании условий облучения, которая показала практически полное совпадение. Распределение костного мозга по дозе пострадавшей для рассмотренного случая облучения после «сшивания» результатов вычисления приведено на рис. 3.

В проведенном расчете концентрации нейтрофилов в периферической крови пострадавшей использовалась оценка распределения костного мозга по дозе с шагом в 0,1 Гр. При этом значения функции $N(t, D_{внеш})$ вычислялись путем интерполяции значений из базовой таблицы, а функция $f(D_{км}^i)$ также рассчитывалась для дозы в середине участка дозовых интервалов $\{D_{мин}, D_{макс}\}$.

При анализе условий облучения пострадавшего Н. оказалось, что прямое использование стандартного воксел-фантома невозможно, т.к. программа MCNP не позволяет располагать источник излучения в пределах прямоугольного параллелепипеда воксельного фантома. Для преодоления этого ограничения фантом был разделен на две части, как показано на рис. 5. После расчетов была проведена проверка их корректности путем сопоставления рассчитанной дозы облучения на поверхности тела (рис. 6) с изодозными линиями (рис. 7), восстановленными по результатам анализа фрагментов одежды пострадавшего методом ЭПР-спектромерии [11].

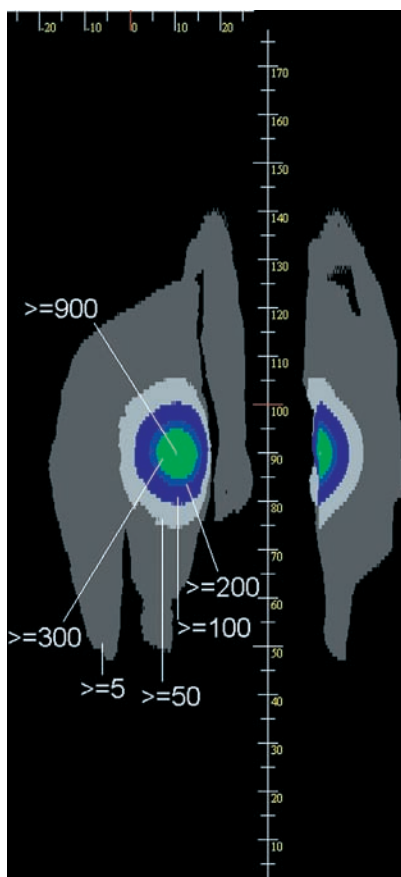


Рис. 7. Реальная картина распределения поглощенной дозы на кожных покровах пострадавшего Н., полученная путем анализа участков одежды методом ЭПР-спектрометрии [11]

Рис. 6. Распределение поглощенной дозы на кожных покровах пострадавшего Н. [11], рассчитанное с помощью предложенного метода

Вычисленное распределение костного мозга по дозе для этого пострадавшего приведено на рис. 3. Вследствие того, что верхняя граница дозы заходит за пределы шкалы рисунка, приводится распределение в усеченных границах (до 6 Гр).

На рис. 8 дается сравнение вычисленной указанном выше способом пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови пострадавшей Г. с фактически измеренными значениями из базы данных по острым лучевым поражениям человека [1]. Некоторые расхождения могут быть обусловлены как точностью самого метода, так и дополнительными погрешностями, связанными с неточностью восстановления геометрии тела пострадавшей, оценкой времени контакта с источником и использованием стандартизованного фантома вместо реального воксел-фантомного образа. В целом удовлетворительная сходимость вычисленных значений с фактическими данными подтверждает работоспособность метода.

На рис. 9. представлена оцененная и реальная пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов периферической крови в случае крайне неравномерного по телу облучения (пострадавший Н., пациент №3003 [1]). Из рисунка отчетливо видно, что минимальный уровень концентрации нейтрофилов в

периферической крови в области так называемого «вторичного опустошения» находится значительно выше соответствующего уровня для тех же временных точек при равномерном облучении. Подобная форма динамической кривой является характерным признаком высокой неравномерности облучения отдельных участков костного мозга.

Данный факт является дополнительным подтверждением высказанной ранее гипотезы [3, 12] о мозаичной структуре функционирования системы костномозгового кроветворения у человека. Ранее имело место альтернативное мнение [13], что выживаемость организма животных (и человека) определяется только долей выживших стволовых клеток костного мозга. Согласно такой модели, «любое неравномерное облучение можно свести к равномерному» путем расчета доли выживших стволовых клеток костного мозга при неравномерном облучении и перехода к ситуации равномерного облучения с той же долей выживших клеток. Однако в этом случае при неравномерном облучении мы видели бы картину динамики концентрации нейтрофилов периферической крови, совпадающей с одной из стандартных дозовых кривых для равномерного облучения (рис. 4). На практике же это не так, что иллюстрирует рис. 9.

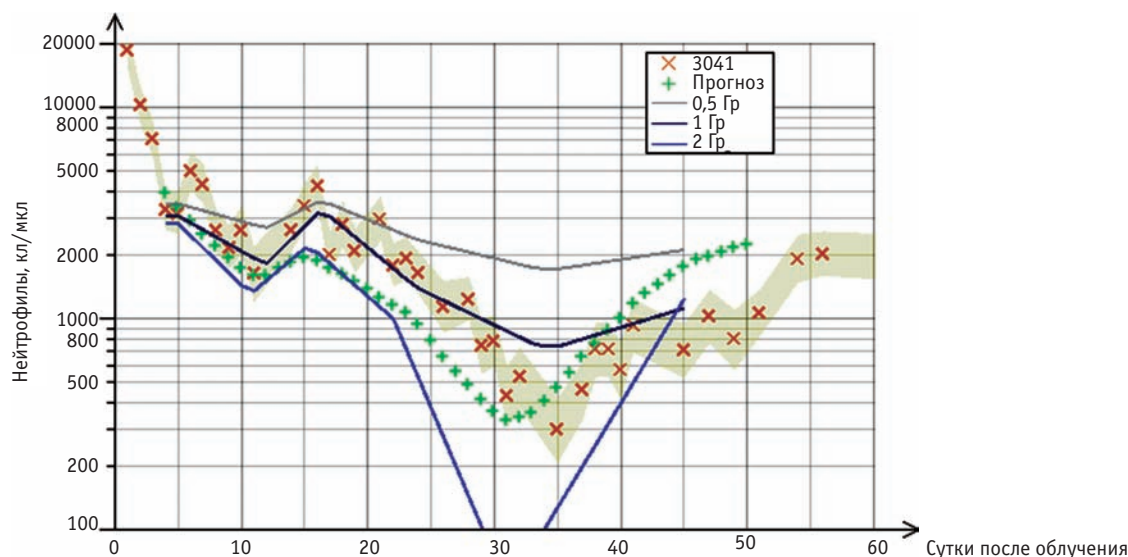


Рис. 8. Пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови пострадавшей Г. (x) [1] и прогноз по изложенному алгоритму (+) из вычисленного распределения дозы по костному мозгу с использованием воксел-фантомных расчетов (см. рис. 2, 3)

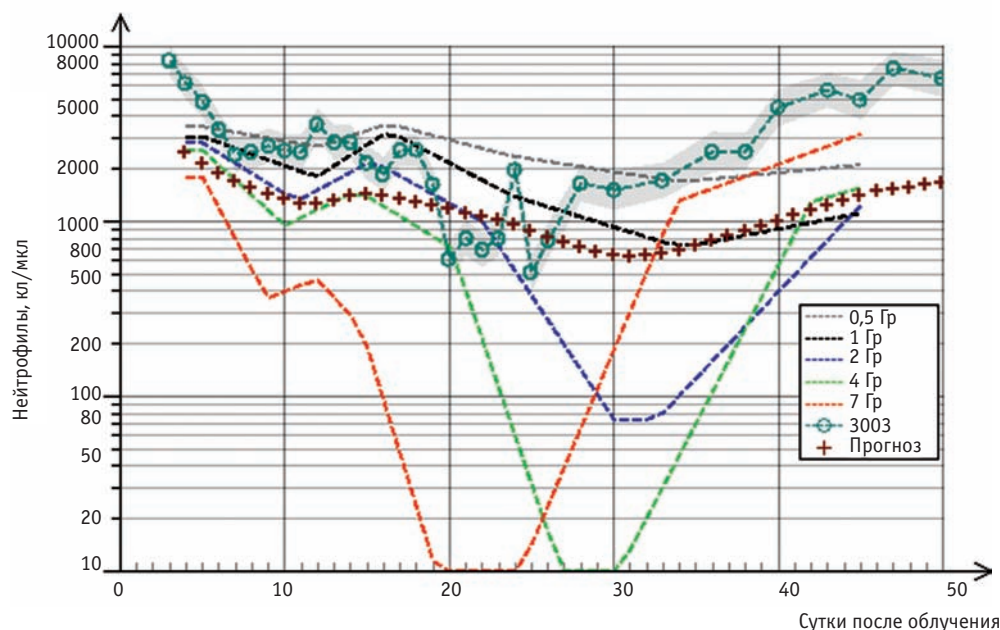


Рис. 9. Пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови пострадавшего Н. (пациент №3003) [1] и прогноз по изложенному алгоритму (+) из вычисленного распределения дозы по костному мозгу с использованием воксел-фантомных расчетов (пунктирными линиями обозначены эмпирические дозовые кривые для случаев равномерного по телу облучения [3])

Это как раз связано с тем, что каждый участок костного мозга продуцирует форменные элементы крови, соответствующие определенному уровню опустошения в результате облучения. А поскольку кривые пострадиационной динамики для разных доз имеют смещение во временной шкале, то имеет место наблюдаемый эффект после перемешивания продуцентов всех локальных участков костномозгового кроветворения. Другими словами, если рассмат-

ривать два альтернативных механизма: миграцию стволовых клеток из локальных участков с меньшим уровнем опустошения костного мозга к соответствующим участкам с большим уровнем опустошения (модель В. Бонда с соавт. [13]) и механизм локального независимого восстановления, то можно констатировать, что в диапазоне доз до 6 Гр преобладает второй механизм, что, в свою очередь, указывает на мозаичную структуру функционирования костно-

мозгового кроветворения. Однако в случае полного опустошения части сайтов костномозгового кроветворения, очевидно, включается первый механизм — миграции стволовых клеток и их закрепление в опустошенных участках с последующей наработкой рабочего уровня стволового пула. В этом случае использование предложенного метода является некорректным. Однако, как правило, при сильно неравномерном по телу облучении поражение системы кроветворения не является наиболее критичным событием, и на первый план могут выходить поражения отдельных жизненно важных органов. При этом предложенный метод использования воксел-фантомной технологии также позволяет оценить распределение дозовых нагрузок на критические органы.

Заключение

На основе воксел-фантомной технологии предложен алгоритм последовательного расчета распределения дозы в костном мозге пострадавшего в результате неравномерного облучения в радиационном инциденте с последующей оценкой пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови с целью более адекватного прогноза течения острого периода лучевой болезни в диапазоне доз до 6 Гр.

Данная технология расчетов может быть использована в аварийной дозиметрии, а также для оптимизации локальной защиты организма человека при планируемом повышенном облучении в условиях массо-габаритных ограничений (например, при пилотируемых космических полетах или при проектировании физической защиты рабочего места операторов критсборок).

Авторы благодарят А.В. Барабанову, В.И. Краснюка, И.Н. Шейно и Н.М. Борисова за консультации при подготовке материалов для публикации данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котенко К.В., Барабанова А.В., Баранов А.Е. и соавт. База данных по острым лучевым поражениям человека. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620390 от 23.07.2010 г. — М.: ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010.
2. Баранов А.Е. Об определении эквивалентной дозы на костный мозг при общем неравномерном облучении человека. // Бюлл. радиац. медицины, 1974, № 2, С. 89–97.
3. Кончаловский М.В., Баранов А.Е., Соловьев В.Ю. Дозовые кривые нейтрофилов и лимфоцитов при общем относительно равномерном гамма-облучении человека (по материалам аварии на ЧАЭС). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1991, 36, №1. С. 29–33.
4. Baranov A.E., Konchalovski M.V., Soloviev W.Ju., Guskova A.K. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function. // In: The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II. Clinical Experience and Follow-up since 1979. Ed. R.C. Ricks, S.A. Fry. — P. 427–443.
5. Класс Е.В., Шаховский В.В., Клещенко Е.Д. и соавт. Реконструкция дозы в случае аварийного облучения в Лие (Грузия). // Атомная энергия, 2006, 100, № 2. Р. 149–153.
6. Надежина Н.М., Филин С.В., Нугис В.Ю. и соавт. Случай острой лучевой болезни в результате неравномерного облучения тормозными фотонами от источника РИТ-90. Сообщение 1. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2005, 50, № 6, С. 16–22.
7. ICRP Publication 110: Adult Reference Computational Phantoms. // Ann. ICRP, 2009, 137 pp.
8. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и соавт. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. Под ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова — М.: ИздАТ, 2001, С. 297–306.
9. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971, 384 с.
10. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Радиационные поражения человека. Под ред. Л.А. Ильина. — М.: ИздАТ, 2001, 2, 432 с.
11. Barabanova A.V. Acute Radiation Syndrome with Cutaneous Syndrome. // In: The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness. The Clinical Care of Victims. Proc. of the Fourth Internat. REAC/TS Conf. on Medical Basis for Radiation Accident Preparedness. March 2001, Orlando, Florida. The Parthenon Publishing Group. P. 217–224.
12. Соловьев В.Ю., Баранов А.Е. Оценка критического уровня «запрета на дифференцировку» численности стволовых кроветворных клеток человека. // Радиобиология, 1989, 29, С. 835–838.
13. Bond V.P., Flidner T.M., Archanbeau J.O. Mammalian radiation lethality: a disturbance in cellular kinetics. — N.Y.: Academic Press, 1965. Пер. с англ.: Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. Нарушение кинетики клеточных популяций. М.: Атомиздат, 1971, 317 с.

Поступила: 27.01.2011

Принята к публикации: 17.03.2011

Н.А. Метляева

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОСТРАДАВШЕГО ОТ ТЯЖЕЛОЙ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ И МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ В АВАРИИ НА ЧАЭС (25 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЙ)

N.A. Metlyaeva

Complete Recovery Case after Heavy Severe Radiation Sickness

РЕФЕРАТ

Цель: Клинико-психофизиологическая оценка полного восстановления после тяжелой ОЛБ и местных лучевых поражений пациента Г.О.И., пострадавшего в аварии ЧАЭС, по данным его индивидуальной психической адаптации и продолжительности стадий его психической адаптации (25 лет наблюдения).

Материал и методы: Г.О.И. работал оператором 4-го блока ЧАЭС с 1983 по апрель 1986 г. В апреле 1986 г., в возрасте 26 лет, перенес ОЛБ III степени тяжести от общего равномерного гамма-бета-облучения, радиационные ожоги 80 % поверхности тела I–II степени, 30 % – II степени. Костно-мозговой синдром III степени. Радиационный гипертиреоз легкой степени. Радиационный кератит. Общая доза на тело, по данным цитогенетического исследования, составила 3,2 Гр, на щитовидную железу – 11,25 Зв.

Психофизиологическое исследование проводилось в течение 13 лет (1999–2011 гг.) с использованием автоматизированного программно-методического комплекса «Эксперт», предназначенного для исследования личностных свойств человека, когнитивных и интеллектуальных особенностей личности.

Оценку эффективности психической адаптации по тесту MMPI проводили с учетом высоты показателя Т-баллов.

Результаты: Усредненный профиль многостороннего исследования личности (MMPI) и динамика показателей по годам наблюдения (1999–2011 гг.) находятся в границах популяционной статистической нормы на шкале Т-баллов и свидетельствуют об эффективности психофизиологической адаптации обследуемого. Динамика эмоционального напряжения и напряженность его психической адаптации (тест Кеттелла) соответствуют удельному весу нарушений психической адаптации, характерному для периода стабильной адаптации. Тенденция к гипертимному типу личности, не выходящая за пределы нормальных показателей, с характерным для этого состояния оптимизмом, общительностью, высокой активностью, энергичностью, непринужденностью в общении способствуют эффективности психофизиологической адаптации. Сохраняются относительно высокие показатели интеллекта (фактор В-8-7-6-5) и образно-логического мышления (имеются сложности в аналитико-синтетической мыслительной деятельности – тест Равена). Сравнительная оценка операторской способности обследуемого показала, что она сохранена в полном объеме на уровне показателей оперативного персонала АЭС, и он может выполнять работу оператора без контакта с радиацией.

Выводы: Индивидуальные особенности психофизиологической адаптации Г.О.И. и его личностные черты, несмотря на тяжелую ОЛБ и местные лучевые поражения, в значительной мере соответствуют требованиям его окружения и определили его поведение и выздоровление.

Ключевые слова: острая лучевая болезнь, ионизирующее излучение, чернобыльская авария, местные лучевые поражения, адаптация

ABSTRACT

Purpose: The clinical and psychophysiological evaluation of the recovery possibility from severe acute radiation sickness and local radiation injuries of G.O.I., the survivor of Chernobyl accident (25 years of observation).

Material and methods: G.O.I. was the operator of 4th unit of Chernobyl NPP since 1983 till April, 1986. At the age of 26 years, he has survived acute radiation sickness of severity grade III from the total homogeneous gamma-beta radiation, radiating burns of 80 % of a surface of body of grades I–II and 30 % of grade II. The bone marrow syndrome of grade III. Radiation hyperthyreosis of mild degree. Radiation keratitis. The whole body dose is 3.2 Gy according to cytogenetic test and the thyroid gland dose is 11.25 Gy.

Psychophysiological examination was tried applying the automated computerized system “Expert” intended for examination of personal properties of the personality, cognition and intellectual features of within 13 years (1999–2011). Estimation of efficiency of mental adaptation under MMPI test was done taking into account height of T-points indicator.

Results: The average profile of multilateral research of the person (MMPI) and dynamics of indicators within years of observation (1999–2011) are registered on the borders of population statistical norm (<70, >30) on a scale of T-points and testify to efficiency of psychophysiological adaptation of G.O.I. Dynamics of an emotional pressure and intensity of its mental adaptation (the test of Kettell) correspond to relative density of infringements of mental adaptation specific to the period of stable adaptation. Tendency to hyperthymical type of the person not falling outside the limits normal indicators, with characteristic optimism for this condition, sociability, high activity, vigor, ease to dialogue promote efficiency of psychophysiological adaptation is noted. Rather high indicators of intelligence (factor B-8-7-6-5) and figurative-logic thinking are found (there are complexities in cognitive activity according to the test of Ravena). Operator abilities of G.O.I. are kept in full at level of indicators of operation personnel of the atomic power plant and he can perform work of the operator without contact to radiation.

Conclusion: Specific features of psychophysiological adaptation of G.O.I. are expressed via personal lines despite of the severe acute radiation sickness and local radiation injuries and appreciably correspond to requirements of environment and have defined his behavior and recovery.

Key words: acute radiation sickness, ionizing radiation, Chernobyl accident, local radiation injuries, adaptation.

Введение

Эффективность процесса адаптации в значительной мере определяет успешность деятельности и сохранения физического и психического здоровья.

Представление о ранее сформулированной стадийности психической адаптации позволило ряду авторов выделить три периода: первичной (не более трех лет), стабильной (от четырех до десяти лет) адаптации и адаптационного утомления (больше десяти лет) [1, 2]. Описанная стадийность адаптации подтверждена и другими авторами [3, 4]. Продолжительность каждого из названных периодов психической адаптации может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей личности и от того или иного влияния среды, но сама закономерность чередования (в условиях, предъявляющих повышенные требования к адаптационным механизмам) первичной, затем стабильной адаптации и адаптационного утомления остается неизменной. Период первичной адаптации соответствует стадии тревоги, стабильной адаптации — стадии сопротивления, а адаптационное утомление — стадии истощения. Ухудшение качества психической адаптации в период адаптационного утомления отражает интеграцию (психическую и психофизиологическую) на новом, менее эффективном уровне. Если ее нарушения приобретают форму хронических болезненных состояний, речь идет о патологической интеграции. Психическая адаптация популяции в значительной мере определяется особенностями индивидуальной психической адаптации. При групповых нормативах результаты конкретного человека с высокой работоспособностью могут всегда попадать только в зону высоких значений, по которым нельзя уловить момент, когда человек будет работать хуже обычного уровня [5].

В работе [6] выделили синдром дезадаптации как весьма характерный для восстановительного периода острой лучевой болезни. А.К. Гуськова, признавая реальность ряда патофизиологических механизмов этого синдрома, не видит в нем чего-либо специфического по сравнению с последствиями других тяжелых соматических заболеваний и считает, что выраженность его связана не только с тяжестью лучевого поражения, но в большей степени с исходным фоном нейро-эндокринной регуляции и некоторыми ситуационными факторами, своеобразными у отдельных пациентов [7].

Количественная оценка психофизиологических показателей, характеризующих особенности личности и актуального психического состояния, совпадает с проводимой ранее опытными клиницистами качественной оценкой этих особенностей у лиц, пострадавших от ионизирующего излучения и у лиц с общей соматической патологией.

Целью данной работы является клинико-психофизиологическая оценка полного восстановления

после тяжелой ОЛБ и местных лучевых поражений пациента Г.О.И., пострадавшего в аварии ЧАЭС (25 лет наблюдения), по данным его индивидуальной психической адаптации и продолжительности стадий его психической адаптации.

Задачами психофизиологического обследования являются:

- оценка профиля личности и актуального психического состояния (тест ММРІ);
- характерологическая оценка личности (тест Кеттелла);
- оценка образно-логического мышления по данным теста Равена;
- оценка операторской работоспособности по данным сенсомоторных реакций (ПСМР, ССМР) и реакции на движущийся объект.

Материал и методы

Г.О.И., 1960 года рождения, работал оператором 4-го блока ЧАЭС с 1983 года по апрель 1986 года. В апреле 1986 г., в возрасте 26 лет, перенес ОЛБ III степени тяжести от общего равномерного гамма-бета-излучения, радиационные ожоги 80 % поверхности тела I—II степени, 30 % — II степени. Костно-мозговой синдром III степени. Радиационный гипертиреоз легкой степени. Радиационный кератит. Общая доза на тело, по данным цитогенетического исследования, составила 3,2 Гр, на щитовидную железу — 11,25 Зв, инвалид II группы.

Психофизиологическое исследование проводилось в течение 13 лет (1999–2011) с использованием автоматизированного программно-методического комплекса «Эксперт», предназначенного для исследования личностных свойств человека, когнитивных и интеллектуальных особенностей личности.

Оценку эффективности психической адаптации по тесту ММРІ проводили с учетом высоты показателя Т-баллов. Границами популяционной статистической нормы по шкале Т-баллов являются 70 баллов ($M+2\sigma$) и 30 Т-баллов ($M-2\sigma$), с вероятностью 95 % ограничивающие изучаемую совокупность.

Подъемы ММРІ за 70 Т-баллов с высокой (до 95 %) надежностью указывают на повышенную вероятность нарушений психической и социальной адаптации. Высота показателей между 70 и 80 Т-баллами указывает на неустойчивую психическую адаптацию, выше 80 баллов — на перенапряжение психической адаптации. Отклонения от средних значений ММРІ вниз менее прогностически значимы, чем подъемы. В отличие от ММРІ, в тесте Кеттелла прогностически значимыми могут быть как подъемы, так и снижения значений отдельных факторов. Средним значением любого фактора теста Кеттелла является 5,5 стана. Выраженными отклонениями от средних являются значения факторов более восьми и менее трех.

Результаты и обсуждение

Психологическое обследование Г.О.И. с использованием теста ММРІ в динамике (шесть исследований) проводилось с 1999 по 2011 гг., т.е. в период отдаленных последствий перенесенной им в 1986 г. ОЛБ III степени тяжести от общего равномерного гамма-бета-облучения, в том числе лучевой катаракты I и II степени правого и левого глаза соответственно, множественных лучевых ожогов I и II степени в виде фиброзно-атрофических изменений кожи груди, предплечий, живота, правого бедра и обеих стоп, язвенного дефекта (1 см) на уровне нижнего края большой грудной мышцы.

На последний период обследования в клинике (31.01.2011–15.02.2011) у Г.О.И. остаются жалобы на повышенную утомляемость, раздражительность, сухость и стянутость кожных покровов пораженных областей, особенно в области грудной клетки. Отмечает прибавку в весе, боли в коленных и локтевых суставах при движении. Сохраняются признаки напряженности кроветворения в виде умеренной по величине и преходящей лейкопении и тромбоцитопении. Пациент имеет сниженную толерантность к привычным нагрузкам. Водит машину, занимается общественной деятельностью. Авария и ее последствия находятся на долговременном хранении в памяти. Не переносит полет на самолете, испытывает немотивированный страх перед любыми техническими средствами.

В результате проведенных исследований можно отметить, что большинство показателей, характеризующих профиль личности Г.О.И., расположены в границах популяционной статистической нормы (от 70 до 30) на шкале Т-баллов, за исключением отдельных показателей в 2001 и 2007 гг. (рис. 1).

В 2001 г. у Г.О.И. выявлялось перенапряжение (>80 Т-баллов) психологической адаптации в виде обеспокоенности состоянием физического здоровья (шкала 1Hs 111,5 Т-баллов) и тенденции к тревожно-депрессивному состоянию (шкалы 2D 90,4 и 9Ma 58,0 Т-баллов), затруднении при принятии решений (шкала 7Pt 67,6 балла), выраженной склонности к привлечению внимания к своим проблемам и симптомам (шкала F 70,8 Т-балла). Это состояние было обусловлено оперативным вмешательством по поводу лейомиомы нижнего отдела пищевода.

Кроме того, напряжение психофизиологической адаптации (проблемы в семье) проявилось в 2007 г. в виде выраженной обеспокоенности состоянием физического здоровья (шкала 1Hs 74,0 Т-балла), обусловленной перенесением межличностных отношений на процессы, происходящие в организме; усиления неприятных соматических ощущений (подъем АД до 160/110 мм рт. ст.), склонности привлекать внимание к имеющимся симптомам и необычными формами поведения: ориентировкой на внешнего наблюдателя, стремлением отрицать любые трудности социальной адаптации (шкала F 64,0), вытеснять тревожность демонстративным поведением (шкала

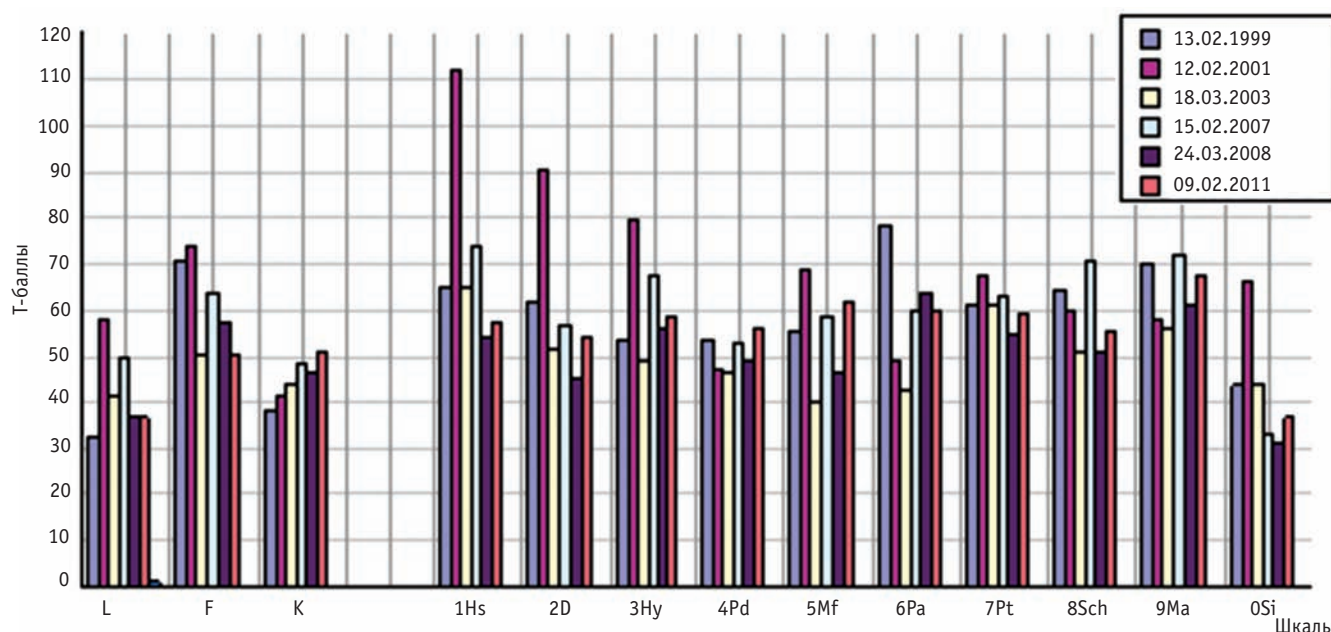


Рис. 1. Психологический профиль многостороннего исследования личности (ММРІ) больного Г.О.И.

Шкалы достоверности: L – лжи, F – надежности, K – коррекции.

Основные шкалы ММРІ: 1Hs – ипохондрии, 2D – депрессии, 3Hy – истерии, 4Pd – психопатии, 5Mf – мужественности, женственности, 6Pa – паранойи, 7Pt – психастении, 8Sch – шизофрении, 9Ma – мании, 0Si – интроверсии

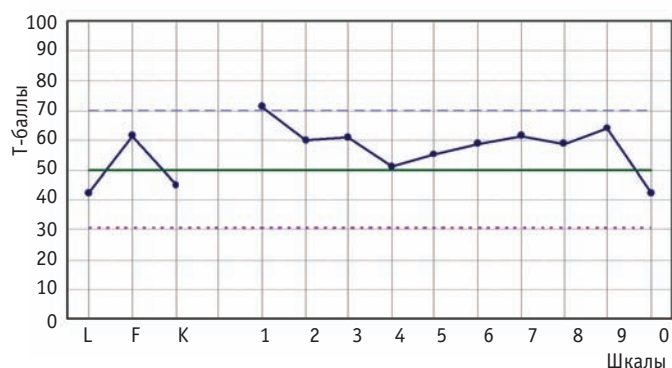


Рис. 2. Усредненный профиль теста MMPI больного Г.О.И.

ЗНу 67,8 балла), склонностью к повышенной активности и переоценке собственных возможностей (шкала 9Ма 72,0 балла). В остальные годы психофизиологического обследования (1999, 2003, 2008 и 2011 гг.) показатели, характеризующие отношение к состоянию физического здоровья, были в границах нормы, определяющей эффективную психофизиологическую адаптацию, и выражались в виде общей озабоченности (шкала 1Нs 65,0 баллов) в 1999 г. и некоторой озабоченности состоянием физического здоровья (шкала 1Нs 54,5 и 57,5 баллов) в 2008 и 2011 гг. соответственно. Тревожность (2В 56,8 Т-баллов) при этом успешно вытеснялась из сознания демонстративностью поведения (шкала ЗНу 67,8 Т-балла).

При оценке усредненных показателей теста MMPI за годы наблюдения (1999–2011) можно отметить, что показатели, характеризующие профиль личности Г.О.И., не выходят за границы нормальных значений, за исключением представленного выше показателя 1Нs, определяющего отношение к состоянию физического здоровья (рис. 2).

При сопоставлении усредненных показателей, характеризующих эффективную психофизиологическую адаптацию по тесту MMPI (рис. 2) и характерологические особенности личности Г.О.И. по тесту Кеттелла (рис. 3), можно отметить, что ведущим усредненным фактором, характеризующим личность, является 9Ма, который определяет тенденцию к гипертимному состоянию личности при умеренном снижении на шкале 2D и резком снижении на нулевой шкале (рис. 2). Для лиц этого типа характерны оптимистичность, общительность, способность к высокой активности, непринужденность в общении вплоть до переоценки своих возможностей и недостаточного учета препятствий (фактор F 10, 9, 8 и F2 10 стенов). Эмоциональная яркость (фактор А 7–10 стенов) у Г.О.И., доминантность, властность, склонность к лидерству (фактор Е 8–9 стенов), высокая энергичность, тяга к риску (фактор Н 10, 9 стенов) имеют тенденцию к росту. Повышенная самооценка, склонность к соперничеству и аффективной ригидности (фактор L 10 стенов) держится стабильно все годы наблюдения на высоком уровне (рис. 3).

Перечисленные выше характерологические особенности личности Г.О.И. способствуют постепенному снижению показателей, характеризующих тревожность (фактор F1 8,6–7,4 стенов), напряженность, недовольство ситуацией и своим положением в ней (фактор О 10–8 стенов), тревогу по поводу неудовлетворенных потребностей, фрустрацию (фактор Q4 8, 10, 9 стенов). Снижению указанных выше показателей способствуют, прежде всего, достаточно высокий уровень интеллекта (фактор В 8–5 стенов) и нормальный уровень образно-логического мышления (тест Равена), стремление к соблюдению социальных

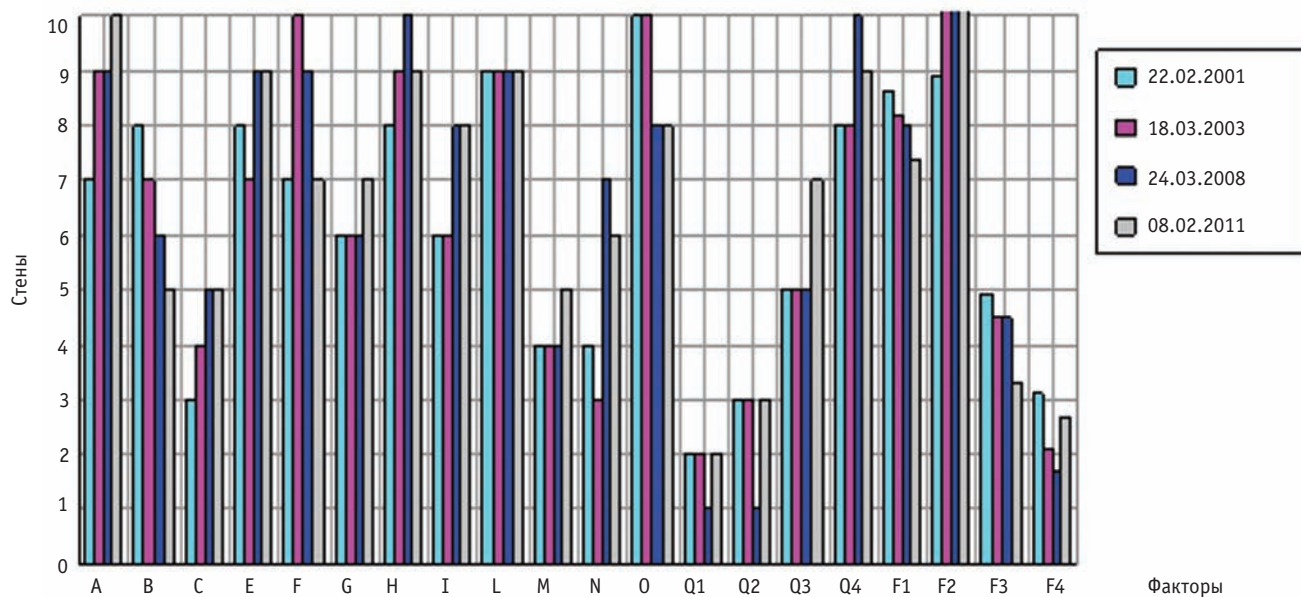


Рис. 3. Характерологические особенности личности больного Г.О.И., по данным теста Кеттелла

норм и правил, чувство долга и законопослушность (шкала 4Pd 46,0–56,1 Т-баллов), склонность к росту интегративности и стеничности поведения, эмоциональной зрелости, устойчивости (фактор С 3,0–5,0 стенов), добросовестности, чувства долга, ответственности (фактор G 6–7 стенов), нормативного поведения, сдержанности, корректности, «светскости» (фактор N 3, 7, 6 стенов).

В результате к 2011 г. в динамике выявляется (рис. 1) тенденция к отрицанию затруднений, конфликтов, каких-либо форм социального неблагополучия и определения своего поведения в соответствии с принятыми нормами, возрастает потребность в социальных связях, в общении с новыми людьми, живость эмоционального отклика, способность переносить неизбежные трения без реакций тревоги и подавленности, т.е. нарастает социальная экстраверсия (шкала К 38,2–51,2 стенов).

При сравнительной оценке операторской работоспособности Г.О.И. с усредненными показателями контрольной группы (оперативный персонал АЭС), сенсомоторных реакций в виде простой сенсомоторной реакции (ПСМР), сложной сенсомоторной реакции (ССМР) и реакции на движущийся объект (РДО), можно отметить, что время выполнения ПСМР Г.О.И. составляет 283 ± 81 мс при среднем значении ПСМР для оперативного персонала АЭС 260 ± 56 мс. Время выполнения ССМР у Г.О.И. — 389 ± 75 мс, у персонала АЭС — 407 ± 90 мс. Время реакции на движущийся объект у Г.О.И. — 1020 ± 50 мс, у персонала АЭС — 1002 ± 16 . При этом верно выполненных реакций — 16, пропусков — нет, ошибка — одна (недопустимая граница ошибок — $T > 4$). Таким образом, операторские способности у Г.О.И. сохранены в полном объеме, и он может выполнять работу оператора без контакта с радиацией.

Продолжительность периодов психической адаптации в виде первичной и стабильной адаптации и адаптационного утомления может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей личности и от влияния среды, предъявляющей повышенные требования к адаптационным механизмам.

Первый период первичной адаптации непосредственно связан с изменением условий, в которых жил и работал Г.О.И. Напряженность адаптационных механизмов и развитие психического стресса в этот период можно объяснить тем, что в связи с аварией ЧАЭС произошло устранение привычного знакомого окружения (г. Припять, работа оператором на ЧАЭС) и появление другого. С одной стороны, это изменяет структурированность ситуации, а с другой — снижает эффективность адаптивного поведения, базирующегося на приобретенных в иных условиях навыках (лечение в клинике ГНЦ Института биофизики — КБ № 6, потеря работы, жилья, новое место

жительства в Москве, продолжительное наблюдение и лечение, семья, двое детей).

Напряженность адаптационных механизмов в первичный период можно поставить в зависимость от мобилизации психофизиологических ресурсов организма, характерной для адаптационного напряжения [8]. Такая мобилизация обеспечила Г.О.И. достаточную эффективность адаптационного процесса и переход в период стабильной психической адаптации, что подтверждают данные психофизиологического исследования (1999–2011). Наряду с возрастающей выраженностью характеристик, играющих роль в формировании эмоционального стресса и отражающих его интенсивность (фрустрационная напряженность, ее отношение к интеграции поведения и порогу фрустрации, уровень реализованной лабильности, недовольство ситуацией и своим положением в ней, тревога), для этого периода типично существенное при адаптации повышение уровня мотивации достижения, которая определяет стремление к активному овладению ситуацией, к эффективной деятельности [9, 10]. Эффективность адаптации популяции будет возрастать при повышении в ней удельного веса лиц, находящихся в стадии стабильной адаптации и качественного ее состава, в частности, удельного веса в популяции контингентов, характеризующихся акцентированными личностными чертами. Такими, как тенденция к гипертимному типу личности у Г.О.И. в виде высокой активности, общительности, стремления к побуждающим ситуациям, мобильность, легкого вхождения в новую среду, высокого энергетического потенциала.

Лица, обладающие такими особенностями (акцентированные личности, по Леонгарду), в обычных условиях не обнаруживают нарушений психической адаптации. Выраженные личностные черты, которые в значительной мере определяют их поведение, даже способствуют психической адаптации в том случае, если эти особенности отвечают требованиям среды. Однако если при изменении условий такое соответствие исчезает или если длительное напряжение адаптационных механизмов приводят к нежелательному заострению акцентированных черт, адаптивные возможности индивидуума нарушаются, а акцентированные черты облегчают возникновение интрапсихических и межличностных конфликтов, приводящих к декомпенсации психического состояния [11–13].

Роль акцентированных особенностей личности изменяется в результате адаптационного утомления. При этом отмечаются наибольшая частота нарушений психической адаптации и наименьший удельный вес акцентированных личностей, не обнаруживающих таких нарушений. Чрезмерное заострение акцентированных черт затрудняет психическую адаптацию и приводит к декомпенсации психического состояния.

Таким образом, Г.О.И. пережил трудную психологическую ситуацию, стресс и психическую травму, связанную с аварией на ЧАЭС и с лучевым воздействием. Выход из этой ситуации зависит не только от дозы облучения и тяжести перенесенного заболевания, но в большей мере от преморбидных свойств личности пострадавшего, его социально-трудовой установки, наличия других пострадавших в этой аварии и тяжелых исходов у них. Индивидуальные особенности психофизиологической адаптации Г.О.И. и его личностные черты в значительной мере определили его поведение и выздоровление.

Выводы

1. Усредненный профиль многостороннего исследования личности (ММРП) и динамика показателей по годам наблюдения (1999–2011) регистрируются в границах популяционной статистической нормы (от 30 до 70) по шкале Т-баллов и свидетельствуют об эффективности психофизиологической адаптации Г.О.И., перенесшего ОЛБ III степени тяжести и множественные местные лучевые поражения I–II степени (80 %).
2. Динамика эмоционального напряжения и напряженность его психической адаптации (тест Кеттелла) соответствуют удельному весу нарушений психической адаптации, характерному для периода стабильной адаптации.
3. Тенденция к гипертимному типу личности, не выходящая за пределы нормальных показателей, с характерным для этого состояния оптимизмом, общительностью, высокой активностью, энергичностью, непринужденностью в общении способствуют эффективности психофизиологической адаптации.
4. Сохраняются относительно высокие показатели интеллекта (фактор В 8, 7, 6, 5 степеней) и образно-логического мышления, при этом имеются сложности в аналитико-синтетической мыслительной деятельности по тесту Равена.
5. Сравнительная оценка операторской способности Г.О.И. показала, что она сохранена в полном объеме на уровне показателей оперативного персонала АЭС, и он может выполнять работу оператора без контакта с радиацией.
6. Эффективность психофизиологической адаптации зависит не только от дозы облучения и тяжести перенесенного заболевания, но в большей мере от преморбидных свойств личности пострадавшего и его социально-трудовой установки.
7. Индивидуальные особенности психофизиологической адаптации Г.О.И. и его личностные черты, несмотря на тяжелую острую лучевую болезнь и местные лучевые поражения, в значительной мере соответствуют требованиям окружения и определили его поведение и выздоровление.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Березин Ф.Б.* Некоторые закономерности психической и психофизиологической адаптации человека. // В сб.: «II Всесоюзная конференция по адаптации человека к различным географическим, климатическим и производственным условиям». Т. 4. — Новосибирск, 1977, С. 119–121.
2. *Березин Ф.Б., Соколова Е.Д.* Адаптация человека к условиям Севера и психическое здоровье. // В сб.: «Научно-технический прогресс и приполярная медицина». Тезисы доклада IV междунар. симп. по приполярной медицине. Т. 1. — Новосибирск, 1978, С. 252–253.
3. *Короленко Ц.П.* Психофизиология человека в экстремальных условиях. — Л., 1978, 150 с.
4. *Соколова Е.Д., Калачев В.Ф., Долныкова А.А.* Клинические аспекты нарушений психической адаптации. // В сб.: «Психическая адаптация человека в условиях Севера». — Владивосток, 1980, С. 77–96.
5. *Якимович Н.В.* О возможности применения в системе предполетного медицинского контроля методики оценки психической работоспособности. // Матер. VII Междунар. научно-практич. конгресса «Человек в экстремальных условиях: клиничко-физиологические, психологические и санитарно-эпидемиологические проблемы профессиональной деятельности». 25–28 октября 2010, Москва, 2010, С. 74–77.
6. *Глазунов И.С., Благовещенская В.В.* // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1968, 8, С. 1129.
7. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971, 384 с.
8. *Казначеев В.П.* Очерки теории и практики экологии человека. — М., 1983, 180 с.
9. *French J.R.P., Jr., Rodgers W.* Adjustment as person-environment fit. // J. Soc. Issues, 1974, 18, P. 316–333.
10. *McCrae R.R.* Situational determinants of coping responses: Loss, threat and challenge. // J. Pers. Soc. Psychol. 1984, 46, No. 4, P. 919–928.
11. *Березин Ф.Б.* Психическая и психофизиологическая адаптация человека. — Л.: Наука, 1988, 267 с.
12. *Баевский Р.М., Берсенева А.П., Бойко Е.Р. и соавт.* Медико-экологические исследования в рамках космического эксперимента «Марс-500». // В сб.: «Донозология. Проблемы здорового образа жизни». Материалы 5-ой междунар. научной конф., 17–18 декабря 2009 Санкт-Петербург, 2009, С. 181–183.
13. *Берсенева Е.Ю., Черникова А.Г.* Донозологический подход к оценке функциональных резервов и его применение к анализу данных эксперимента «Марс-500». // Там же, С. 184–187.

Поступила: 21.03.2011

Принята к публикации: 04.04.2011

И.А. Галстян, Н.М. Надежина, Л.А. Суворова

ИТОГИ МНОГОЛЕТНЕГО МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПОСТРАДАВШИМИ ВО ВРЕМЯ ИСПЫТАНИЯ ЯДЕРНОГО ОРУЖИЯ

I.A. Galstyan, N.M. Nadejina, L.A. Suvorova

Results of Long-term Medical Follow-up of Radiation Exposed Participants of Nuclear Weapon Test

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка вклада от воздействия ионизирующего излучения в формирование заболеваний и причин смерти участников радиационного инцидента в отдаленный период после облучения в одинаковых условиях с развитием ОЛБ средней степени тяжести.

Материал и методы: Проанализированы 274 истории болезни за период с 1956 по 2007 гг. восьми участников испытания ядерного оружия на Семипалатинском полигоне в 1956 г. Все пострадавшие подверглись воздействию гамма-бета-излучения с развитием острой лучевой болезни средней степени тяжести.

Результаты: За время наблюдения у всех участников наблюдались умеренные преходящие отклонения показателей периферической крови от нормы: эритроцитопения, тромбоцитопения — у четырех человек, лейкопения — у двух (у одного до облучения), лейкоцитоз — у двух человек. Стабильная лучевая катаракта I–II степени выявлена у пяти больных. У одного пострадавшего в возрасте старше 60 лет выявлены две базалиомы кожи и рак мочевого пузыря, у двух — рак легкого, у одного — рак мочевого пузыря, у одного — хронический миелолейкоз. У двух больных ведущей была рано развившаяся патология сердечно-сосудистой системы (повторные острые инфаркты миокарда и нарушения мозгового кровообращения). Она же послужила причиной смерти этих больных. Раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний (33–41 год) отмечено у трех пациентов. За 51 год после инцидента умерло шесть из восьми участников. У четырех больных основной причиной смерти послужили онкологические заболевания.

Выводы: 1. Перенесенное лучевое воздействие при наличии доступной квалифицированной медицинской помощи не привело к значительному укорочению продолжительности жизни больных.

2. В период отдаленных последствий у пяти из восьми больных отмечались характерные стохастические эффекты облучения (хронический миелолейкоз, рак легкого, рак мочевого пузыря).

3. Развитие лучевой катаракты у пяти из восьми больных предопределялось геометрией облучения, для нее была характерна стабилизация проявлений в течение длительного времени.

4. В период отдаленных последствий у шести из восьми больных отмечались неглубокие, преходящие, не имеющие клинических проявлений эритроцитопения и тромбоцитопения, реже — лейкопения.

Ключевые слова: радиационный инцидент, острая лучевая болезнь, отдаленные последствия, состояние здоровья, причины смерти

ABSTRACT

Purpose: An estimation of the contribution of ionizing radiation in formation of diseases and causes of death during late period in acute radiation syndrome survivors exposed to homogeneous radiation.

Material and methods: 274 case histories of 8 participants of radiation incident on Semipalatinsk test site in 1956.

Results: During the period of follow-up, moderate not stable erythrocytopenia, thrombocytopenia was found in 4 persons, leucopenia — in 2 (one patient had neutropenia before incident too), and leukocytosis — in 2 persons. Radiation cataract of grade I–II is revealed in 5 patients. One survivor, when he was older than 60 years old, had 2 episodes of basal cancer of the skin and a bladder cancer, 2 patients had lung cancer, 1 — a bladder cancer too, and 1 — chronic myeloid leukemia. 2 patients had pathology of cardiovascular system (repeated acute myocardial infarctions and repeated acute brain blood circulation failures). 3 patients had early development of cardiovascular diseases (33–41 years old). 6 of 8 survivors died during 51 years after the accident. The main causes of death of 4 patients were neoplasms.

Conclusions: 1. These radiation exposed patients have not demonstrated the significant shortening of life expectancy;

2. In the late period, 5 out of 8 patients had stochastic effects of radiation exposure (chronic myeloid leukemia, lung cancer, and bladder cancer);

3. Development of a radiation cataract in 5 out of 8 patients was determined by geometry of radiation exposure. Stabilization was the characteristic sign of radiation cataract.

4. During the period of the late consequences at mild, not stable erythrocytopenia, thrombocytopenia, and more rare leukopenia were noted in 6 out of 8 patients.

Key words: radiation incident, acute radiation syndrome, late consequences, health status, causes of death

Введение

Клинический отдел ФМБЦ им. А.И. Бурназяна на протяжении более чем 50 лет проводил динамическое наблюдение за участниками различных радиационных аварий и инцидентов, перенесшими острую лучевую болезнь (ОЛБ). В настоящее время мы располагаем достаточно полной информацией о состоянии здоровья в период отдаленных последствий и исходе жизни участников испытания ядерного оружия на Семипалатинском ядерном полигоне (в 1956 г.).

Целью настоящей работы была оценка вклада ионизирующего излучения в формирование заболеваний и причин смерти участников одного радиационного инцидента в отдаленный период после облучения в одинаковых условиях с развитием ОЛБ средней степени тяжести.

Материал и методы

Анализу были подвергнуты 274 истории болезни восьми больных за период с 1956 по 2007 гг.

Результаты и обсуждение

Во время наземного испытания атомного оружия два кинооператора и шесть сопровождавших их военнослужащих в возрасте от 22 до 33 лет, нарушив предписание, въехали в зону воздействия гамма-излучения и жестких бета-частиц раньше разрешенного времени и находились в ней дольше, чем планировалось — от 20 до 40 минут. Первоначально доза радиационного воздействия оценивалась по времени пребывания в зоне с известными уровнями радиации. По этим данным, пострадавшие были облучены в дозах от 2 до 3 Гр. Санитарная обработка была произведена через два часа после воздействия. Через шесть суток больные поступили для обследования в клинику ИБФ МЗ СССР (теперь ФМБЦ им. А.И. Бурназяна). Описание того, как протекал период формирования основных клинических проявлений ОЛБ у этих больных, опубликовано в 1958 г. [1], фрагменты этого описания использованы в настоящей работе.

1. Больной Д., 29 лет, в анамнезе малярия в 1942 г. Постоянно курил. По расчетным данным, подвергся облучению в дозе свыше 3 Гр. Доза, рассчитанная по времени наступления агранулоцитоза (день, когда в пробе периферической крови больного обнаружено не более 500 лейкоцитов [2]), D_{500} — 2,6 Гр. Клиническая картина заболевания соответствовала ОЛБ II степени тяжести. Полное восстановление показателей крови и значительное улучшение самочувствия произошло к 77-му дню болезни. В период восста-

новления отмечалась некоторая неустойчивость и тенденция к снижению показателей крови.

В отдаленный период (до 51 года после воздействия) отмечались сниженные показатели эритроцитов периферической крови $((3,8-4,3) \times 10^{12}/л)$, периодически — тромбоцитопения $((110-172) \times 10^9/л)$, лейкопения выявлялась однократно только спустя три года после облучения $((2,4-3,7) \times 10^9/л)$, незадолго до заболевания острым гепатитом (1960 г.). Динамическое офтальмологическое обследование в клинике ИБФ МЗ СССР (ФМБА им. А.И. Бурназяна) позволило диагностировать лучевую катаракту (ЛК) I степени левого глаза и II степени правого глаза, которые на протяжении всего периода наблюдения оставались стабильными. В 1989 г. в возрасте 62 лет обнаружена начальная стадия сенильной катаракты. В 1991 г. (64 года) у больного выявлена базалиома крыла носа, в 1994 г. (67 лет) — правого бедра, удаленные криодеструкцией. В отдаленный период больной подвергался хирургическому лечению по поводу острого аппендицита, хронического тонзиллита, левосторонней паховой грыжи, аденомы простаты (68 лет), рака мочевого пузыря (80 лет). С 1989 года (61 год) диагностируется дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) смешанного генеза с постепенным прогрессированием (увеличением степени тяжести). На протяжении многих лет ДЭП проявлялась астено-депрессивным синдромом, с 2005 г. (78 лет) диагностируется развитие паркинсонизма дрожательной формы. С 1994 г. (67 лет) больной страдает ишемической болезнью сердца (ИБС) (аритмический вариант), артериальной гипертензией (АГ) II степени. В настоящее время больной жив. В 2011 г. ему исполняется 84 года.

2. Больной П., 32 года, в анамнезе малярия, в 1941 г. перенес тяжелую контузию, после которой в течение шести месяцев был глухонемым. Постоянно курил. По расчетным данным, подвергся облучению в дозе свыше 3 Гр. D_{500} — 1,9 Гр. Клиническая картина заболевания соответствовала ОЛБ II степени тяжести. Значительное улучшение состояния больного наблюдалось к 77-м суткам после облучения. Однако до конца четвертого месяца после облучения отмечались преходящая лейкопения (до $2,8 \times 10^9/л$) и стойкая тромбоцитопения $((124-172) \times 10^9/л)$. В течение 11 лет после облучения у больного выявлялась преходящая тромбоцитопения $(104-175 \times 10^9/л)$, в отдельные годы — лейкопения $(2,9-3,6 \times 10^9/л)$. При офтальмологическом обследовании через шесть лет после радиационного воздействия у больного была обнаружена стабильная ЛК I степени, в 1976 г. (52 года) появились начальные признаки сенильной катаракты. На протяжении многих лет больной наблюдался по поводу различных заболеваний желу-

дочно-кишечного тракта (хронические колит, холецистит, гастрит), заболеваний позвоночника (деформирующий спондилез, остеохондроз) с вторичным корешковым синдромом. В 1959 г. у больного выявлялись признаки миокардиодистрофии. В 1965 г. (41 год) у больного диагностирована ИБС, стенокардия напряжения. В 1976 г. (52 года) — атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма. В 1987 г. (63 года) больной умер от рецидивирующего острого инфаркта миокарда (ОИМ).

3. Больной А., 27 лет, находился в зоне действия ионизирующего излучения в течение 30–35 минут. В анамнезе острая пневмония, острый гепатит, закрытое ранение левого коленного сустава. С пятилетнего возраста отмечалось полное отсутствие волос на голове и теле. Постоянно курил.

По неполным дозиметрическим данным, получил свыше 3 Гр, D_{500} — 2,6 Гр. Перенес ОЛБ II степени тяжести. Улучшение состояния больного было отмечено к 69-му дню. К исходу третьего месяца после облучения у больного сохранялись признаки астенического состояния, абсолютная лимфопения ($0,6 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения — $164 \times 10^9/\text{л}$. Через восемь с половиной месяцев у больного выявлялись колебания количества лейкоцитов от $2,5 \times 10^9/\text{л}$ до $9,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — от $139 \times 10^9/\text{л}$ до $261 \times 10^9/\text{л}$. В костном мозге в эти же сроки при нормальной клеточности пунктата ($135 \times 10^9/\text{л}$) отмечено сужение миелоидного ростка с увеличением количества молодых форм. Эритроидный росток расширен, представлен преимущественно зрелыми формами с диссоциацией вызревания — ретикулоцитов 55 %. Относительно уменьшено количество моноцитов и лимфоцитов.

В отдаленный период в течение четырех лет отмечались сниженные показатели эритроцитов ($(3,9 - 4,1) \times 10^{12}/\text{л}$), трех лет — лейкоцитоз ($(10,5 - 19,9) \times 10^9/\text{л}$). ЛК I степени выявлена спустя четыре года после облучения, II степени — через шесть лет, в дальнейшем она оставалась стабильной. В 1966 г. (37 лет) перенес острый мелкоочаговый инфаркт миокарда в области передней стенки левого желудочка. В 1973 году (44 года) перенес преходящее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. В 1983 г. (53 года) вновь диагностировано ОНМК. В связи с выявленным практически тотальным атеросклеротическим поражением магистральных сосудов головы в 1996 г. (67 лет) проведена операция по созданию экстра-интракраниального микроанастомоза (ЭИКМА). В 1991 г. (62 года) выявлена папиллома мочевого пузыря (проведена электроэксцизия). В 1995 г. (66 лет) перенес трансуретральную резекцию (ТУР) аденомы простаты. С 2003 г. (74 года) отмечаются пароксизмы мерцательной аритмии. В настоящее время больному 81 год.

4. Больной Т., 33 года, постоянно курил, злоупотреблял алкоголем. Находился в зоне радиационного воздействия в течение 35 минут, расчетная доза облучения — свыше 3 Гр, D_{500} — 4 Гр. Перенес ОЛБ II степени тяжести. В период формирования основных клинических проявлений ОЛБ со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалась выраженная лабильность с тенденцией к гипотензии, а также изменения ЭКГ в виде депрессии зубца Т. С 38-го дня болезни на фоне улучшения общего состояния появились сжимающие боли в области сердца.

Через восемь с половиной месяцев после облучения жаловался на общую слабость, повышенную утомляемость, головокружение при резких поворотах головы, боли в области сердца, раздражительность. В общем анализе крови отмечалась тромбоцитопения ($148 \times 10^9/\text{л}$).

При офтальмологическом исследовании отмечено пылевидное помутнение и вакуоли в задней подкапсульной зоне хрусталика, характерные для ЛК. Диагноз ЛК I степени установлен в 1960 г., II — в 1971 г., в дальнейшем изменения оставались стабильными. С 1967 г. (44 г.) отмечаются возрастные изменения хрусталика. В период отдаленных последствий у больного практически постоянно выявлялись признаки хронического гепатита. С 1977 г. у больного диагностируется реактивный гепатит на фоне хронического алкоголизма. В периферической крови с 1961 г. по 1994 г. отмечалась эритроцитопения ($(3,4 - 4,2) \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($(80 - 172) \times 10^9/\text{л}$). В 1960 г. (37 лет) выявлена миокардиодистрофия. С 1968 г. (45 лет) страдает ИБС, а также пароксизмальной формой мерцательной аритмии. В 1974 г. (51 год) диагностирована латентная форма сахарного диабета. В 1976 г. (53 года) обнаружена артериальная гипертензия II стадии, начальные явления цереброваскулярной недостаточности. В 1993 г. установлен диагноз болезни Бехтерева. В 1993 г. (70 лет) больной перенес мелкоочаговый инфаркт миокарда и ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии. В 1995 г. на фоне тотального стенозирующего атеросклероза магистральных экстракраниальных сосудов перенес ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии. В настоящее время мы располагаем сведениями о смерти больного в 1995 г. (72 года) со слов родственников, однако документального подтверждения причины смерти нет.

5. Больной Н., 24 года, с детства страдал заиканием, сосудистой неустойчивостью, многократно обследовался и лечился у невропатолога. Постоянно курил. В общем анализе крови, по данным диспансерного обследования, выявлялась относительная лимфопения (17 %). Подвергся радиационному воздействию в течение 20 минут. По неполным дозимет-

рическим данным, получил свыше 2,3 Гр, D_{500} — 2,6 Гр. Перенес ОЛБ II степени. В период формирования основных проявлений заболевания на фоне агранулоцитоза отмечались признаки миокардита. Улучшение состояния с 34-х суток.

Через три месяца после облучения выявлялись артериальная гипотензия, головные боли лобной локализации, головокружение. В общем анализе крови отмечались колебания количества лейкоцитов $(2,3 - 5,1) \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $(0,5 - 1,7) \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $(1,2 - 3,7) \times 10^9/\text{л}$. Отмечался палочкоядерный сдвиг до 24–28 %, ретикулоцитоз до 19 %, тромбоцитопения $(88 - 124) \times 10^9/\text{л}$.

С 1984 г. страдал реактивной гепатопатией. В течение 33 лет после облучения в периферической крови отмечалось снижение количества эритроцитов $((3,4 - 4,3) \times 10^{12}/\text{л})$. Тромбоцитопения выявлялась в период с 1957 по 1968 г. $((135 - 168) \times 10^9/\text{л})$, лейкопения с 1957–1976 гг. $((2,7 - 3,8) \times 10^9/\text{л})$, нейтропения с 1957 по 1976 гг. $((0,5 - 1,8) \times 10^9/\text{л})$. В 1963 г. в возрасте 31 года было выявлено помутнение хрусталика, которые было расценено как возрастное. С 1970 г. — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. С 1978 г. (46 лет) — кардиосклероз с мерцанием-трепетанием предсердий. С 1979 г. отмечаются признаки хронической церебральной недостаточности. В 2007 г. (75 лет) больной умер от рака мочевого пузыря.

6. Больной Р., 24 года, до участия в радиационном инциденте был здоров. По роду работы в 1955 г. несколько раз подвергался воздействию малых доз ионизирующего излучения. Постоянно курил. По данным диспансерного обследования, в общем анализе крови отмечались лейкопения, нейтропения и относительный моноцитоз.

Находился в зоне радиационного воздействия в течение 20 минут. По расчетным данным, доза общего облучения составила более 2,3 Гр, D_{500} — 2,6 Гр. Перенес ОЛБ II степени тяжести.

Через три месяца после облучения предъявлял жалобы астенического характера. В общем анализе крови лейкопения $2,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения $1,7 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 10 %, лимфопения $0,5 \times 10^9/\text{л}$ клеток, тромбоцитопения $152 \times 10^9/\text{л}$.

В период проявления отдаленных последствий у больного на протяжении 23 лет (1957–1980 гг.) так же, как и до аварии, отмечалась нейтропения $((0,96 - 1,99) \times 10^9/\text{л})$. С 1960 г. диагностирована ЛК I степени. С 1981 г. (49 лет) выявляются возрастные изменения хрусталика. До 1982 г. больной неоднократно лечился по поводу различных заболеваний кожи (стрептодермия, эпидермофития, экзема и др.), а также по поводу обострений хронического отита. В 1963 г. предъявлял жалобы на импотенцию. С 1973 г.

страдал язвенной болезнью желудка. В 1982 г. выявлен диффузный пневмосклероз. Дыхательная недостаточность I степени. В 1983 г. (51 год) — атеросклероз сосудов головного мозга с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. В 1987 г. (55 лет) — ИБС, стенокардия напряжения ФК I. В 1987 г. (55 лет) обнаружен рак нижнедолевого бронха слева, от которого больной умер в 1989 г. в возрасте 57 лет.

7. Больной К., 22 года, в анамнезе острая пневмония, постоянно курил, злоупотреблял алкоголем. В течение 40 минут находился в зоне радиационного воздействия, по расчетным данным, подвергся воздействию в дозе более 3 Гр, D_{500} — 1,4 Гр. Перенес ОЛБ II степени.

Через три месяца после облучения предъявлял жалобы на головную боль, общую слабость, боли в ногах и животе.

В отдаленный период у больного с 1960 г. являлся хронический гепатит. С 1965 г. по 1990 г. в крови отмечался лейкоцитоз $((10,0 - 14,8) \times 10^9/\text{л})$ с сопутствующим нейтрофилезом. В 1978 г. был установлен клинический диагноз хронического алкоголизма, стойкая ремиссия с 1982 года. До 1964 г. периодически лечился от обострений хронического отита. С 1975 г. (51 год) страдал хроническим бронхитом. В 1991 г. в возрасте 57 лет умер от рака правого легкого.

8. Больной К-х, 22 года, до участия в радиационном инциденте был здоров, из вредных привычек отмечалось курение. В зоне облучения находился в течение 15–20 минут, сидя в кабине машины. По расчетным данным, доза общего облучения составила выше 2 Гр. Перенес ОЛБ II степени тяжести. Период выраженных клинических проявлений болезни отличался своеобразием: он был растянут, и были выявлены две волны цитопении. Выпадение волос наблюдалось позже, чем у других больных — на 22-е сутки. Геморрагические высыпания, появившиеся на коже на 13–15-ые сутки, в дальнейшем исчезли, однако позднее появились на слизистой оболочке носа (на 34-ый день). Изменения крови носили также волнообразный характер. На 14-ый день болезни количество лейкоцитов снизилось до $1,9 \times 10^9/\text{л}$ клеток за счет нейтрофилов и лимфоцитов без изменений показателей красной крови. Наблюдалась тромбоцитопения $(122 \times 10^9/\text{л})$ и ретикулопения (3 %). С 15 до 26 дня количество лейкоцитов значительно повысилось и колебалось в пределах $(2,7 - 3,8) \times 10^9/\text{л}$ при сохранении выраженного левого сдвига лейкоцитарной формулы (палочкоядерные лейкоциты 12 – 26 %). С 26-го дня наблюдалась вторая волна падения лейкоцитов с максимальным снижением их на 33-ий день до $0,9 \times 10^9/\text{л}$. Агранулоцитоз с 33-го по 45-го день.

Показатели красной крови изменялись мало. Отмечалась тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$ с 26-го по 33-ий день. В связи с волнообразностью изменений крови рассчитать дозу по времени наступления агранулоцитоза не представилось возможным.

На 26-ый день после облучения в пунктате костного мозга наблюдалось снижение количества клеточных элементов до $14,7 \times 10^9/\text{л}$. В красном ростке отмечалось относительное увеличение количества зрелых форм, главным образом, оксифильных эритробластов. Гранулоцитарный росток резко сужен. В его цитологическом составе преобладали молодые формы — промиелоциты и миелобласты. Отмечалась диссоциация созревания ядра и цитоплазмы миелоидных клеточных элементов и резкое увеличение количества моноцитов и лимфоцитов в составе костного мозга. Количество плазмочитов также превышало норму, встречались клетки Феррата. Количество ретикулярных элементов было резко увеличено, отмечались пикнотичные, малоцитоплазменные ретикулярные клетки. Среди форм распада в значительном количестве определялись голые ядра. Многие моноциты с вакуолизированной цитоплазмой и ядром.

С 41-го дня после облучения началось постепенное, но стойкое восстановление показателей крови. Сохранялись жалобы на тупые головные боли, общую слабость, держалась гипотензия.

Через три месяца жаловался на частые ноющие боли в пояснице, ногах, пониженный аппетит, временами тупые боли в животе, кашицеобразный стул три — четыре раза в день.

В эти сроки в крови отмечалась лейкопения до $2,9 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $(0,9-1,4) \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $(2,1-1,8) \times 10^9/\text{л}$, моноцитоз 10–17 %, тромбоцитов $(164-272) \times 10^9/\text{л}$. Данные миелограммы указывали на нормальный количественный уровень клеток с некоторым сужением эритроидного ростка за счет содержания оксифильных и полихроматофильных эритробластов. В гранулоцитарном ростке резко снижено количество сегментоядерных нейтрофилов. Так же, как и в эритроидном ростке, отмечается омоложение его состава. Увеличено количество промиелоцитов и юных форм. В цитологическом составе костного мозга определяется избыточное количество моноцитов, ретикулярных клеток и клеток Феррата.

В периферической крови цитопенические изменения отмечались в течение первого года наблюдения. Затем, через два с половиной года после облучения, появилась тенденция к лейкоцитозу $(8,9-9,2) \times 10^9/\text{л}$, отмечался левый сдвиг до миелоцитов. В формуле крови увеличилось количество базофилов (2–3 %) и эозинофилов (8–9 %). К концу третьего года лейкоцитоз достигал $17,3 \times 10^9/\text{л}$. Количество базофилов увеличилось до 15 %, эозинофилов — до 12,5

%. Через четыре с половиной года после облучения в 1960 г. у больного диагностирован хронический миелолейкоз (ХМЛ), умер он от бластного криза в 1969 г. в возрасте 35 лет.

Вышеизложенные сведения о состоянии здоровья восьми больных в период отдаленных последствий ОЛБ суммированы в табл.

Представленные клинические наблюдения являются уникальными. В течение более 50 лет восемь больных, пострадавших в результате одного радиационного инцидента, многократно обследовались в условиях одного стационара. Авторы статьи располагают сведениями об их состоянии здоровья от момента облучения до настоящего времени или времени их смерти. Кроме того, имеются краткие анамнестические сведения до момента облучения. Эти данные позволяют оценить связь состояния здоровья в отдаленный период и исходов с перенесенной много десятилетий назад ОЛБ II степени тяжести.

Детерминированным радиационным воздействием, но отсроченным по времени проявления эффектом облучения является развитие ЛК [3]. У пяти из восьми больных выявлялись ЛК I–II степени. Эти помутнения хрусталика в течение длительного времени оставались стабильными, позднее к ним присоединялись возрастные изменения. У трех больных ЛК не было, что, по-видимому, было предопределено геометрией облучения. Однако обращает на себя внимание ранее выявление (в 31 год) сенильных изменений хрусталика у больного Н. Диагноз ЛК у этого больного установлен не был, признаков прогрессирования изменений и значительного снижения остроты зрения за все годы наблюдения отмечено не было. Ретроспективно можно предполагать, что в этом случае помутнение хрусталика лучевого генеза было ошибочно расценено как возрастное изменение.

Изменения показателей периферической крови в виде различных цитопенических синдромов у всех восьми больных отмечались в период восстановления. Только у больного К-х через два с половиной года отмечалась тенденция к лейкоцитозу с изменением цитологического состава формулы крови, а через четыре с половиной года у него диагностирован ХМЛ. У остальных семи больных выявлялись переходящие неглубокие эритроцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, что соответствует гематологическим находкам у больных, перенесших ОЛБ в результате других радиационных аварий [4–6]. У двух больных эти изменения сочетались с признаками хронического гепатита (у одного — на фоне хронического алкоголизма). У другого больного с подтвержденным диагнозом хронического алкоголизма, который страдал частыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, в крови обнаруживались переходящие

умеренные лейкоцитоз с нейтрофилезом. У больного Р., у которого, по данным анамнеза, до аварии обнаруживались лейко- и нейтропения, эти же гематологические синдромы обнаруживались и в период отдаленных последствий.

У пяти из восьми больных развились онкологические заболевания, что значительно превышает частоту злокачественных новообразований в необлученной популяции. Только у трех больных из восьми ведущей патологией (у двух — основной причиной смерти) явились заболевания сердечно-сосудистой системы. По данным официального сайта Росстата (www.gks.ru), в 2008 г. соотношение между впервые выявленными онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями составило 1:2,5 (10,1 : 26,6). В нашем наблюдении — 1,6:1.

У больного К-х через четыре с половиной года после облучения был диагностирован ХМЛ, развитие которого является общепризнанным стохастическим эффектом радиации [7]. Срок развития этого заболевания также является характерным для радиогенного лейкоза, т.к., по данным многолетнего наблюдения за жертвами атомной бомбардировки японских городов, максимальная частота лейкозов наблюдалась через пять — десять лет после облучения [7]. Следует отметить, что именно у этого больного течение периода формирования основных клинических проявлений ОЛБ было очень своеобразным. В описании клинической картины ясно выделяются две волны цитопении, в связи с чем невозможно рассчитать дозу по времени наступления агранулоцитоза (D_{500}). В отличие от других пострадавших, у него восстановление кроветворения было торпидным, вплоть до трех месяцев после облучения в миелограмме отмечалось омоложение клеток миелоидного ряда. В течение первого года выявлялись признаки цитопении. Через два с половиной года появилась тенденция к лейкоцитозу с левым сдвигом в формуле и с увеличенным количеством эозинофилов и базофилов.

Обращает на себя внимание развитие у двух больных рака легкого и у двух других — рака мочевого пузыря. По данным 103 публикации МКРЗ (2009 г.) [8], избыточный относительный риск для мужчин, облученных в возрасте 30 лет, для рака мочевого пузыря равен 0,67, легкого — 0,29. Реализация канцерогенного эффекта радиации в виде развития рака мочевого пузыря у этих больных произошла в возрасте 75 и 80 лет, рака легкого — в возрасте 55 и 57 лет. Известно, что в необлученной популяции частота рака мочевого пузыря значительно повышается у мужчин в возрасте свыше 60 лет с максимумом в 75–84. Частота рака легкого значительно повышается в возрастной группе свыше 45 лет и достигает максимума у больных в возрасте 65–79 лет [9]. Многолетние на-

блюдения за жителями японских городов, переживших атомную бомбардировку, позволили установить, что реализация канцерогенного эффекта радиации чаще всего происходит в том же возрастном интервале, что и среди необлученных лиц [7]. Только после радиационного воздействия в очень высоких дозах и, как правило, в детском возрасте может наблюдаться «омоложение» наблюдаемой формы рака. У наших больных рак мочевого пузыря развивался в характерном возрастном интервале, рак легкого — в начале интервала, в котором повышается частота этого новообразования.

Известно, что курение вносит значительный вклад в формирование рака легкого, однако в рассматриваемой группе постоянно курили все больные. Больные Р. и К., у которых в период отдаленных последствий развивался рак легкого, по этому признаку не отличались от других больных, у которых данная форма рака выявлена не была. Что касается рака мочевого пузыря, то это заболевание составляет 3 % от всех злокачественных новообразований. В качестве факторов риска его развития отмечается контакт больного с ароматическими аминами, наличие у него хронического цистита, а также курение [10]. Необходимо отметить, что во время радиационного воздействия пациент Н., у которого развивался рак мочевого пузыря, являлся солдатом срочной службы, а в дальнейшем на протяжении многих десятилетий работал автослесарем. Так что он, несомненно, контактировал с ароматическими аминами, которые используются для повышения октанового числа бензина. Следовательно, в развитие онкологического заболевания у этого пациента могли внести свой вклад как радиационное воздействие, так и действие химического фактора. Второй пациент, Д. являлся кадровым военнослужащим, сведений о его контакте с ароматическими аминами или о воспалительных заболеваниях мочевого пузыря мы не имеем. Оба пациента, как и все остальные шесть участников радиационного инцидента, курили.

Кроме вышеперечисленных онкологических заболеваний, которые у четырех больных послужили основной причиной смерти, у больного Д. дважды выявлялся базальноклеточный рак кожи различной локализации. Характерный возраст выявления новообразования (64 и 67 лет), характерная локализация на лице первой базалиомы [11], отсутствие у участников данного инцидента последствий местных лучевых поражений (несмотря на присутствие в спектре ионизирующего излучения жесткой бета-компоненты), а также отсутствие у других больных базальноклеточного рака позволяет предположить спонтанный характер базалиом у больного Д. Возможно, малое количество больных с базалиомами

Таблица

Характеристика состояния здоровья восьми участников радиационного инцидента на Семипалатинском полигоне

№ пп	Анамнез	Возраст во время облучения, лет	Доза $D_{50\%}$, Гр	Особенности периода «разгара» ОЛБ	Состояние крови в отдаленный период	Состояние глаз в отдаленный период	Заболевания в отдаленный период	Исход
1	Малярия, курение	29	2,6	–	Эритроцитопения, преходящая тромбоцитопения	ЛК I–II ст. стабильная. В 62 года сенильная катаракта	33 года – острый гепатит, 61 год – ДЭП, 67 лет – ИБС, АГ, 78 лет – паркинсонизм. Операции: аппендэктомия, тонзилэктомия, гравжесечение, ТУР аденомы простаты (68 лет), 64, 67 лет – 2 базалиомы, 80 лет – рак мочевого пузыря	Жив, 84 года
2	Малярия, контузия, курение	32	1,9	–	Преходящие тромбоцитопения и лейкопения	ЛК I ст. стабильная. В 52 года сенильная катаракта	35 лет – миокардиодистрофия, 41 год – ИБС Хронические гастрит, колит, холецистит, Распространенный остеохондроз, деформирующий спондилез	Умер в 63 года от ОИМ
3	Острая пневмония, острый гепатит, курение	27	2,6	–	В течение четырех лет эритроцитопения, трех лет – лейкоцитоз	ЛК I ст. (1960) ЛК II ст. (1962) стабильная.	37 лет – ОИМ 44 года – ОНМК, 53 года – ОНМК 67 лет – операция по созданию ЭИКМА 62 года – папиллома мочевого пузыря 66 лет – ТУР аденомы простаты 74 года – пароксизмы мерцательной аритмии	Жив, 81 год
4	Курение, злоупотребление алкоголем	33	4,0	Сжимающие боли в области сердца, артериальная гипотензия, ЭКГ: депрессия зубца Т	Преходящие эритроцитопения, тромбоцитопения	1960 – ЛК I ст., 1971 – ЛК II ст. стабильная В 44 года сенильная катаракта	Хронический гепатит на фоне хронического алкоголизма 37 лет – миокардиодистрофия 45 лет – ИБС, пароксизмы мерцательной аритмии, 51 год – сахарный диабет 53 года – АГ, 70 лет – болезнь Бехтерева, ОИМ, ОНМК, 72 года – ОНМК	Умер в 72 года (острая сердечно-сосудистая недостаточность?)
5	Заикание, курение, лимфогения, контакт с ароматическими аминами после 1956 г.	24	2,6	–	Преходящие эритроцитопения (в течение 33 лет), тромбоцитопения (12 лет), нейтропения (20 лет)	В 31 год – сенильная катаракта	38 лет – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, 46 лет – мерцательная аритмия 47 лет – хроническая церебральная недостаточность, 75 лет – рак мочевого пузыря	Умер в 75 лет от рака мочевого пузыря
6	В 1955 г. повторное воздействие малых доз облучения, курение, лейкопения, нейтропения, моноцитоз	24	2,6	–	В течение 23 лет – преходящая нейтропения	1960 г. – ЛК I ст., стабильная. В 49 лет – сенильная катаракта	До 49 лет – различные заболевания кожи, 31 год – импотенция, 41 год – язвенная болезнь желудка, 50 лет – диффузный пневмосклероз, 51 год – атеросклероз сосудов головного мозга, 55 лет – ИБС, бронхотенный рак легкого	Умер в 57 лет от рака легкого
7	Острая пневмония, курение, злоупотребление алкоголем	22	1,4	–	В течение 35 лет лейкоцитоз нейтрофилия	–	26 лет – хронический гепатит, 44 года – хронический алкоголизм, 51 год – хронический бронхит, 57 лет – рак правого легкого	Умер в 57 лет от рака легкого
8	Курение	22	Расчет – $>2,0$	2 волны цитопении	В 1959 г. – лейкоцитоз с левым сдвигом, эозинофилия, базофилия.	–	26 лет – ХМЛ	Умер в 35 лет от blastного криза ХМЛ

связано с общей малочисленностью этой группы, т.к. у пострадавших в других аварийных ситуациях наблюдалось большее количество случаев базальноклеточного рака [12].

В литературе постоянно обсуждается вопрос о возможности раннего развития атеросклероза у перенесших ОЛБ. У трех участников инцидента на Семипалатинском полигоне имеются ранние признаки развития сосудистой патологии. У больного А. в возрасте 37 лет развился мелкоочаговый ОИМ, в 44 года — преходящее нарушение мозгового кровообращения, в 53 года — ОНМК. В дальнейшем отмечалось прогрессирование тотального стенозирующего атеросклероза магистральных артерий головы и нижних конечностей.

У больного Т., не имевшего, по данным анамнеза, кардиальных жалоб до облучения, первые признаки заболевания сердечно-сосудистой системы были отмечены в период формирования основных проявлений ОЛБ в виде болевого синдрома, сопровождающегося изменениями на ЭКГ (депрессия зубца Т), в возрасте 33 лет. В отдаленный период у больного продолжалось формирование сердечно-сосудистой патологии, которая к 45 годам вылилась в ИБС, гипертоническую болезнь, ДЭП, а после 70 лет привела к развитию острого инфаркта миокарда, двустороннего ОНМК. Необходимо отметить, что этот больной страдал хроническим алкоголизмом. По нашему предположению, смерть больного наступила от острой сосудисто-сердечной недостаточности.

У больного П. в возрасте 41 года была выявлена ИБС, в результате прогрессирования которой в возрасте 63 лет он умер от рецидивирующего инфаркта миокарда. К сожалению, медицинская документация, которой мы располагаем в настоящее время, не позволяет провести анализ вклада других нерадиационных факторов в формирование кардиальной патологии.

Несмотря на значительную отягощенность всех восьми больных онкологическими и соматическими заболеваниями, средняя групповая продолжительность их жизни составляет $65,5 \pm 5,7$ лет, что несколько превышает ожидаемую продолжительность жизни мужского населения России в 2007 г. — 61,5 лет [13]. Таким образом, перенесенное много лет назад радиационное воздействие, приведшее к развитию ОЛБ средней степени, а в период отдаленных последствий послужившее причиной формирования детерминированных эффектов радиации — ЛК, характерных стохастических эффектов (ХМЛ, рака лег-

кого, рака мочевого пузыря), наряду с другими нерадиационными факторами (наследственность, алкоголизм, курение, пищевой фактор и др.), внесшими свой вклад в раннее формирование тяжелой сердечно-сосудистой патологии, не привело к укорочению жизни больных. Возможно, значительную роль сыграла доступность квалифицированной медицинской помощи, проведение своевременной диагностики и адекватного лечения.

Выводы

Изучение состояния здоровья в период отдаленных последствий и причин смерти группы больных, подвергнувшихся острому лучевому воздействию в сходных условиях в дозах 1,4–3,0 Гр в возрасте 22–33 года и перенесших ОЛБ средней степени тяжести, позволяет заключить, что:

1. Перенесенное лучевое воздействие при наличии доступной квалифицированной медицинской помощи не привело к значимому укорочению продолжительности жизни больных.
2. В отдаленный период у пяти из восьми больных отмечались характерные стохастические эффекты облучения (ХМЛ, рак легкого, рак мочевого пузыря). Можно предполагать, что у трех больных (у двух с выявленным раком легкого и у одного с раком мочевого пузыря) в развитие онкологического заболевания, наряду с облучением, внесли свой вклад и факторы нерадиационной природы (курение, контакт с ароматическими аминами).
3. Развитие ЛК у пяти из восьми больных определялось геометрией облучения, для нее была характерна стабилизация проявлений в течение длительного времени. Значительное снижение остроты зрения появлялось лишь при присоединении сенильных изменений хрусталика.
4. В отдаленный период у шести из восьми больных отмечались неглубокие, преходящие, не имеющие клинических проявлений эритроцитопения и тромбоцитопения, реже — лейкопения.

Авторы статьи выражают свою признательность авторам первой публикации о пациентах во главе с Н.А. Куршаковым и И.С. Глазуновым, лечащим врачам, осуществлявшим наблюдение за пациентами на протяжении всего этого времени, а также неизменному консультанту в течение всех лет — профессору А.К. Гусковой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Восемь случаев острого лучевого поражения. Под ред. *Н.А. Куршакова, И.С. Глазунова, П.М. Киреева*. — М., 1958, 216 с.
2. *Барабанова А.В., Баранов А.Е., Гуськова А.К. и соавт.* Острые эффекты облучения человека. — М., ЦНИИАтоминформ, 1986, 79 с.
3. *Каширина О.Г., Абдуллаева В.М., Надежина Н.М. Галстян И.А.* Поражение органа зрения при облучении. // В кн. «Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения». Т. II. Радиационные поражения человека. — М., ИздАТ, 2001, С. 203—213.
4. *Бибешко В.Г., Коваленко А.Н., Белый Д.А.* Острый радиационный синдром и его последствия. — Тернополь: ТГМУ «Укрмедкнига», 2006, 435 с.
5. *Суворова Л.А., Покровская В.Н., Галстян И.А. и соавт.* Состояние показателей периферической крови в периоде отдаленных последствий у лиц, перенесших острую лучевую болезнь в результате аварии на ЧАЭС. // Проблемы гематологии и переливания крови, 1996, № 1, С. 24—30.
6. *Суворова Л.А., Галстян И.А., Надежина Н.М. и соавт.* Состояние периферической крови при отдаленных последствиях острой лучевой болезни. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, **52**, № 4, С. 14—24
7. *Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors 1958—1998. // *Radiat. Res.*, 2007, **168**, P. 1—64
8. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите. — М., 2009, 311 с.
9. Злокачественные новообразования в России в 2004 г. Заболеваемость и смертность. Под ред. *В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой*. — М., 2006, 248 с.
10. *Пытель А. Я., Лопаткин Н.А.* Урология. — М.: Медицина, 1970, 436 с.
11. *Курдина М.И., Виноградова Н.Н., Коленько Н.Г. и соавт.* Опухоли кожи и первично-множественные злокачественные новообразования. // *Клин. мед.* 2009, № 2, С. 60—64.
12. *Галстян И.А., Надежина Н.М., Суворова Л.А. и соавт.* Отдаленные последствия острой лучевой болезни от внешнего облучения. // Материалы VIII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». Москва, 2009, С. 114.
13. *Улумбекова Г.Э.* Здравоохранение России. Что надо делать: научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 г.». — М.: Гэотар-Медиа, 2010, 589 с.

Поступила: 15.03.2011

Принята к публикации: 12.04.2011

С.А. Шалагинов¹, А.В. Аклеев^{1,2}, Е.Ю. Буртова¹, Е.И. Пастухова²
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЯ ИСЧЕРПАННОЙ КУМУЛЯТИВНОЙ
РОЖДАЕМОСТИ У ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИБРЕЖНЫХ
СЕЛ РЕКИ ТЕЧИ

S.A. Shalaginov¹, A.V. Akleyev^{1,2}, E.Yu. Burtovaya¹, E.Y. Pastukhova²
Dynamics of Exhausted Cumulative Fertility Rates in Women Resident
in the Techa River

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить закономерности изменения коэффициента исчерпанной рождаемости у женщин 1930–1949 годов рождения, облученных на берегах реки Течи.

Материал и методы: Из базы данных УНПЦ РМ отобраны 2 664 женщины соответствующего возраста, находящиеся под постоянным наблюдением в клинике УНПЦ РМ. Оценивался коэффициент суммарной (исчерпанной) рождаемости, представляющий собой среднее число рождений на одну женщину реального поколения по достижении пятидесятилетнего возраста. Коэффициенты рождаемости рассчитаны для женщин каждого календарного года рождения с 1930 по 1949 г. включительно, для рождений, состоявшихся в период с 1950 по 1999 г. Проанализированы усредненные коэффициенты рождаемости для женщин, родившихся за четырехлетние интервалы. Информация о национальной принадлежности женщин получена из актов о рождении, хранящихся в Челябинском областном ЗАГСе. Индивидуальные дозы на яичники, оцененные по TRDS-2009, составили в среднем $0,055 \pm 0,002$ Гр, максимальные – 0,63 Гр.

Результаты: Коэффициент исчерпанной рождаемости у русских женщин 1930–1949 годов рождения, облучившихся в прибрежных селах реки Течи, составил $2,14 \pm 0,03$ ребенка на одну женщину за репродуктивный период и был ниже, чем соответствующий показатель у тюркиток того же возраста, составивший $3,28 \pm 0,06$ ($p < 0,001$).

Установлена тенденция к снижению показателей исчерпанной рождаемости у женщин двух основных этнических групп (русских и тюркиток) в зависимости от возраста женщин в период максимального радиационного воздействия. У женщин, отселенных в рамках мероприятий по минимизации последствий облучения с радиоактивно-загрязненных территорий на новое место жительства, отмечено снижение показателей рождаемости по сравнению с женщинами, продолжающими проживать на побережье реки Течи. У русских эти изменения были более выраженными, чем у тюркиток. Не отмечено роста показателя рождаемости в зависимости от дозы на яичники.

Ключевые слова: хроническое облучение, рождаемость, русские, тюркитки, отселение.

ABSTRACT

Purpose: To assess the dependencies of changes in the completed fertility rates for women born in 1930–1949 who were exposed to radiation on the Techa River.

Material and methods: 2 664 women of suitable ages who have been followed-up on regular basis by the URCRM clinicians were sampled from the URCRM database population. Estimated parameter was the cumulative (completed) fertility rate representing an average number of births per one woman of an actual generation upon attainment of the age of 50 years. Female fertility rates were estimated for women of each of the calendar years from 1930 through 1949 for births registered during the period 1950–1999. Averaged fertility rates were analyzed for 4-year periods (identified based on birth dates) for age groups of women under study. Information on the ethnic identity of the women was derived from birth certificates stored at the Chelyabinsk Region ZAGS Office. Individual doses to ovaries estimated on the basis of the TRCDS-2009 averaged 0.055 ± 0.002 Gy, with maximum doses amounting to 0.63 Gy.

Results: Completed fertility rate calculated for Russian women born in 1930–1949 and exposed to radiation in the Techa River villages was 2.14 ± 0.03 children per one woman per reproductive period which was lower than the respective rate estimated for Turkut women of matching age, viz. 3.28 ± 0.06 ($p < 0.001$).

It was established that the completed fertility rates for women of the two study groups (Russians and Turkuts) showed a tendency to a decrease as a function of birth date and age at the time of maximum exposures. Women who were resettled from the contaminated areas to new places of residence as part of measures aimed to minimization of exposure effects manifested a decrease in fertility rates compared to those who continued living in the Techa riverside localities. No increase in birth rate as a function of ovary dose has been observed.

Key words: chronic exposure, fertility rate, Russians, Turkuts, resettlement

Введение

Проблема низкой рождаемости населения России сохраняет свою актуальность до настоящего времени. Снижение уровня рождаемости приводит к нежелательным социальным последствиям: нарастающему дефициту трудовых ресурсов, снижению темпа

роста численности населения, постарению населения и другим. Биологические аспекты проблемы рождаемости изучены недостаточно, хотя известно, что снижение рождаемости неизбежно ведет к снижению генетического разнообразия и адаптационных возможностей популяции [1–3].

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск. E-mail: sergey@urcrm.chel.su

² Челябинский государственный университет, Челябинск

¹ Federal State Institution of Science Urals Research Center for Radiation Medicine of the Federal Medical-Biological Agency, Chelyabinsk, Russia. E-mail: sergey@urcrm.chel.su

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Несмотря на то, что в литературе имеются указания на возможность радиационно-индуцированных изменений в репродуктивной сфере [4–6], данные, подтверждающие снижение рождаемости у облученного населения, отсутствуют. В ряде исследований у населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях, отмечена социальная напряженность [7–9], но остается неясным, может ли социальная напряженность влиять на рождаемость. Влияние хронического ионизирующего излучения низкой интенсивности на биологические механизмы воспроизводства на сегодняшний день изучено недостаточно.

В результате сбросов радиоактивных отходов в реку Течу было переселено около восьми тысяч человек. Можно предположить, что неизбежные демографические изменения и социальные последствия переселения в сочетании с перенесенным стрессом могли на длительное время изменить социальные и психологические установки на рождение детей.

В результате переселения многие люди были вынуждены сменить или даже потеряли работу. Произошла смена привычного уклада жизни, в ряде случаев ухудшились материально-бытовые условия. Переселение было неожиданным, о его причинах людей не информировали, что могло усиливать стресс.

Известно, что плодотворный период у женщин продолжается с 15 до 45–50-летнего возраста, при этом индивидуальный потенциал плодотворности, как правило, ограничивается 10–12 живорождениями за весь репродуктивный период [10, 11]. По гипотетической модели плодотворности доля женщин, способных к деторождению, возрастает с 1 % в возрасте 14 лет до 93 % в возрасте 22 лет, а затем сокращается, вначале постепенно, затем все быстрее по мере увеличения возраста и составляет в 50 лет вновь всего 1 % [12].

По-видимому, существует множество меняющихся во времени факторов как социальной, так и биологической природы, влияющих на способность к деторождению женщин каждой возрастной группы. Что касается механизмов, способных повлиять на рождаемость у облученных женщин, то это могут быть формирование мужского и женского бесплодия, увеличение антенатальных потерь как за счет нарушения нормального течения беременности у облученных женщин, так и за счет увеличения риска возникновения генетически аномальных гамет, зигот, эмбрионов и плодов.

Ранее проведенные исследования [13, 14] не позволили выявить радиационно-обусловленные отклонения среди населения бассейна реки Течи по показателям рождаемости, перинатальной смертности, соотношению полов. Однако в этих работах не был принят во внимание такой важный фактор, сопут-

ствующий формированию неблагоприятной радиационной ситуации, как массовое вынужденное переселение людей. Вышеуказанные исследования были проведены на ограниченной по численности выборке с использованием грубых оценок доз облучения. Для изучения рождаемости в этих исследованиях использовался метод продольного анализа [12].

Существует точка зрения [10, 12], согласно которой впервые примененный авторами данного исследования коэффициент исчерпанной рождаемости максимально приближен к коэффициенту естественной биологической рождаемости. Однако следует помнить, что естественная рождаемость, определяемая тем или иным способом, зависит и от многих социальных факторов. Например, она зависит от среднего возраста вступления в брак, длительности грудного вскармливания, поведенческих особенностей населения [11] и других факторов, учесть которые при проведении массовых демографических исследований практически невозможно. Вместе с тем, не вызывает сомнения, что этнические различия являются одними из наиболее значимых факторов и анализ рождаемости в отдельных этнических группах представляется методологически оправданным.

Материал и методы

Для изучения показателей исчерпанной рождаемости из базы данных УНПЦ РМ отбирались женщины 1930–1949 годов рождения. В исследуемую группу были включены 2 664 женщины (1834 русских и 830 татарок и башкирок), постоянно находившиеся под наблюдением в клиническом отделении УНПЦ РМ. В 2005–2009 гг. была получена исчерпывающая информация о беременностях и родах (живого или мертвого ребенка, в браке или вне брака) у этих женщин. Проанализированы все случаи рождения живых детей до наступления 50-летнего возраста у женщин изучаемой группы вне зависимости от наступления у них климакса. Принималось, что вероятность рождения детей в последующие годы жизни (в возрасте после 50 лет) у части женщин, у которых к этому возрасту не наступил климакс, была чрезвычайно низкой. В анализ были включены все женщины вне зависимости от факта вступления их в любую форму брака, а также незамужние и бездетные женщины вне зависимости от причины их бездетности. В 74,3 % рождений, имевших место у женщин изучаемой выборки, отец ребенка также облучался на реке Тече, при этом дозы на гонады отца были близки к дозам, полученными женщинами на яичники. В 25,7 % случаев отцы не имели контакта с ионизирующим излучением.

При планировании исследования было решено отказаться от использования традиционного показателя рождаемости — показателя для условного поколения или коэффициента рождаемости для некоторого периода [12]. Отказ от данного метода был связан с невозможностью получить точные оценки половозрастной структуры облученного населения за отдельные промежутки времени для определенных территорий или населенных пунктов, что, в свою очередь, объяснялось невозможностью отследить миграцию облученного населения.

Важно отметить, что облученное население является усеченной по возрасту группой людей, не восполняемой естественным образом. Облученные в период с 1950 по 1960 гг.в последующем стареют, умирают и выходят из-под наблюдения, на их место, начиная с 1961 года, приходят необлученные лица. В то же время, в любой контрольной выборке происходит естественная замена одних лиц другими, равноценными необлученными лицами. Контрольная выборка, в отличие от выборки облученных, не привязана ни к какому временному интервалу (времени облучения). В результате при использовании традиционного демографического метода средний возраст лиц, входящих в группу облученных, на определенном этапе наблюдения неизбежно начнет превышать соответствующий показатель для популяции в целом и для контроля, сформированного на основе какой угодно естественной выборки, что приведет к искажению сравниваемых показателей рождаемости.

Исходя из вышесказанного, было решено использовать показатель рождаемости для реального поколения, или коэффициент рождаемости когорты (так называемый кумулятивный коэффициент рождаемости к определенному возрасту). Разновидностью последнего является коэффициент суммарной (исчерпанной) рождаемости, представляющий собой среднее число рождений на одну женщину реального поколения к возрасту 50 лет [12].

Сформированная группа позволила выделить женщин, находящихся в период радиационного воздействия в том или ином возрасте. Так, женщины 1947–1949 гг. рождения во время максимального радиационного воздействия (1950–1953гг.) переживали период раннего детства, женщины 1934–1937гг. — период пубертатного развития.

Группу постоянно проживающих в прибрежных селах реки Течи составили 488 женщин, родивших всех детей в условиях контакта с ионизирующим излучением на реке Тече. В группы добровольно выехавших (861 женщина) и принудительно отселенных (485 женщин) включены женщины, переехавшие на новое место жительства до начала периода основной репродуктивной активности, определяемого нами двадцатилетним возрастом. Это были женщины, ро-

дившие всех своих детей за пределами населенных пунктов, расположенных на реке Тече. Из разработки исключены женщины, родившие часть детей в период проживания в пунктах на реке Тече, а другую часть — после переезда на «чистую» территорию.

Для анализа использованы индивидуальные дозы на яичники, оцененные по системе TRDS-2009 сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ. Максимальная доза на яичники женщин исследуемой группы составила 0,63 Гр. Русские женщины, проживающие на всем протяжении русла реки Течи, облучились в широком диапазоне доз (0,01–0,63 Гр), тюркитки, проживающие главным образом в среднем течении реки, облучились в более узком диапазоне (0,01–0,41 Гр). Средняя накопленная доза на яичники для русских составила $0,05 \pm 0,01$ Гр, для тюркиток — $0,07 \pm 0,01$ Гр.

Результаты

Коэффициент исчерпанной рождаемости среди русских женщин 1930–1949 годов рождения, облучившихся в прибрежных селах реки Течи, составил $2,14 \pm 0,03$ ребенка на одну женщину за репродуктивный период и был ниже, чем соответствующий показатель у тюркиток того же возраста, составивший $3,28 \pm 0,06$ ($p < 0,001$).

Из табл. 1 следует, что коэффициент исчерпанной рождаемости у русских женщин, постоянно проживающих на побережье реки Течи, был достоверно выше, чем у женщин, отселенных с реки Течи в рамках мероприятий по минимизации последствий облучения, и у женщин, добровольно выехавших из сел, расположенных на побережье реки Течи ($p < 0,001$).

Из табл. 2 можно видеть, что наиболее высокий показатель рождаемости ($3,78 \pm 0,11$) отмечен у женщин татарской и башкирской национальностей, постоянно проживающих на побережье реки Течи. У отселенных тюркиток этот показатель составил $3,49 \pm 0,1$ и достоверно не отличался от показателя женщин первой группы. У добровольно выехавших женщин число детей, родившихся за репродуктивный период, составило $2,47 \pm 0,1$ и было заметно ниже, чем в двух первых группах ($p < 0,001$).

Следует отметить, что отселенные и добровольно выехавшие русские женщины, в отличие от проживающих на побережье реки Течи, имели показатели рождаемости, не обеспечивающие минимального уровня естественного воспроизводства, который составляет 2,2 ребенка за репродуктивный период женщины [12]. У тюркиток во всех трех группах этот показатель превышал 2,2. При этом рождаемость у переселенных женщин русской национальности была ниже, чем у неотселенных, на 17,6 %, у тюркиток —

Таблица 1

Показатели исчерпанной рождаемости у русских женщин в зависимости от статуса оседлости

Категории женщин	Число женщин	Число родившихся детей	Показатель исчерпанной рождаемости ($M \pm m$)
Постоянно проживающие	488	1 248	$2,56 \pm 0,07^*$
Отселенные	485	1 025	$2,11 \pm 0,06$
Добровольно выехавшие	861	1 657	$1,92 \pm 0,04$
Всего	1 834	3 930	$2,14 \pm 0,03$

Примечание:

* $p < 0,001$ при сравнении с отселенными и добровольно выехавшими

на 7,7 %. Таким образом, у переселенных женщин русской национальности могло дополнительно родиться 218 детей, у тюркиток – 86. С учетом реальной численности отселенных женщин соответствующего возраста (1 115 русских и 599 тюркиток) эти потери могли составить 414 и 161 нерожденных детей соответственно, что, однако, не повлияло на общие показатели рождаемости в пределах изучаемых радиоактивно-загрязненных территорий.

Из представленных на рис. 1 данных можно отметить тенденцию к снижению показателей рождаемости у женщин, родившихся в более позднее время, как у русских, так и у тюркиток. Дефицит процесса естественного воспроизводства населения наблюдается за репродуктивный период у русских женщин 1938 года рождения и позже, в то время как у тюркиток коэффициент рождаемости в соответствующих

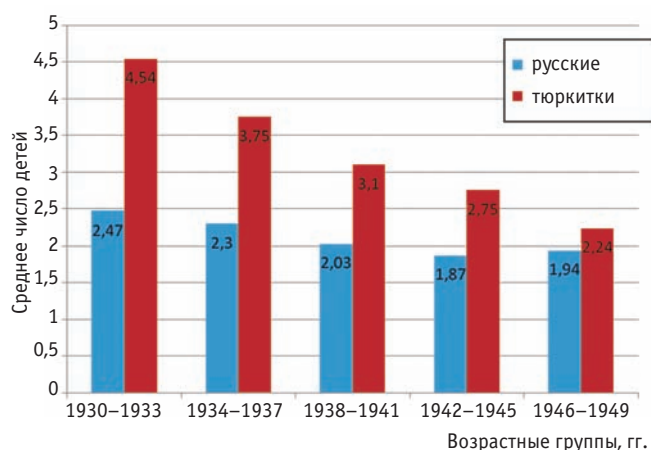


Рис. 1. Динамика изменения коэффициентов исчерпанной рождаемости среди женщин двух этнических групп

Таблица 2

Показатели исчерпанной рождаемости у женщин татарской и башкирской национальности в зависимости от статуса оседлости

Категории женщин	Число женщин	Число родившихся детей	Показатель исчерпанной рождаемости ($M \pm m$)
Постоянно проживающие	285	1 077	$3,78 \pm 0,11^*$
Отселенные	298	1 039	$3,49 \pm 0,1^{**}$
Добровольно выехавшие	247	609	$2,47 \pm 0,1$
Всего	830	2725	$3,28 \pm 0,06$

Примечание:

* $p < 0,001$ при сравнении с добровольно выехавшими;** $p < 0,001$ при сравнении с добровольно выехавшими

возрастных группах снижается, но остается достаточно высоким и составляет даже у родившихся в 1946–1949 гг. $2,24 \pm 0,19$.

Одной из выявленных тенденций является постепенное выравнивание межэтнических различий в показателях рождаемости. Так, при сравнении женщин двух этнических групп 1930–1933 годов рождения, разница в среднем количестве родившихся детей составляла 2,07 ребенка, в то время как для женщин 1946–1949 гг. только 0,3 родившихся ребенка.

Известно, что в период максимального радиационного воздействия (1951–1953) было получено около 90 % накопленной дозы. Женщины 1930–1933 годов рождения в это время вступали в брак и рожали первых детей, тогда как женщины 1934–1937 годов рождения находились в пубертатном периоде, а женщины 1946–1949 годов рождения – в периоде раннего детства. Указанные возрастные периоды можно

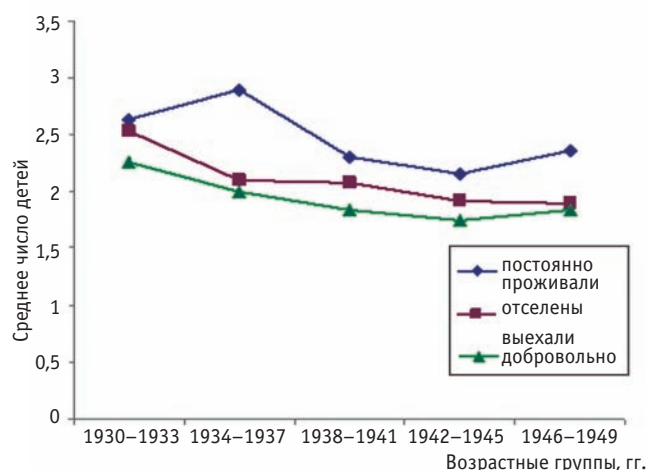


Рис. 2. Динамика изменения коэффициента исчерпанной рождаемости среди русских женщин

считать критическими в отношении формирования репродуктивной системы. Нет оснований считать, что в какой-либо из возрастных групп женщин происходило изменение рождаемости, выходящее за рамки общей тенденции к снижению показателей исчерпанной кумулятивной рождаемости (рис. 1).

Показатели исчерпанной рождаемости в трех группах русских женщин, постоянно проживающих в пунктах контакта с ионизирующим излучением, переселенных и добровольно выехавших, имеют различную динамику (рис. 2). У постоянно проживающих пик рождаемости ($2,90 \pm 0,08$) приходится на женщин 1934–1937 годов рождения. У переселенных женщин данной группы, напротив, отмечен минимум рождаемости ($2,10 \pm 0,09$). Переселение в основном осуществлялось в 1959–1960 гг. В это время переселяемые женщины находились в возрасте 22–26 лет, т.е. в активном детородном возрасте, когда обычно планируется рождение второго или третьего ребенка.

Обращает на себя внимание сходство кривых изменения коэффициентов рождаемости у отселенных женщин и женщин, добровольно выехавших на новое место жительства. Минимальные показатели рождаемости у добровольно выехавших женщин, по нашему мнению, могут быть связаны с тем, что основным направлением миграции этих женщин были близлежащие города: Челябинск, Копейск и Озерск. Известно, что в городах рождаемость ниже, чем на селе [12].

На рис. 3 представлены данные о динамике коэффициентов рождаемости у женщин татарской и башкирской национальностей. В отличие от русских женщин, не отмечается выраженных подъемов и снижений рождаемости у женщин различных возрастных групп как у постоянно проживающих, так и

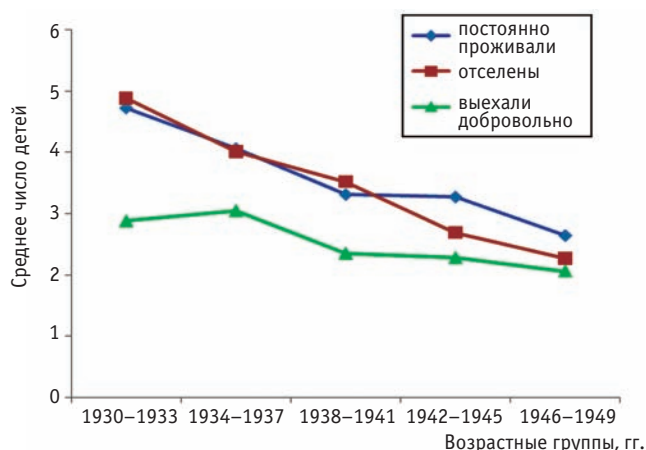


Рис. 3. Динамика изменения коэффициента исчерпанной рождаемости среди тюркиток

у переселенных. В этих этнических группах отсутствуют различия в динамике показателей рождаемости у женщин 1930–1941 годов рождения. В целом, в отличие от русских, кривая рождаемости у отселенных тюркиток близка к кривой рождаемости у тюркиток, постоянно проживающих в прибрежных селах реки Течи. Кривая рождаемости у добровольно выехавших на новое место жительства женщин татарской и башкирской национальностей резко отличается от первых двух кривых и приближается по своему значению к соответствующим кривым у русских женщин (рис. 2).

Известно, что переселение женщин татарской и башкирской национальностей из сел верхнего и среднего течения реки Течи преимущественно осуществлялось в 1956–1960 гг. и проводилось в села, расположенные в пределах радиоактивно-загрязненных сельских районов.

С учетом выраженных различий в показателях исчерпанной рождаемости между русскими женщинами и тюркитками зависимость величины этих показателей от дозы в двух этнических группах проанализирована отдельно. Поскольку женщины разных этнических групп в основном компактно проживали в селах, расположенных на разных участках русла реки Течи, а доза на яичники определялась удаленностью села от места сбросов [16], дозовые группы русских и тюркиток имели различный численный состав.

Из рис. 4 видно, что у русских женщин не отмечено зависимости показателей исчерпанной рождаемости от дозы ($r = 0,31$; $p > 0,05$). В то же время, в небольшой по численности группе татарок и башкирок (830 женщин) с ростом дозы показатели рождаемости последовательно увеличиваются. При этом

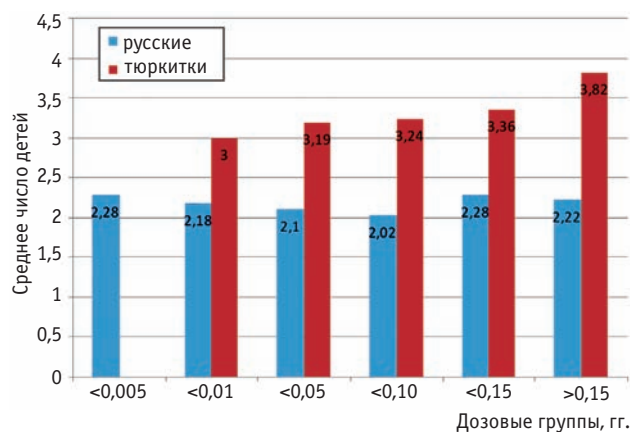


Рис. 4. Изменение коэффициента исчерпанной рождаемости в зависимости от дозы на яичники у женщин двух этнических групп

следует отметить, что первую дозовую группу составили только пять женщин, а последнюю — 60.

Средняя доза облучения яичников у татарок и башкирок составила $0,07 \pm 0,01$ Гр, у русских $0,05 \pm 0,01$ Гр. Хотя в двух последних группах ($0,1-0,14$ Гр и $> 0,15$ Гр) средняя доза на яичники у русских ($0,30 \pm 0,01$ Гр) была существенно ($p < 0,001$) выше, чем у тюркиток ($0,15 \pm 0,01$ Гр), коэффициенты истощенной рождаемости у тюркиток были выше, чем у русских.

Как отмечалось выше, отселение русских женщин в города могло повлиять на характер дозовой зависимости и привести к уменьшению рождаемости среди женщин с максимальной дозой облучения. Как было показано на рис. 3, у отселенных тюркиток динамика рождаемости имела такой же характер, как у постоянно проживающих на побережье реки Течи женщин.

Добровольно выехавшие из пунктов контакта с ионизирующим излучением (в основном в города) женщины вне зависимости от их этнической принадлежности были равномерно распределены по дозовым группам.

Обсуждение

Анализ показателей рождаемости у женщин 1930—1949 годов рождения, имевших роды в период с 1950 по 1999 годы, показал, что они практически не зависят от изменения факторов демографической структуры.

При хроническом облучении, имевшем место на реке Тече, избранный подход позволяет наиболее обоснованно разграничить эффекты, связанные с влиянием возраста на момент облучения и влиянием меняющихся во времени нерадиационных факторов. При традиционно используемых поперечных исследованиях в одну анализируемую группу неизбежно попадают женщины, родившие детей и облучившиеся в различном возрасте, что не позволяет оценить влияние радиационного фактора в зависимости от возраста на момент облучения и дифференцировано оценить влияние, например, социальных факторов. Какой бы временной срез мы не выбрали для оценки рождаемости методом поперечного исследования, он будет включать только часть родов из общего числа имевших место в когорте облученных женщин, в то время как использование показателя истощенной рождаемости позволяет охватить все случаи рождения детей.

Кроме того, предлагаемый подход с использованием коэффициента суммарной истощенной рождаемости позволяет использовать ретроспективные данные, полученные из различных источников. При этом используемые источники информации должны

отвечать только одному критерию: содержать надежную и полную информацию о всех репродуктивных событиях (беременностях, родах), состоявшихся к определенному возрасту женщины. Также при использовании предложенного подхода снимается противоречие, возникающее в результате отсутствия естественной восполняемости усеченной по возрасту, облученной в определенный момент времени популяции, что в значительной степени облегчает подбор контроля для облученной когорты.

Таким образом, для оценки возможности влияния на процессы воспроизводства хронического облучения это наиболее приемлемый из известных на сегодняшний день в демографии подходов.

Отмеченные в работе межэтнические различия в коэффициентах рождаемости могут быть связаны с тем, что рождаемость у татарок и башкирок ближе к естественной, чем рождаемость у русских женщин. Они реже использовали средства контрацепции, были в меньшей степени склонны к абортам по социальным показаниям. Выявленная на небольшой по численности выборке облученных женщин татарской и башкирской национальности дозовая зависимость показателя истощенной рождаемости воспринимается авторами статьи с большой осторожностью. Эффект повышения рождаемости у тюркиток, облученных в диапазоне доз $0,01-0,41$ Гр на яичники, предположительно может быть связан со стимуляцией процессов овуляции. Однако данные литературы по изучаемому вопросу немногочисленны [17,18]. Более того, литературных источников, напрямую указывающих на стимулирующее влияние ионизирующего излучения на рождаемость, не найдено.

Выводы

Отмечены выраженные различия в показателях истощенной рождаемости у облученных женщин (диапазон доз на яичники $0,01-0,63$ Гр), представляющих две этнические группы: русские — $2,14$ и тюркитки — $3,28$ ($p < 0,001$).

Показатели истощенной рождаемости постепенно снижаются при снижении возраста матери на начало облучения, а межнациональные различия сглаживаются.

Максимальные показатели истощенной рождаемости ($3,78$ у тюркиток и $2,56$ у русских) отмечены в группе женщин, постоянно проживающих в населенных пунктах на реке Тече, минимальные ($2,47$ у тюркиток и $1,92$ у русских) — в группе женщин, добровольно выехавших на новое место жительства в период, предшествующий деторождению ($p < 0,001$).

У обследованных женщин не было выявлено зависимости рождаемости от дозы облучения яичников в диапазоне $0,01-0,63$ Гр.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Генофонд и геногеография народонаселения. Т. 1. Генофонд населения России и сопредельных стран. Под ред. *Ю.Г. Рычкова*. — СПб., 2000, 611 с.
2. Наследственные болезни в популяциях человека. Под ред. *Е.К. Гинтера*. — М.: Медицина, 2002, 303 с.
3. *Jorde L.B.* The genetic structure of subdivided human populations. // In: Current Developments in Anthropological Genetics. Vol. 1. Theory and methods. — N.Y.-L.: Plenum Press, 1980, 144 pp.
4. *Лягинская А.М.* Радиационная медицина. Том 1. Под ред. *Л.А. Ильина*. — М.: ИздАТ, 2004, С. 352–369.
5. *Златорунская Н.Б., Чусова В.Н.* Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин, работающих в производстве урана. // Бюлл. радиац. медицины. 1978, № 1, С. 24–26.
6. *Shigematsu I. et al.* Effect of A-Bomb Radiation on the Human Body. — Tokio, 1995, P. 209–217.
7. *Румянцева Г.М.* Выявление и диагностика психической дезадаптации у населения, подверженного повышенным уровням радиационного воздействия. Пособие для врачей. — М.: ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, 2006, 32 с.
8. *Гуськова А.К.* // В сб.: «Современные вопросы психиатрии». — Челябинск, 2004, С. 27–38.
9. *Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б.* Эмоциональный стресс и проблемы радиационной медицины. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2002, **42**, № 1, С. 5–11.
10. *Henry A.* Some data on natural fertility. // Eugenics Quarterly, 1961, **8**, No. 2, P. 81–91.
11. *Bongaarts I., Potter R.G.* An analysis of the proximate determinants. // Fertility, Biology and Behavior, 1983, P. 78–79.
12. *Медков В.М.* Демография. Учебное пособие. — Ростов-на-Дону: «Феникс», 2002, 448 с.
13. *Сауров М.М., Гнеушева Г.И., Косенко М.М.* Демографические исследования в радиационной гигиене. — М., 1987, 226 с.
14. *Косенко М.М. и соавт.* Состояние потомства населения, подвергшегося облучению вследствие сбросов радиоактивных отходов в реку Теча на Южном Урале. // Мед. радиол., 1992, **37**, № 1, С. 51–53.
15. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999, 459 с.
16. *Akleyev A.V., Lyubchansky E.R.* The science of the total environmental and medical effects of nuclear weapon production in the Southern Urals. // Sci. Total Environ., 1994, No. 142, P. 1–8.
17. *Нефедов И.Ю.* Закономерности реализации лучевых эффектов в онтогенезе потомства первого поколения крыс линии Вистар после облучения половых клеток обоих родителей на различных стадиях гаметогенеза. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1995, **35**, № 3, С. 381–387.
18. *Шахдинарова Л.В., Палыга Г.Ф.* Отдаленные последствия облучения яичников крыс в процессе эмбрионального развития. // Радиобиология, 1989, **29**, № 2, С. 175–178.

Поступила: 03.02.2011

Принята к печати: 28.03.2011

Н.Е. Кудряшова, Ш.Н. Даниелян, О.Г. Синякова, О.А. Чернышева
ОСТЕОСЦИНТИГРАФИЯ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ
ОСТЕОМИЕЛИТЕ КОСТЕЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**N.E. Kudryashova, Sh.N. Danielyan, O.G. Sinyakova, O.A. Chernyshova**
Osteoscintigraphy in Post-traumatic Pyogenic Osteomyelitis of the Chest
Bones

РЕФЕРАТ

Цель: Определить значение остеосцинтиграфии в диагностике посттравматического остеомиелита костей грудной клетки в ранний период и отдаленные сроки после травмы.

Материал и методы: Сцинтиграфия выполнена 31 пострадавшему с подозрением на гнойный остеомиелит (впоследствии подтвержденный гистологически у всех больных) после проникающих ранений (25 человек) и закрытой травмы груди (6 человек). 18 пациентам (группа I) сцинтиграфия была выполнена неоднократно в ранние сроки после травмы, 13 (группа II) — однократно, в срок более года после травмы. При сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирфотехом определяли показатель относительного накопления (ПОН) РФП — отношение включения РФП (по количеству импульсов на ячейку матрицы зоны интереса) в очаге поражения к включению РФП в противоположной анатомической области.

Результаты: Вследствие трудностей интерпретации результатов однократной сцинтиграфии на фоне переломов или ранений ребер, грудины, ключиц и позвонков, в группе I потребовались повторные исследования через 7–14 дней. При этом у всех пациентов выявлена тенденция к увеличению ПОН, что позволило предположить наличие остеомиелита. У 12 из 13 больных группы II очаги повышенного накопления РФП, позволившие диагностировать остеомиелит, были выявлены уже при первичной сцинтиграфии.

Выводы: 1. В ранний посттравматический период для подтверждения диагноза «остеомиелит» при повреждении костного каркаса груди диагностическая эффективность сцинтиграфии повышается при проведении повторных исследований через 7–14 дней.

2. В отдаленные сроки после травмы (более года) для подтверждения диагноза «остеомиелит» достаточно однократного проведения остеосцинтиграфии.

Ключевые слова: остеосцинтиграфия, травма, гнойный остеомиелит

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the osteoscintigraphy as a tool for the detection of the pyogenic osteomyelitis of the chest bones both in the early and in the late posttraumatic period.

Material and methods: The osteoscintigraphy was performed in 31 patients with the suspected (and late histological verified) pyogenic osteomyelitis after the chest penetrating wounds (25 pts) and closed chest injuries (6 pts). In 18 patients (the 1st group), the scintigraphy was performed at the early post-traumatic period, on repeated occasions, and in 13 (the 2nd group) — once, after 12 months and more after the injury. ^{99m}Tc -Pyrophosphate was used and the index of the comparative accumulation (ICA) was calculated using the ratio of the impulses count by the pixel matrix in the region of interest and in the contralateral region.

Results: Due to the difficulties of the images interpretation in patient with acute bones fractures in 1st group, the re-examinations in 7–14 days were needed; in all patients, the ICA increasing was obtained and pyogenic osteomyelitis was diagnosed. In 12 patients of the 2nd group, the local uptake of the radiotracer typical for the pyogenic osteomyelitis diagnosis was revealed at the first examination.

Conclusion: 1. In the early posttraumatic period of the pyogenic osteomyelitis, the chest bones verification osteoscintigraphy is more effective in repeated examinations at days 7–14.

2. In the late posttraumatic period (12 months and more) of pyogenic osteomyelitis, the verification of the single osteoscintigraphy is sufficient.

Key words: osteoscintigraphy, trauma, pyogenic osteomyelitis

Введение

Диагностика остеомиелита и оценка распространенности воспалительных изменений в костной ткани — сложная и актуальная проблема хирургии [1–3]. Объективным клиническим признаком посттравматического остеомиелита грудной стенки является нагноение мягких тканей в области повреждения костей, но по этим внешним проявлениям нельзя достоверно судить о распространении костного поражения, что обуславливает необходимость применения специальных методов исследования [4–6].

Остеосцинтиграфию применяют для диагностики остеомиелита вот уже более трех десятилетий, несмотря на то, что в ряде случаев ее результаты на фоне механического повреждения костной ткани не могут быть однозначно интерпретированы [4, 7–10]. Это относительно недорогой, простой и не дающий побочных реакций метод, высокочувствительный к выявлению повреждения костной ткани, основанный на включении меченных ^{99m}Tc фосфатных комплексов в кристаллы гидроксиапатита и незрелого коллагена. Остеосцинтиграфия отражает процессы

оссификации и деструкции костной и мышечной ткани, поэтому ее используют для диагностики переломов, первичных костных опухолей и метастазов, опухолей и некроза мышечной ткани [10–14]. Повышенное включение остеотропных радиофармпрепаратов (РФП) в костную ткань наблюдается и при остеомиелите. В России и за рубежом для диагностики воспаления опорно-двигательного аппарата, в частности остеомиелита, применяют ^{199}Tl -хлорид, ^{67}Ga -цитрат, ^{111}In -цитрин, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО аутолейкоциты, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -нанокolloидом аутолейкоциты, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ антитела к агранулоцитам [4, 7, 15]. В нашей работе мы использовали остеотропный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирфотех.

Цель исследования — определить значение остеосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирфотехом в диагностике посттравматического остеомиелита костей грудной клетки в ранний период и отдаленные сроки после травмы, а также определить возможности метода в оценке эффективности хирургического или консервативного лечения.

Материал и методы

В течение последних десяти лет выполнено 56 радионуклидных исследований, объектами которых были пострадавшие (31 человек) с посттравматическим остеомиелитом костного каркаса груди (мужчины в возрасте от 18 до 72 лет, $M \pm m = 40,2 \pm 12,0$ лет, $= 14,6$, ДИ 95 % (34,55; 45,75 лет)), направленные на сцинтиграфию с подозрением на гнойный остеомиелит после проникающих ранений (25 наблюдений) и закрытой травмы груди (шесть наблюдений). У 19 пострадавших остеомиелит развился после колото-резаных ранений, у шести — после огнестрельных пулевых. Причиной закрытой травмы были, в основном, дорожно-транспортные происшествия. Больные были разделены на две группы в соответствии с задачами исследования. Группу I составили 18 пациентов, которым сцинтиграфия была выполнена, по меньшей мере, дважды, поскольку интерпретация результатов однократного исследования на фоне переломов или ранения ребер, грудины, ключиц и позвонков затруднительна. Пациентам этой группы (в их число вошли и восемь пациентов, обследованных три–шесть раз для оценки эффективности лечения) первое исследование проводили в острый период нагноительного процесса (в сроки от семи до 56 суток с момента травмы). Группу II составили 13 пациентов, которым сцинтиграфия была выполнена лишь однократно, в отдаленные сроки после травмы (более года). Для оценки включения РФП в зону повреждения костной ткани при неосложненном переломе были проанализированы результаты сцинтиграфии десяти больных (группа контроля).

Сцинтиграфию проводили с фосфатным комплексом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирфотех (Россия, «Диамед»), который вводили в кубитальную вену с активностью не менее 500 МБк; эффективная доза облучения составила 4,0 мЗв (0,008 мЗв/МБк). Исследование проводили через три часа после введения РФП, используя гамма-камеры MB-9100 (Венгрия) или двудетекторную ротационную DST-Xli (General Electric, США). Детектор во время статической сцинтиграфии располагали над местом предполагаемого повреждения (поле зрения детектора — вся грудная клетка). Режим записи — 300 с/кадр в передней и задней проекциях или одновременно двумя детекторами и/или в режиме непрерывного движения стола (все тело), если исследование проводили на гамма-камере DST-Xli в горизонтальном положении больного с детекторами, расположенными в непосредственной близости к телу. В симметричных участках костей грудной клетки (пораженном и интактном) выбирали зоны интереса и определяли показатель относительного накопления РФП (ПОН) как отношение включения РФП (по количеству импульсов на ячейку матрицы зоны интереса) в очаге поражения к количеству импульсов на ячейку в соответствующей противоположной анатомической области. ПОН определяли во всех имеющихся участках повреждения костной ткани. При симметричном включении РФП в участки костной ткани ПОН близок к единице (с учетом погрешности измерения).

Всем пострадавшим в различные сроки посттравматического периода также были выполнены рентгенография грудной клетки, спиральная компьютерная томография и микробиологическое исследование патологического отделяемого из гнойных ран грудной стенки и средостения в зоне костной деструкции.

Результаты и обсуждение

Частота развития гнойного остеомиелита при ранениях оказалась значительно выше, чем при закрытой травме (0,34 % против 0,09 % от общего числа пациентов с травмой груди). Раннее развитие нагноения ран грудной стенки и костной деструкции было обусловлено сочетанием нескольких способствующих инфицированию факторов: первичным инфицированием ранящим предметом, инфицированием содержимым желудочно-кишечного тракта при торакоабдоминальных ранениях, а также ревизией плевральных полостей через первично инфицированные раны грудной стенки. Для пострадавших с закрытой травмой груди было характерно развитие остеомиелита в случае позднего обращения за медицинской помощью, при нагноении гематом грудной стенки в области переломов ребер и гематом средостения и

длительном трансторакальном дренировании гнойных очагов, в первую очередь, при эмпиеме плевры.

Сцинтиграфически при остеомиелите после ранений поражение ребер наблюдали в 92 % случаев (23 пациента), грудины — в 36 % (девять пациентов, в том числе в сочетании с остеомиелитом ребер), ключицы — в 4 % и грудных позвонков в 4 % (по одному пациенту). При этом чаще выявляли изолированное гнойное поражение ребер или сочетание остеомиелита ребер и грудины. При закрытой травме чаще наблюдали сочетанное поражение ребер, грудины и грудино-ключичного сочленения (у четырех пациентов, 66,7 %).

Наибольшие трудности в интерпретации результатов остеосцинтиграфии возникли в группе I (18 пациентов, обследованных в ранние сроки после травмы). Эти пациенты при первичном радионуклидном исследовании имели очаговое накопление РФП в поврежденных костях каркаса груди с превышением накопления по сравнению с интактной тканью на 20–90 % (табл. 1). Выявленные при однократном радионуклидном исследовании признаки повреждения костной ткани не позволили с уверенностью диагностировать остеомиелит, т.к. подобные значения ПОН в указанные сроки характерны и для неосложненного течения репаративного процесса в зоне перелома. У десяти больных контрольной группы с неосложненными переломами ребер, ключицы и позвонков максимальное значение ПОН было отмечено на пятые–седьмые сутки (превышение накопления на 100–200 %), через две–три недели показатель снижался (превышение накопления на 30–50 %), а через год приближался к норме (≤ 20 %) (табл. 1).

В связи с этим больным группы I потребовались повторные радионуклидные исследования через 7–14 дней, которые выявили у каждого пациента тенденцию к увеличению показателей накопления РФП. При повторных исследованиях превышение

Таблица 1

Показатели накопления РФП в зоне повреждения костной ткани

Группа больных		ПОН ($M \pm m$)		ДИ 95 %	Превышение % от нормы
Неосложненный перелом ($n = 10$)	5–7 сутки	$2,50 \pm 0,11$	0,34	2,10; 2,90	100–200
	15–21 сутки	$1,42 \pm 0,04$	0,18	1,32; 1,47	30–50
	1 год после травмы	$1,10 \pm 0,03$	0,12	1,04; 1,18	≤ 20
Группа I ($n = 18$)	Первичное исследование	$1,48 \pm 0,07$	0,33	1,22; 1,74	20–90
	Повторное исследование	$1,70 \pm 0,08$	0,34	1,43; 1,97	30–110
Группа II ($n = 13$)		$2,42 \pm 0,21$	0,75	1,97; 2,86	40–240

накопления РФП по сравнению с интактной тканью составило 30–110 % (табл. 1), и у каждого пациента показатель увеличился не менее чем на 10–20 % по сравнению с первым исследованием, что не типично для течения неосложненного перелома (рис. 1), когда ПОН после пятых–седьмых суток уменьшался. Тенденция к увеличению ПОН при повторном исследовании ($p > 0,05$ из-за малого количества больных) позволила предположить наличие остеомиелита костей грудной клетки, что было в дальнейшем подтверждено при хирургическом вмешательстве и результатами гистологического исследования у всех больных группы I (рис. 2).

В группе II (13 пациентов) с клиническими признаками воспаления грудной стенки (боль, инфильтрация мягких тканей, свищи грудной стенки, повышение температуры тела) сцинтиграфия была выполнена через год и более после травмы. Остеомиелит грудины и ребер диагностирован у 12 пациентов с выявленными очагами повышенного накопления РФП с превышением включения на 40–240 % по сравнению с интактной костной тканью (табл. 1).

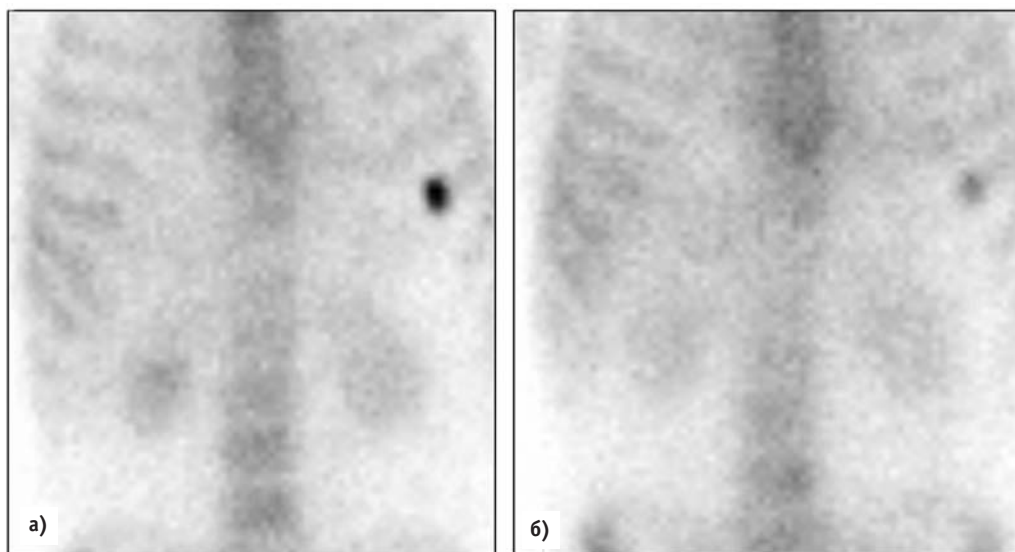


Рис. 1. Изменение накопления РФП в динамике при неосложненном переломе ребра:
а) 7 сутки, ПОН = 2,0;
б) 15 сутки, ПОН = 1,3



Рис. 2. Нарастание накопления РФП в динамике при посттравматическом остеомиелите грудины и ключицы:
а) 10 суток, ПОН = 1,5;
б) 20 суток, ПОН = 1,8

Следует отметить, что переломы ребер и грудины через год после травмы могут при скинтиграфии проявиться в виде очагов повышенного включения РФП, но при неосложненном репаративном процессе ПОН не превышал 1,2 (повышение включения на 20 % по сравнению с интактным участком кости), а чаще всего повышенного накопления в области перелома не наблюдали. Выявленные при скинтиграфии очаги повышенного накопления РФП в костном каркасе груди с высоким ПОН позволили диагностировать остеомиелит, что в дальнейшем было подтверждено при хирургическом вмешательстве

(рис. 3). Определение распространенности воспаления костей также входило в задачи остеосцинтиграфии, и в ряде случаев (в нашем исследовании у пяти пациентов) радионуклидное исследование выявило участки поражения костной ткани дополнительно к обнаруженным при компьютерной томографии. Всего в нашем исследовании при компьютерной томографии остеомиелит диагностирован у 15 из 31 пострадавшего (48,4 %), а при рентгенологическом исследовании — у пяти (16,1 %), что только подчеркивает высокую чувствительность скинтиграфии.



Рис. 3. Интенсивное накопление РФП при посттравматическом остеомиелите через год после травмы: а) в области грудино-ключичного сочленения, рукоятки грудины и первого ребра слева, ПОН = 2,5;
б) в области тела Th 8 позвонка, ПОН = 3,2

Ложноотрицательный результат скintiграфии имел место только в одном наблюдении хронического остеомиелита ребер через 13 месяцев после левостороннего колото-резаного торакоабдоминального ранения. При скintiграфии были выявлены слабоинтенсивные очаги в ребрах (с ПОН 1,1–1,2), а на операции обнаружены признаки остеомиелита седьмого–девятого ребер слева на фоне множественных лигатурных свищей и ограниченной гнойной полости в плевре, что потребовало резекции ребер. Диагноз остеомиелита ребер был подтвержден гистологически. Возможно, слабоинтенсивное накопление РФП в ребрах было связано с экранированием их гнойной полостью в плевре.

Следует отметить, что у ряда больных, не вошедших в данное исследование, с нагноением грудной стенки после ранений или закрытой травмы, направленных на скintiграфию с подозрением на остеомиелит, признаков деструкции костной ткани не было выявлено. Отсутствие остеомиелита у этих больных подтверждено дальнейшим клиническим наблюдением.

В острый период остеомиелита местное лечение заключалось в дренировании мягких тканей в зоне нагноения и костной деструкции, удалении нежизнеспособных тканей и инородных тел, промывании гнойных полостей с аспирацией. Комплексное лечение остеомиелита, помимо антибиотикотерапии, включало также санацию других очагов гнойного воспаления и коррекцию показателей гомеостаза. Неэффективность консервативной терапии у пострадавших с остеомиелитом после ранений явилась

показанием к хирургическому вмешательству. Им выполняли резекцию ребер, ключицы, грудины и т.д. Резекционные вмешательства дополнялись одномоментной пластикой дефектов грудной стенки лоскутом большой грудной мышцы, широчайшей мышцы спины, пряжей большого сальника.

Восемь больных с остеомиелитом костного каркаса груди на фоне комплексного лечения были обследованы радионуклидным методом многократно (три–шесть раз). У семи пострадавших с остеомиелитом после ранений отмечено стихание воспалительного процесса и постепенное заживление гнойных ран грудной стенки без рецидива. У них при первых радиодиагностических исследованиях в очаге воспаления отмечали превышение накопления РФП на 70–250 %. При исследованиях в динамике в различные сроки на фоне лечения у этих семи больных отмечено достоверное снижение ПОН ($p < 0,05$), свидетельствующее о высокой эффективности лечения (табл. 2). ПОН в динамике снизился у каждого больного более чем на 12,5 % (рис. 4). Только у одного больного с колото-резанным ранением груди и

Таблица 2

Изменение показателей накопления РФП при посттравматическом остеомиелите на фоне лечения

Группа больных, обследованных в динамике ($n = 8$)	ПОН ($M \pm m$)		ДИ 95 %	Превышение в % от нормы
Исходное накопление РФП	$2,53 \pm 0,28$	0,81	1,93; 3,13	70–350
Результат лечения	$1,73 \pm 0,24$	0,68	1,23; 2,23	≤ 180

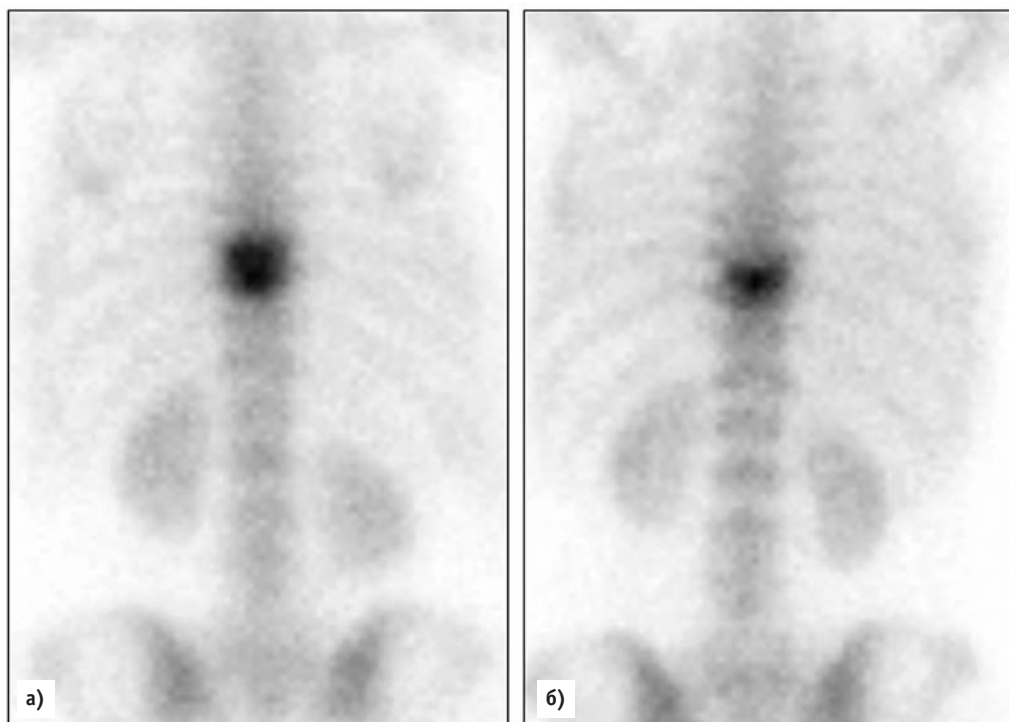


Рис. 4. Уменьшение накопления РФП на фоне лечения при остеомиелите грудных позвонков:
а) 20 суток, ПОН = 2,8;
б) 45 суток, ПОН = 1,6

ушиванием раны сердца, осложнившимся перикардиоторакальным свищом, в динамике наблюдалось усугубление воспалительных изменений ребер и грудины (ПОН увеличился с 1,8 до 2,3 и оставался стабильно высоким в течение года).

Средняя продолжительность лечения пострадавших при остеомиелите с острым течением гнойного процесса составила 71,2 дня после ранений и 51,7 — после закрытой травмы. У пациентов с хроническим остеомиелитом, перенесших резекционные вмешательства на костях грудной стенки, длительность лечения, в среднем, достигала 118 и 148,5 дней соответственно.

Выводы

1. Радионуклидный метод обладает высокой чувствительностью в определении распространенности воспаления костной ткани и, благодаря возможности количественной оценки, особенно результативен при изучении эффективности хирургического и консервативного лечения.

2. В ранний посттравматический период для подтверждения диагноза «остеомиелит» при повреждении ребер, грудины, ключицы и грудных позвонков диагностическая эффективность сцинтиграфии повышается при проведении, как минимум, двух радионуклидных исследований с ^{99m}Tc-пирфотехом с интервалом 7–14 дней. При остеомиелите имеет место тенденция к увеличению накопления РФП в участках воспаления и костной деструкции не менее чем на 10–20 %.

3. В отдаленные сроки после травмы (более года) для подтверждения диагноза «остеомиелит» достаточно однократного проведения остеосцинтиграфии. При сцинтиграфии очаг воспаления и костной деструкции характеризуется повышенным по сравнению с интактным участком костной ткани (не менее чем на 40 %) включением РФП (в нашем исследовании — в среднем на 140 %).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневецкий А.А., Головтеев В.В., Перепечин В.И. Хирургическое лечение хронического остеомиелита грудины и ребер. // Хирургия, 1999, № 9, С. 55–57.
2. Грубник В.В., Шипулин П.П., Прохода С.А. и соавт. Хирургическое лечение гнойного хондрита и остеомиелита ребер и грудины. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 1997, № 4, С. 39–43.
3. Edelman D.A., Losanoff J.E., Richman B.W., Jones J.W. Sternal osteomyelitis after minor trauma. // South. Med.J., 2009, **102**, No. 9, P. 982–984.
4. Килина О.Ю. Радионуклидная диагностика воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата: — М.: Автореферат дисс. докт. мед. наук, 2009, 34 с.
5. Лучевая диагностика. Том I. Под ред. Г.Е. Труфанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 448 с.
6. Rehring T.F., Winter C.B., Chambers J.A. et al. Osteomyelitis and mediastinitis complicating blunt sternal fracture. // J. Trauma, 1999, **47**, No. 3, P. 594–596.
7. Завадовская В.Д., Килина О.Ю., Синилкин И.Г., Шульга О.С. Сцинтиграфическая диагностика остеомиелита. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, **49**, № 1, С.63–70.
8. Проскурина Г.Б. Особенности визуализации при остеосцинтиграфии с моно- и дифосфонатами. // В сб. науч. тр. Невского радиологического форума «Из будущего в настоящее». — СПб.: 2003, 367 с.
9. Greenspan A., Stadaluk R.C. A musculoskeletal radiologist view of nuclear medicine. // Semin. Nucl. Med., 1997, **27**, P. 372–385.
10. Vande Streek P.R., Carretta R.F., Weiland F.L. Nuclear medicine approaches to musculoskeletal disease: current status. // Radiol. Clin. North. Amer., 1994, **32**, P. 227–235.
11. Поцыбина В.В., Касаткин Ю.Н. Остеосцинтиграфия (клиническое применение). Учебное пособие. — М.: РМАПО, 2002, 75 с.
12. Lim S.T., Sohn M.H. Unusual pattern of extraskelatal Tc-99m MDP uptake in traumatic crushing muscle injury. // Clin. Nucl. Med., 2001, **26**, No. 10, P. 856–857.
13. Murphy D., Murphy D., Eisenhauer M. The utility of a bone scan in the diagnosis of clinical scaphoid fracture. // J. Emerg. Med., 1994, **12**, P. 709–712.
14. Peh W.C., Khong P.L., Ho W.Y. Insufficiency fractures of the sacrum and os pubis. // Brit. J. Hosp. Med., 1995, **54**, P. 15–19.
15. Rothenburg T., Schaffstein J., Ludwig J. et al. Imaging osteomyelitis with Tc-99m-labeled antigranulocyte antibody fab' fragments. // Clin. Nucl. Med., 2003, **28**, No. 8, P. 643–647.

Поступила: 28.12.2010

Принята к печати: 24.02.2011

М.В. Васин**ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ФАКТОРА НЕРАВНОМЕРНОСТИ ПОГЛОЩЕНИЯ ЭНЕРГИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ****M.V. Vasin****Potential Role of Factor of Heterogeneity of Absorption of Ionizing Radiation Energy in a Body for Realization of the Action of Radiation-Protective Drugs**

СОДЕРЖАНИЕ

Рассмотрено влияние экранирования отдельных частей тела как пример выраженной неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения в организме на реализацию противолучевых свойств радиопротекторов. Прослежена история открытия эффекта синергизма и потенцирования при комбинированном применении экранов различной локализации и радиопротекторов. Рассмотрена одна из гипотез, объясняющих данный эффект. Проанализированы современные данные о механизме миграции стволовых клеток, в том числе при действии радиации, значение данных процессов для пострадиационного восстановления кроветворения и влияние на них локального экранирования радиочувствительных тканей. Представлены примеры экспериментального изучения эффективности комбинированной защиты. Обсуждается терапевтический эффект применения противолучевых средств непосредственно после облучения и возможности фармакологической стимуляции системы кроветворения, в том числе процессов миграции стволовых клеток. Изучена роль данных эффектов в реализации противолучевого и терапевтического действия широкой группы противолучевых препаратов, имеющих различные пути фармакологической реализации.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, неравномерность поглощения энергии, локальное экранирование, радиопротекторы, индралин, сверхсмертельные дозы радиации, миграция стволовых клеток

CONTENTS

The purpose of the review is the sweeping generalization of data on efficiency of shielding covering parts of the body as an example of the expressed heterogeneity of energy absorption of ionizing radiation in the body and its influence in realization of radiation-protective properties of radioprotectors. The historical steps of discovery of effect of a synergy and potentiation at combined usage of shielding for various parts of the body and radioprotectors are displayed. One of the possible hypotheses explained the effect is considered. Recent data on mechanism of stem cells migration, including that under irradiation, the significance of these processes for post-radiation recovery of hematopoiesis and influence of local shielding of radiosensitive tissues are analyzed. The experimental data on efficiency of combined protection in dog experiments are discussed. Studies of therapeutic effect of radiation-protective agents used after the exposure as well as the analysis of a possible pharmacological stimulation of the hemopoietic system including processes of stem cells migration are of special attention. The possible importance of these effects in realization of radiation protective and therapeutic action of radiation-protective drugs with various mechanisms of pharmacological action is considered.

Key words: ionizing radiation, *heterogeneity* of energy absorption, local shielding, *radioprotectors*, *Indralin*, superlethal dose of radiation, stem cell migration

Введение

Распределение поглощенной энергии ионизирующего излучения в теле животных и человека характеризуется выраженной неравномерностью, которая увеличивается при увеличении массы организма [1]. При γ -облучении от источника ^{60}Co или ^{137}Cs максимальное поглощение энергии радиации имеет место на глубине ~ 10 мм от поверхности тела. При увеличении энергии ионизирующего излучения пик его поглощения смещается на большую глубину [2,3]. Лабораторные мыши являются идеальным объектом для обеспечения относительно равномерного действия γ -излучения в теле животного. На мышах осуществляются скрининговые исследования дей-

ствия потенциальных противолучевых соединений. Именно в эксперименте на мышах Z.M.Vacq 60 лет тому назад открыл радиозащитное действие первого радиопротектора цистамина [4].

Однако при изучении действия радиопротекторов на крупных животных (собаки, обезьяны) уже имеет место выраженная неравномерность поглощения энергии ионизирующего излучения в организме. При оценке действия кратковременного общего облучения на человека в смертельных и сверхсмертельных дозах при аварийных ситуациях фактор неравномерности еще более возрастает, прежде всего, вследствие большой массы тела. При экстраполяции эффективности радиопротекторов, установленной в опытах на животных и в условиях острого воздей-

ствия радиации в смертельных дозах на человека, — а такая экстаполяция требуется при терапевтическом применении облучения — необходимо учитывать фактор неравномерности поглощения ионизирующего излучения, в том числе в радиочувствительных тканях, поскольку он может существенно влиять на эффективность противолучевых лекарственных средств.

Локальное экранирование, абскопальный эффект и миграция стволовых клеток

Исследования влияния неравномерности облучения тела животного на течение острой лучевой болезни проводились чаще всего путем частичного экранирования отдельных частей тела. К первым работам в этом направлении относятся исследования L.O. Jacobson et al. [5], которые установили защитный эффект экранирования селезенки, работа A. Edelmann [6], показавшая роль экранирования надпочечников, и работы J. Maisin et al. [7–9], установившие важность экранирования области печени для повышения радиорезистентности организма. В дальнейшем было показано влияние частичного экранирования небольших участков костного мозга на течение острой лучевой болезни в опытах как на мелких, так и на крупных животных (собаках) [10–18]. Значительный защитный эффект был обнаружен при частичном экранировании кишечника, в том числе при γ -, γ -нейтронном и протонном облучении высоких энергий [19–24].

Первые наблюдения абскопального (дистанционного) эффекта с экранированием кишечника при общем облучении крыс в дозе 7 Гр были представлены М.И. Янушевской [25]. Он заключался в ускорении элиминации хромосомных аберраций в костном мозге и в более быстром за счет этого восстановлении кроветворной ткани. Этот эффект был подтвержден в опытах на мышах при общем облучении в дозе 10 Гр с экранированием области живота: наблюдалось увеличение кроветворных стволовых клеток (КСК) в костном мозге в ранние сроки после облучения [26]. Кроме того, абскопальный эффект при экранировании живота имеет место также при дозах общего облучения, не вызывающих клинических проявлений лучевого поражения кишечника, что было установлено в опытах на морских свинках при дозе 1 Гр и крысах при дозе 2 Гр [27]. Проявление абскопального эффекта на костном мозге при экранировании области живота, начиная с двух–трех суток после общего облучения, было подтверждено при патоморфологическом исследовании [28]. Абскопальный эффект был также обнаружен при экранировании небольших участков костного мозга при

общем облучении животных, что выражалось в более быстром заживлении кожной раны [29] или увеличении эндогенных колоний в селезенке [30]. H. Croizat et al. [30] впервые высказали предположение, что абскопальный эффект связан с миграцией кроветворных стволовых клеток (КСК). Способность к миграции по кровеносному руслу является одним из важнейших отличительных свойств КСК, на котором основан разработанный J. Till и E. McCulloch [31] количественный метод обнаружения их по росту экзогенных колоний в селезенке облученных мышей после трансплантации донорского костного мозга. В дальнейшем исследователи объяснили причины такого роста [32].

В работах Г.С. Стрелина и соавт. [33, 34] впервые были представлены убедительные доказательства того, что при физическом экранировании небольших участков тела, в которые проецируется зона кроветворения, в условиях общего облучения животных в абсолютно смертельной дозе из данного места происходит расселение КСК по всему организму, что увеличивает вероятность выживания животных после тяжелого лучевого поражения. Последующее облучение экранированного участка костного мозга в дозе 20 Гр в различные сроки после общего облучения собак позволило выявить время, близкое к одной неделе, необходимое для завершения реализации отмеченного эффекта [34].

W. Nothdurft et al. [35, 36] также обнаружили, что в условиях облучения верхней половины тела собак в дозе 11,7 Гр, приводящей к гибели 70 % костного мозга животных, в необлученной части тела животного происходит активация кроветворной системы, проявляющаяся в ускорении пролиферации и дифференциации гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников (КСПК). Через неделю они появляются в облученном сегменте кроветворной ткани, что объясняется автором как следствие расселения стволовых клеток из необлученной в облученную часть тела животного. Обнаруженное в крови увеличение количества гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников являлось отражением повышенной секреции Г-КСФ в этих условиях [37].

Важным вкладом в понимании механизмов миграции стволовых клеток при повреждении тканей организма являются работы E.D. Werts et al. [38], которые обнаружили, что для миграции КСК необходима предварительная мобилизация мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обеспечивающих функционирование ниши в пораженных радиацией участках кроветворения для развития кроветворных колоний.

С этой точки зрения, заслуживают внимания исследования Б.Л. Разговорова и соавт. [21–24] по выявлению наиболее значимых участков тела для частичного экранирования в условиях общего облучения крыс и собак.

Выявлено, что наибольшим защитным эффектом обладает экранирование верхней половины или трети живота, при котором фактор усиления дозы (ФУД) достигает величины 2,4. Предложена математическая модель, описывающая эффективность локальной защиты области живота в зависимости от ширины экрана и дозы облучения за экраном [39].

Важно учитывать, что экранирование данной области частично снижает лучевую нагрузку на печень, селезенку, надпочечники, треть кишечника и при этом прикрывает только небольшую часть активного костного мозга, расположенного в трех–четырех позвонках и отчасти в нижних ребрах. К тому же, кроме кроветворной, здесь расположены ткани, составляющие немалую часть ретикуло-эндотелиальной системы организма (печень, селезенка). Можно предположить, что снижение лучевой нагрузки на данные ткани до сублетальных доз при сверхсмертельных дозах общего облучения создает очаг, важный для репарационного функционирования стромальной ткани.

Кроме того, снижение лучевой нагрузки на надпочечники может предотвратить чрезмерную их активацию в период первичной реакции на облучение, подавляющую миграционные процессы стволовых клеток (СК) [40–45]. Экранирование части кишечника, помимо снижения в дальнейшем тяжести кишечного синдрома, также снижает проявление первичной реакции на облучение [46], что позволяет снизить действие факторов, лимитирующих миграционные клеточные процессы в первые сутки после общего облучения организма. При уровнях облучения, вызывающих проявление кишечного синдрома, частичное экранирование области живота его практически устраняет, тем самым облегчая течение острой лучевой болезни и увеличивая выживаемость подопытных животных при смертельных дозах облучения [21, 22].

За последние десять лет были проведены интенсивные и яркие исследования биохимического и клеточного механизма миграции КСК из костного мозга в кровь и обратно из кровотока в ниши для продолжения кроветворения, но уже на новом месте [47]. Многие вопросы еще не ясны, тем не менее, ниже представлены некоторые общие черты данного процесса. Во-первых, структурная микроединица костного мозга, где анатомически находятся и воспроизводятся КСК, представляет собой нишу, состоящую из стромальных клеток и капиллярного эндотелия

синусоидального пространства и обеспечивающую длительную пролиферацию КСК, в том числе коммитированных на миелопоэз и тромбоцитопоэз, регулируя тем самым необходимый уровень гемопоэза продукцией цитокинов: Г-КСФ, Kit-лиганта, IL-6, Flk-2 лиганта, лейкоз-тормозящего фактора и других [47–49]. Ниша также действует как барьер, регулирующий трафик и хоминг КСК. Критическую роль в удерживании и сохранении КСК в нише играет хемокин SDF-1 с его рецептором CXCR4, экспрессируемым эндотелиальными и различными стромальными клетками в костном мозге, селезенке и других органах, но не гемопоэтическими клетками. Уровень концентрации SDF-1 и экспрессии рецепторов CXCR4 определяет пролиферацию гематопоэтических и стромальных предшественников в нише костного мозга [50, 51].

Г-КСФ не только повышает продукцию коммитированных на миелопоэз клеток, но и является основным фактором мобилизации КСПК из костного мозга [47]. Г-КСФ косвенно подавляет экспрессию рецептора CXCR4 в миелоидных клетках, снижая их ответ на SDF-1, а также экспрессию SDF-1 mRNA на остеобластах и усиливая таким образом мобилизацию КСК [52, 53]. Реализация мобилизационного потенциала Г-КСФ происходит во взаимодействии с комплексом факторов, значение которых изучается в последнее время. К ним относится адренергическая стимуляция, способная усиливать мобилизацию КСК через G-протеин-сцепленные рецепторы [54–56]. Норадреналин через NF-каппаВ повышает функциональную активность остеокластов, которые расщепляют SDF-1 на остеобластах, тем самым устраняя ограничения на выход КСК из костного мозга [57].

Чтобы проникнуть в костный мозг, циркулирующие в крови стимулированные Г-КСФ КСК и МСК вступают во взаимодействие с адгезивными молекулами селектинами Е и Р, расположенными на поверхности эндотелия костномозговых капилляров. Проникновение через базальную мембрану сосудов СК осуществляют при взаимодействии интегрина VLA-4 и VLA-5 с рецептором фибронектином. После проникновения в костный мозг КСК связываются с SDF-1 и, приобретая хемотаксическую миграцию, достигают ниши в костном мозге [51].

В целом, процесс миграции СК осуществляется за счет градиента по хемотаксическому фактору SDF-1 из места мобилизации СК, где под действием факторов мобилизации осуществляется подавление оси SDF-1/CXCR4, в места пораженных тканей, где происходит активация продукции SDF-1 и интенсивно осуществляется хоминг СК.

Облучение повышает активность факторов мобилизации КСК, прежде всего, Г-КСФ [58]. Большую роль в данных процессах имеет активация под действием радиации ретикулоэндотелиальной ткани [59, 60]. М.Н. Gaugler et al. [61] обнаружили, что облучение эндотелиальных клеток костного мозга в дозе 10 Гр приводит к усилению миграции гематопоэтических клеток (CD34+, CFU-GM и BFU-E клеток) при участии молекулы (PECAM)-1. Экспрессия генов этих клеток повышалась на эндотелиальных клетках после облучения. Летальное облучение реципиентов является фактором, усиливающим миграцию КСК после трансплантации. Физиологическое значение миграции КСК может быть связано с тем, что они возмещают поражения кроветворной системы (вследствие действия радиации) путем репопуляции опустошенных ниш кроветворной ткани, способствуя более быстрому восстановлению функционирования всей системы [62, 63].

Исследования S.François et al. [64] свидетельствуют, что именно благодаря общему облучению в нелетальной дозе 3,5 Гр становится возможным или резко усиливается хоминг внутривенно введенных мышам человеческих МСК в ряд тканей организма, в том числе и в костный мозг. Он усиливается при дополнительном облучении области живота в суммарной дозе до 8 Гр в ткани печени, селезенки и кишечника. Этим можно объяснить положительное влияние предварительного общего облучения мышей на последующее заживление местного лучевого поражения кожи или диабетической раны [65, 66]. МСК способствуют экспансии и снижают апоптоз облученных КСК [48]. Трансплантация облученных CD34+ вместе с МСК облученным обезьянам усиливала терапевтический эффект [67].

Анализ вышеупомянутых работ дает основание считать, что снижение лучевой нагрузки путем экранирования отдельных частей тела при общем облучении позволяет сохранить за экраном некоторую часть неповрежденных СК, которые под действием факторов стимуляции кроветворения, инициированных облучением, создают очаги эндогенного размножения и в дальнейшем расселения СК по всему организму, прежде всего, за счет миграции МСК, ускоряющей репаративные процессы поврежденных радиацией тканей.

Эффект синергизма и потенцирования при сочетанном применении локального экранирования и радиопротекторов

Устоявшаяся к настоящему времени классификация фармакологических противолучевых средств отражает историю поиска радиопротекторов среди раз-

личных химических соединений и формирования теоретических представлений о механизме их противолучевого действия. К противолучевым препаратам могут быть отнесены:

- (1) радиопротекторы, действующие на физико-химическом и биохимическом уровне клеток;
- (2) противолучевые средства, способствующих ускорению пострadiационного восстановления миелопоэза путем изменения функционального состояния иммунной системы организма;
- (3) средства биологической защиты, повышающие резистентность организма к облучению и к другим неблагоприятным факторам среды за счет адаптивных сдвигов, сопровождающихся повышением антиоксидантных свойств организма;
- (4) лекарственные препараты, препятствующие инкорпорации аварийных радионуклидов;
- (5) средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение [68].

Механизм действия радиопротекторов заключается либо в снижении фармакологическим путем содержания кислорода в клетке (индралин, серотонин, мексамин), либо в прямом участии тиольных групп молекул серосодержащих радиопротекторов в конкурентных реакциях с кислородом за продукты радиолитического распада жизненно важных макромолекул клетки, что возможно благодаря их способности затруднять радиационное и химическое поражение ДНК, модифицируя ее четвертичную структуру с ограничением доступа к наиболее чувствительным участкам нити ДНК [69, 70].

К первым работам по применению радиопротектора (цистамина) с экранированием радиочувствительных тканей относятся исследования L.O. Jacobson [71] (экранирование селезенки) и J. Maisin et al. [72] (экранирование печени). Первые всесторонние исследования эффективности радиопротекторов при экранировании различных участков тела животных были проведены П.П. Саксоновым и соавт. [73, 74].

В опытах на крысах при сверхсмертельной дозе 10 Гр общего γ -облучения частичное экранирование области живота шириной в 2 см выше пупочной линии снижало дозу за экраном до 4 Гр, что обеспечивало выживаемость 30 % животных, а применение цистамина или мексамина в небольших и неэффективных в данных условиях дозах приводило к резкому возрастанию противолучевого эффекта комбинированной защиты: выживало до 77–80 % животных [73]. Эффективность комбинированной защиты была неоднократно подтверждена, в том числе при испытании радиопротектора экстренного действия индралина [42, 75–78].

Наибольший интерес представляют опыты по оценке эффекта комбинированной защиты на круп-

ных животных (собаках), где имеет место более выраженная гетерогенность поглощения энергии ионизирующих излучений по сравнению с опытами на мелких лабораторных животных.

Частичное экранирование области живота с шириной экрана 8 см выше пупочной линии и головы собак с ослаблением дозы за экраном в три раза при сверхсмертельных дозах γ -облучения (10–12 Гр), превышающих в два–три раза абсолютно смертельную дозу для данного вида животных, в сочетании с профилактическим применением радиопротектора индралина приводило к потенцированию противолучевого действия защитных средств, что обеспечивало сохранение жизни 60–75 % животных, тогда как при изолированном применении экрана или радиопротектора, а также в контрольной группе смертность достигала 100 % [79].

Примечательно, что экранированные ткани собак, в том числе радиочувствительные (костный мозг, селезенка, кишечник), получили дозу не более 4,0 Гр, при которой индралин может оказывать достаточно выраженную противолучевую активность. Так или иначе, экранированная часть живота и голова животного, составляющие в сумме не более 25 % массы тела, позволяет сохранить необходимое для репопуляции количество СК при практически полной их гибели в экранированной группе без радиопротектора.

Впервые эффект радиопротекторов на КСК *in vivo*, выразившийся в изменении экзогенных КОЕс, был получен J.F. Duplan et al. [80] и W.W. Smith et al. [81]. Способность снижать тяжесть лучевого поражения стволовых клеток, изменяя уровень экзогенных и эндогенных КОЕс, была подтверждена для многих известных противолучевых средств (цистамин, амифостин, индралин, мексаметин) [82–86]. Индралин в опытах на собаках обладал противолучевой активностью кроветворной ткани с ФУД = 2 [86].

Эффект потенцирования при комбинированной защите был также подтвержден в случае экранирования части костного мозга собак и применения индралина при облучении протонами высоких энергий (~ 240 МэВ). При сверхсмертельной дозе облучения протонами высоких энергий (5,0 Гр) и экранировании области таза собак со снижением дозы облучения за экраном до 2,5 Гр комбинированная защита (экран + индралин) обеспечивала сохранение жизни от 50 до 100 % облученных животных, тогда как в группах с раздельным применением экрана или индралина, а также в контрольной группе гибли все животные [87].

Наблюдаемое потенцирование противолучевого эффекта при комбинированной защите трудно объяснить только сохранившимся количеством СК. По

всей вероятности, играют свою роль дополнительные механизмы активации размножения сохранившихся СК и их миграции в пораженные радиацией ткани кроветворной системы или кишечника.

Механизм терапевтического действия противолучевых средств в ранние сроки после облучения при локальном экранировании

Активация миграции стволовых клеток из экранированного участка костного мозга, лучевое поражение которого снижено радиопротектором, обеспечивает выживаемость животных при сверхсмертельных дозах облучения, поэтому интересно понять, как сами радиопротекторы влияют на данный процесс. Это можно выявить, если применять радиопротектор непосредственно после облучения, когда он уже не может реализовать свои противолучевые свойства. Впервые Е.Н. Rixon et al. [88] в опытах на крысах выявили терапевтические свойства серотонина, применявшегося повторно в течение часа после облучения. В.С. Шашков и соавт. [89] обнаружили, что подобными свойствами обладают не только радиопротекторы из группы индоллилалкиламинов (серотонин, мексаметин), но и содержащие серу радиопротекторы (цистамин, АЭТ). Позднее терапевтический эффект был подтвержден у индралина [90]. Терапевтические свойства серотонина и адреналина были выявлены в опытах *in vitro* [91].

Механизм терапевтического эффекта радиопротекторов недостаточно изучен по настоящее время. Необходимо принять во внимание, что радиопротекторы из группы биогенных аминов и отчасти из группы аминотиолов способны вызывать острую гипоксию в радиочувствительных тканях, что во многом определяет их противолучевое действие [68]. Острая гипоксия является сильным стрессорным фактором и как активатор NF- κ B может через аднергическую стимуляцию усиливать процессы миграции и адгезии МСК [59].

К важнейшим свойствам индралина относится способность снижать тяжесть лучевого поражения (при этом выживаемость животных, в том числе крупных – собак – повышается на 30–60 %), если он применяется в первые полчаса после облучения [79, 92]. Учитывая, что профилактическое применение индралина при абсолютно смертельной дозе γ -облучения защищает до 100 % собак, отмечаемая активность радиопротектора при введении после облучения может лишь незначительно увеличить его противолучевое действие.

О возможной стимуляции процессов миграции КСК из костного мозга в селезенку при применении индралина в опытах на мышах в случае облучения

животных в несмертельной дозе 6 Гр свидетельствует факт более высокого уровня относительного содержания КСК в ткани селезенки по сравнению с костным мозгом в группе защищенных индразином мышей и с контрольной группой при 6 и 3 Гр на четвертые сутки после облучения (22, 24 и 8 % соответственно) [70]. Более интенсивная репродукция стволовых клеток в селезенке защищенных протектором животных по сравнению с костным мозгом сказалась в резком увеличении (сравнительно с контрольной группой на седьмые сутки) клеточного состава и массы селезенки по отношению к костному мозгу [86].

Тот факт, что индралин способен снижать гемотоксичность карбоплатины, подтверждает суждение о том, что противолучевой эффект радиопротектора после облучения связан с фармакологическим действием на систему гемопоэза [93]. Индралин по своим фармакологическим свойствам относится к α 1-адреномиметикам [94]. Под воздействием индралина в костном мозге и селезенке обнаружена активация рибонуклеотидредуктазы (РР), катализирующей включение рибонуклеозид-5-дифосфата через синтез дезоксирибонуклеозидтрифосфата в молекулу ДНК [95–97]. Активация РР под действием индралина отмечается через 30 мин и сохраняется повышенной в течение трех суток. Действие индралина может осуществляться непосредственно на КСПК, на которых есть α 1-, α 2- и β 2-адренорецепторы, причем при активации α 1- и β 2-адренорецепторов происходит усиление реакции на ЛПС в виде продукции ФНО- α [98]. При этом норадреналин за счет стимуляции α 1-адренорецепторов вызывает повышение синтеза ДНК в МСК костного мозга [99]. Данные факты могут быть отражением мобилизации системы кроветворения под действием адреномиметиков, включая радиопротектор индралин. По данным последних исследований, адренергическая система организма активно участвует в активации миграционных процессов стволовых клеток [34–35, 100, 101]. Усиление миграции СКК из костного мозга лапы мыши, защищенной экраном из свинца, в селезенку в случае общего облучения животного обнаружено при применении индралина после облучения, когда исключалось прямое радиозащитное действие радиопротектора на ткань костного мозга [79].

Обнаруженный впервые эффект выраженного повышения эффективности комбинированного применения радиопротектора после облучения и экранирования передней четверти живота крыс при сверхсмертельной дозе γ -облучения 10 Гр, в условиях, когда индралин сам по себе не оказывал терапевтического действия, можно объяснить сохранением небольшого, но необходимого количества СК за экраном для реализации его терапевтического

действия, важного для процесса размножения и расселения МСК и КСК после облучения [102].

Можно отметить, что одним из компонентов терапевтического эффекта ряда цитокинов и адъювантов иммунологических реакций, применяемых в первые часы после облучения, по всей вероятности, является стимуляция миграционных процессов СК, за счет, прежде всего, их способности индуцировать повышение в крови Г-КСФ [103–113]. Гормональный препарат 5-андростенедиол также повышает выживаемость γ -облученных КСК через активацию NF- κ B и экспрессию Г-КСФ [114]. Интерес представляют первые работы о влиянии средств биологической защиты в виде природных соединений из группы витаминов, повышающих общую резистентность организма, в том числе и к радиации, при стимуляции антиоксидантной системы организма, на индукцию Г-КСФ при их повторном применении до и после облучения животных [115].

Важно отметить, что отмеченные средства ранней терапии проявляют свою эффективность в условиях общего острого облучения лабораторных животных без применения экранов в дозах, близких ЛД_{70–80}, но они лишены подобных свойств при абсолютно летальных и выше дозах [90], что, возможно, связано с отсутствием субстрата воздействия — КСК — вследствие их практически полного радиационного поражения. При экстраполяции экспериментальных данных на человека необходимо учитывать возможность более благоприятного сценария в случаях большей гетерогенности и неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения.

Выводы

Локальное экранирование отдельных участков тела, на которые проецируются радиочувствительные жизненно важные ткани, позволяет увеличить эффективность радиопротекторов и средств ранней терапии вплоть до сверхсмертельных уровней воздействия радиации. Это необходимо учитывать при разработке противолучевых препаратов, предназначенных для оказания неотложной медицинской помощи жертвам радиационных катастроф в первые часы событий.

Ретроспективный анализ многолетних исследований по противолучевому действию радиопротекторов на систему кроветворения, исходя из современных знаний о функционировании КСК, неизбежно ставит новые задачи, в том числе по изучению роли мобилизации СК в реализации многогранного механизма радиозащитного эффекта лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Baltschukat K., Nothdurft W.* Hematological effects of unilateral and bilateral exposures of dogs to 300-kVp X rays. // *Radiat. Res.*, 1990, **123**, No. 1, P. 7–16.
2. *IAEA. Safety standards series.* Assessment of occupational exposure due to sources of radiation. Safety guide. RS-G-1.3. Vienna: Atomic Energy Agency, 1999, 90 pp.
3. *Smiljanic I., Schultz F.W.* Applicability and limitations of the Adam mathematical phantom with respect to radiological protection. // *Radiat. Protect. Dosimetry*, 2004, **111**, No. 1, P. 89–92.
4. *Bacq Z.M., Herve A., Lecomte J.* Protection contre le rayonnement X par la beta-mercaptoethylamine. // *Arch. Int. Physiol.*, 1951, **59**, No. 4, P. 442–447.
5. *Jacobson L.O., Marks E.K., Gaston E.* The role of the spleen in radiation injury. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, **70**, No. 4, P. 740–742.
6. *Edelmann A.* Adrenal shielding and survival of rats after x-irradiation. // *Amer. J. Physiol.* 1951, **165**, No. 1, P. 57–60.
7. *Mandart M., Lambert G., Maisin H., Maisin J.* Importance of the protection of the liver area in rats subject to a lethal dose of x-rays. // *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 1952, **146**, No. (19–20), P. 1647–1649. French.
8. *Mandart M., Lambert G., Maisin J.* Protection of various parts of the body of rats exposed to a lethal dose of x-rays; influence of the spleen. // *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 1952, **146**, No. (15–16), P. 1305–1307. French.
9. *Maisin J.H., Van Lancker J., Lambert G. et al.* The role of the liver region in the protection against ionising radiations. // *Acta Radiol. Suppl.*, 1954, **116**, P. 40–48.
10. *Loiselle J.M., Lamerton L.F., Adams K.* Comparison of protective effects of hind-leg shielding and isologous bone marrow injection in x-irradiated rats. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 1959, **1**, P. 266–276.
11. *Osmond D.G., Roylance P.J., Lee W.R. et al.* The effect of unilateral limb shielding on the haemopoietic response of the guinea-pig to gamma irradiation (150 R.). // *Brit. J. Haematol.*, 1966, **12**, No. 4, P. 365–375.
12. *de Vries F.A., Vos O.* Prevention of the bone-marrow syndrome in irradiated mice. A comparison of the results after bone-marrow shielding and bone-marrow inoculation. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 1966, **11**, No. 3, P. 235–243.
13. *Cole L.J., Haire H.M., Alpen E.L.* Partial shielding of dogs: effectiveness of small external epicondylar lead cuffs against lethal x-radiation. // *Radiat. Res.*, 1967, **32**, No. 1, P. 54–63.
14. *Каландарова М.П.* Сравнительные характеристики костномозгового кроветворения у собак после острого облучения протонами в условиях частичного экранирования части костного мозга. // *Радиобиология*, 1973, **13**, № 5, С. 774–778.
15. *Невская Г.Ф., Абрамова Г.М., Гинзбург Е.В. и соавт.* Гемопоз у собак, облученных протонами в смертельных дозах с экранированием костного мозга. // *Косм. биол. и авиакосм. мед.*, 1977, **11**, № 3, С. 67–70.
16. *Зяблинский В.М., Хнычев С.С., Жаворонков Л.П. и соавт.* Противолучевой эффект экранирования костного мозга различной функциональной активности. // *Мед. радиол.*, 1978, **23**, № 3, С. 37–41.
17. *Воробьев Е.И., Ефимов В.И., Шашков В.С.* Частичное экранирование костного мозга как метод локальной защиты организма от действия космической радиации. // *Косм. биол. и авиакосм. мед.*, 1983, **17**, № 6, С. 10–17.
18. *Гозенбук В.Л., Кеуриш-Маркус И.Б.* Расчет модификации при острой лучевой болезни при частичном экранировании красного костного мозга. // *Радиобиология*, 1983, **23**, № 4, С. 546–549.
19. *Taketa S.T., Swift M.N., Bond V.P.* Modification of radiation injury in rats through gastrointestinal tract shielding and bone marrow therapy. // *Amer. J. Physiol.* 1959, **196**, No. 5, P. 987–992.
20. *Murphy M.J., Porteous D.D., Gordon A.S.* Hematopoietic repopulation after intestinal shielding from x-irradiation. // *Nature*, 1967, **215**, No. 5102, P. 772–773.
21. *Разговоров Б.Л., Морозов В.С., Шашков В.С. и соавт.* Влияние экранирования отдельных областей тела животных на изменение лучевой реакции при воздействии гамма-лучей и протонов высоких энергий. // В кн.: «Проблемы космической биологии». Под ред. *Н.М. Сисакяна*. — М.: Наука, 1965, **4**, 411–429.
22. *Разговоров Б.Л., Морозов В.С.* Выживаемость животных при общем γ -облучении с применением экранирования области живота. // В кн.: «Проблемы космической биологии». Под ред. *Н.М. Сисакяна*. — М.: Наука. 1967, **6**, 448–459.
23. *Разговоров Б.Л.* Влияние экранирования отдельных областей тела на течение лучевой болезни и выживаемости животных после γ -нейтронного облучения. // В кн.: «Проблемы космической биологии». Под ред. *В.Н. Черниговского*. — М.: Наука, 1971, **14**, 163–175.
24. *Разговоров Б.Л., Коннова Н.И.* Влияние экранирования отдельных областей тела у собак при общем γ -облучении. // В кн.: «Проблемы космической биологии». Под ред. *В.Н. Черниговского*. — М.: Наука, 1971, **14**, 185–199.
25. *Янушевская М.И.* Эффект экранирования кишечника на восстановление гемопоза у облученных мышей. // *Докл. Акад. наук СССР*, 1965, **164**, № 2, С. 445–447.

26. Vávrová J., Petýrek P. Shielding of the abdominal region during X-irradiation: effect on haemopoietic stem cells. // *Folia Biol (Praha)*. 1984, **30**, No. 4, P. 267–275.
27. Васин М.В., Разговоров Б.Л. Влияние экранирования живота на частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга морских свинок и крыс при γ -облучении в дозах 50–200 Р. // В кн.: «Проблемы космической биологии». Под ред. В.Н. Черниговского. — М.: Наука, 1971, **14**, 199–204.
28. Гайдамакин Н.А. Значение радиочувствительности отдельных органов организма при развитии радиационного поражения. // В кн.: «Проблемы космической биологии». Под ред. В.Н. Черниговского. — М.: Наука, 1971, **14**, 271–245.
29. Stromberg L.R., Woodward K.T., Mahin D.T., Donati R.M. Altered wound healing in x-irradiated rats: the effect of bone marrow shielding. // *Experientia*, 1967, **23**, No. 12, P. 1064–1065.
30. Croizat H., Frindel E., Tubiana M. Abscopal effect of irradiation on haemopoietic stem cells of shielded bone marrow-role of migration. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 1976, **30**, No. 4, P. 347–358.
31. Till J.E., McCulloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. // *Radiat. Res.*, 1961, **14**, P. 213–222.
32. Till J.E., McCulloch E.A. Repair processes in irradiation mouse hematopoietic tissue. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, **114**, P. 115–25.
33. Стрелин Г.С. Регенерационные процессы в развитии и ликвидации лучевого поражения. — М.: Медицина, 1978, 208 с.
34. Вишняков Ю.С., Стрелин Г.С. Миграция гематопозитических стволовых клеток у собак. // *Бюлл. эксп. биол. мед.*, 1979, **88**, № 12, С. 714–716.
35. Nothdurft W., Baltschukat K., Flidner T.M. Hematological effects in dogs after sequential irradiation of the upper and lower part of the body with single myeloablative doses. // *Radiother. Oncol.*, 1989, **14**, No. 3, P. 247–259.
36. Nothdurft W., Kreja L. Hemopoietic progenitor cells in the blood as indicators of the functional status of the bone marrow after total-body and partial-body irradiation: experiences from studies in dogs. // *Stem Cells*, 1998, **16**, Suppl. 1, P. 97–111.
37. Haas R., Murea S. The role of granulocyte colony-stimulating factor in mobilization and transplantation of peripheral blood progenitor and stem cells. // *Cytokines Mol. Ther.*, 1995, **1**, No. 4, P. 249–270.
38. Werts E.D., Gibson D.P., Knapp S.A., DeGowin R.L. Stromal cell migration precedes hemopoietic repopulation of the bone marrow after irradiation. // *Radiat. Res.*, 1980, **81**, No. 1, P. 20–30.
39. Осокина Т.Ф., Давыдов Б.И., Разговоров Б.Л. Прогноз выживаемости крыс с частичным экранированием области живота. // *Радиобиология*, 1975, **15**, № 5, С. 784–786.
40. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Миграция стволовых клеток из экранированного костного мозга при неравномерном облучении. // *Радиобиология*, 1972, **12**, № 1, С. 69–76
41. Хаитов Р.М., Петров Р.В., Мороз Б.Б., Безин Г.И. Факторы, контролирующие рециркуляцию стволовых клеток. I. Эффект адреналэктомии на миграцию гематопозитических стволовых клеток из экранированного костного мозга при облучении. // *Радиобиология*, 1974, **14**, № 4, С. 516–521.
42. Khaitov R.M., Petrov R.V., Moroz B.B., Bezin G.I. The factors controlling stem cell recirculation. I. Migration of hemopoietic stem cells in adrenalectomized mice. // *Blood*, 1975, **46**, No. 1, P. 73–77.
43. Bezin G.I., Khaitov R.M., Moroz B.B. et al. The factors controlling stem cell recirculation. II. ACTH-induced inhibition of migration of hemopoietic stem cells. // *Blood*, 1975, **46**, No. 1, P. 79–84.
44. Безин Г.И., Мороз Б.Б., Петров Р.В. и соавт. Факторы, контролирующие рециркуляцию стволовых клеток. I. Зависимость миграции и дифференциации гематопозитических стволовых клеток от уровня эндогенных кортикоидов в организме. // *Пробл. гематол. перелив. крови*, 1977, **22**, № 12, С. 21–27.
45. Мороз Б.Б., Петров Р.В., Безин Г.И. и соавт. Роль эндогенных кортикоидов в регуляции миграции и дифференциации гематопозитических стволовых клеток. // *Патол. физиол. и эксп. тер.*, 1977, № 5, С. 9–15.
46. Осокина Т.Ф., Давыдов Б.И., Разговоров Б.Л. Прогнозирование рвоты у собак после облучения при экранировании средней области живота. // *Косм. биол. и авиакосм. мед.*, 1983, **17**, № 5, С. 70–72.
47. Papayannopoulou T., Scadden D.T. Stem-cell ecology and stem cells in motion. // *Blood*, 2008, **111**, No. 8, P. 3923–3930.
48. Lapidot T., Petit T. Current understanding of stem cell mobilization: the roles of +chemokines, proteolytic enzyme, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. // *Exp. Hematol.*, 2002, **30**, No. 9, P. 973–981.
49. Dar A., Kollet O., Lapidot T. Mutual, reciprocal SDF-1/CXCR4 interactions between hematopoietic and bone marrow stromal cells regulate human stem cell migration and development in NOD/SCID chimeric mice. // *Exp. Hematol.*, 2006, **34**, No. 8, P. 967–975.
50. Kyriakou C., Rabin N., Pizzey A. et al. Factors that influence short-term homing of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a xenogeneic ani-

- mal model. // *Haematologica*, 2008, **93**, No. 10, P. 1457–1465.
51. Méndez-Ferrer S., Frenette P.S. Hematopoietic stem cell trafficking: regulated adhesion and attraction to bone marrow microenvironment. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2007, **1116**, P. 392–413.
 52. Semerad C.L., Christopher M.J., Liu F. et al. G-CSF potentially inhibits osteoblast activity and CXCL12 mRNA expression in the bone marrow. // *Blood*, 2005, **106**, No. 9, P. 3020–3027.
 53. Kim H.K., De La Luz Sierra M., Williams C.K. et al. G-CSF down-regulation of CXCR4 expression identified as a mechanism for mobilization of myeloid cells. // *Blood*, 2006, **108**, No. 3, P. 812–820.
 54. Katayama Y., Battista M., Kao W.M. et al. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. // *Cell*, 2006, **124**, No. 2, P. 407–421.
 55. Méndez-Ferrer S., Battista M., Frenette P.S. Cooperation of beta(2)- and beta(3)-adrenergic receptors in hematopoietic progenitor cell mobilization. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010, **1192**, P. 139–144.
 56. Spiegel A., Shvitiel S., Kalinkovich A. et al. Catecholaminergic neurotransmitters regulate migration and repopulation of immature human CD34+ cells through Wnt signaling. // *Natl. Immunol.*, 2007, **8**, No. 10, P. 1123–1131.
 57. Cho K.A., Joo S.Y., Han H.S. et al. Osteoclast activation by receptor activator of NF-kappaB ligand enhances the mobilization of hematopoietic progenitor cells from the bone marrow in acute injury. // *Int. J. Mol. Med.*, 2010, **26**, No. 4, P. 557–563.
 58. Peterson V.M., Adamovicz J.J., Elliott T.B. et al. Gene expression of hemoregulatory cytokines is elevated endogenously after sublethal gamma irradiation and is differentially enhanced by therapeutic administration of biologic response modifiers. // *J. Immunol.*, 1994, **153**, No. 5, P. 2321–2330.
 59. Nowell P.C., Cole L.J. Clonal repopulation in reticular tissues of x-irradiated mice: effect of dose and limb-shielding. // *J. Cell Physiol.*, 1967, **70**, No. 1, P. 37–44.
 60. Sljivić V.S. Radiation and the phagocytic function of the reticuloendothelial system. I. Enhancement of RES function in x-irradiated mice. // *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1970, **51**, No. 2, P. 130–139.
 61. Gaugler M.H., Squiban C., Mouthon M.A. et al. Irradiation enhances the support of haemopoietic cell transmigration, proliferation and differentiation by endothelial cells. // *Brit. J. Haematol.*, 2001, **113**, No. 4, P. 940–950.
 62. Flidner T.M., Graessle D., Paulsen C., Reimers K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. // *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2002, **17**, No. 4, P. 405–426.
 63. Greenberger J.S., Epperly M. Bone marrow-derived stem cells and radiation response. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2009, **19**, No. 2, P. 133–139.
 64. François S., Bensidhoum M., Mouiseddine M. et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. // *Stem Cells*, 2006, **24**, No. 4, P. 1020–1029.
 65. Mourcin F., Grenier N., Mayol J.F. et al. Mesenchymal stem cells support expansion of in vitro irradiated CD34(+) cells in the presence of SCF, FLT3 ligand, TPO and IL3: potential application to autologous cell therapy in accidentally irradiated victims. // *Radiat. Res.*, 2005, **164**, No. 1, P. 1–9.
 66. Rezvani M., Ross G.A., Wilkinson J.H., Bywaters A. Evidence for humoral effects on the radiation response of rat foot skin. // *Brit. J. Radiol.*, 2002, **75**, No. 889, P. 50–55.
 67. Guo W.Y., Wang G.J., Wang P. et al. Acceleration of diabetic wound healing by low-dose radiation is associated with peripheral mobilization of bone marrow stem cells. // *Radiat. Res.*, 2010, **174**, No. 4, P. 467–479.
 68. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как базис современной радиационной фармакологии. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 1999, **39**, № 2–3, С. 212–222.
 69. Savoye C., Swenberg C., Hugot S. et al. Thiol WR-1065 and disulphide WR-33278, two metabolites of the drug ethiol (WR-2721), protect DNA against fast neutron-induced strand breakage. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 1997, **71**, No. 2, P. 193–202.
 70. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений. 2006. — М.: РМАПО, 340 с.
 71. Jacobson L.O. Evidence for a humoral factor (or factors) concerned in recovery from radiation injury: a review. // *Cancer Res.*, 1952, **12**, No. 5, P. 315–325.
 72. Maisin J., Mandart M., Lambert G., Maisin H. Curative action of beta-mercaptoethylamine in the rat irradiated with the liver protected. // *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 1953, **147**, No. 3–4, P. 362–364. French.
 73. Разговоров Б.Л., Саксонов П.П., Антипов В.В. и соавт. Изменение реактивности животных к некоторым фармакохимическим препаратам при экранировании частей тела во время общего облучения. // В кн.: «Проблемы космической биологии». Под ред. В.Н.Черниговского. — М.: Наука, 1971, **14**, 175–185.
 74. Saxonov P.P. Protection Against Radiation (Biological, Pharmacological, Chemical, Physical). Foundation of Space Biology and Medicine. — Washington: NASA, 1975, **3**, P. 316–347.

75. Баркая В.С. Повышение противолучевого эффекта экранирования костного мозга химическими радиопротекторами при острой лучевой болезни. // В кн: «Медицинская приматология». Под ред. Б.А. Лапина —Тбилиси, 1967, С. 359—363.
76. Minkova M., Baldzhijska M. Testing a combined radiation protection modality: chemical protector and local shielding. // Radiobiol. Radiother. (Berlin), 1989, **30**, No. 3, P. 277—280.
77. Шашков В.С., Карсанова С.К., Яснецов В.В. Сравнительное противолучевое действие радиопротекторов и экранирования при гамма-облучении мышей. // Авиакосм. эколог. мед., 2007, **41**, № 3, С. 39—43.
78. Шашков В.С., Карсанова С.К., Яснецов В.В. Противолучевое действие радиопротекторов и экранирования от протонов высоких энергий в опытах на крысах. // Авиакосм. эколог. мед., 2008, **42**, № 2, С. 58—61.
79. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и соавт. Индралин — радиопротектор экстренного действия: противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. — М.: Минздрав России, 1994, 436 с.
80. Duplan J.F., Fuhrer J. Estimation de l'effet radioprotecteur de l'aminéthylisothiuronium (AET) par le denombrement des nodules spléniques. // C. R. Seances Soc. Biol. Fil., 1966, **160**, No. 6, P. 1142—1145.
81. Smith W.W., Budd R.A., Cornfield J. Estimation of radiation dose-reduction factor for beta-mercaptoethylamine by endogenous spleen colony counts. // Radiat. Res., 1966, **27**, No. 3, P. 363—368.
82. Feher I., Gidali J., Sztanyik L. Study of the radioprotective effect of 5-methoxytryptamine on hemopoietic stem cells. // Int. J. Radiat. Biol., 1968, **14**, No. 3, P. 257—263.
83. Juraskova V., Tkadlecek L. The effect of the interval between intraperitoneal administration of cystamine and exposure on the dose-reduction factor for hemopoietic stem cells. // Radiat. Res., 1967, **30**, No. 1, P. 14—21.
84. Абдуль Ю.А., Бутомо Н.В. Влияние 5-метокситриптамина, цистамина и аминопропиламиноэтилтиофосфата на радиочувствительность стволовых кроветворных клеток. // Радиобиология, 1975, **15**, Вып. 5, С. 766—768.
85. Васин М.В., Львова Т.С., Антипов В.В., Давыдов Б.И. Противолучевая эффективность цистамина и мексамина на стволовых кроветворных клетках мышей *in vivo*. // Радиобиология, 1977, **17**, № 2, С. 254—258.
86. Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и соавт. Изучение противолучевого эффекта индралина на кроветворной системе различных видов животных. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1996, **36**, № 2, С. 168—189.
87. Шашков В.С., Ефимов В.И., Васин М.В. и соавт. Индралин — новый радиопротектор при облучении протонами высоких энергий. // Авиакосм. эколог. мед., 2010, **44**, № 1, С. 15—20.
88. Rixon E.H., Baird K.M. The therapeutic effect of serotonin on the survival of x-irradiated rats. // Radiat. Res., 1968, **33**, No. 2, P. 395—402.
89. Шашков В.С., Анашкин О.Д., Суворов Н.Н., Манаева И.А. Эффективность серотонина, мексамина, АЭТ и цистамина при повторном введении после γ -облучения // Радиобиология, 1971, **11**, № 4, С. 621—623.
90. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Характеристика противолучевых свойств радиопротектора Б-190 при его применении после облучения. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2008, **48**, № 6, С. 730—733.
91. Смирнова И.Б., Донцова Г.В., Рахманина О.Н., Константинова М.М. Терапевтическое воздействие адреналина и серотонина на кроветворную систему облученных мышей. // Мед. радиол., 1984, **29**, № 12, С. 43—46.
92. Колесниченко И.С., Михайлов Л.С., Бояринов А.С., Гришин А.В. Противолучевые схемы профилактики и лечения служебных собак. // Ветеринария, 2005, № 12, С. 52—54.
93. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Влияние радиопротектора индралина на токсичность карбоплатины. // Бюлл. exper. биол. мед., 2006, **141**, № 4, С. 422—424.
94. Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А., Ковтун В.Ю. К фармакологическому анализу противолучевого действия индралина. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2001, **41**, № 3, С. 307—309.
95. Чернов Г.А., Шлякова Т.Г., Шарыгин В.Л. и соавт. Молекулярные аспекты действия радиопротектора индралина. // Изв. Акад. наук. Серия биол., 1994, № 1, С. 20—37.
96. Pulatova M.K., Sharygin V.L., Todorov I.N. The activation of ribonucleotide reductase in animal organs as the cellular response against the treatment with DNA-damaging factors and the influence of radioprotectors on this effect. // Biochim. Biophys. Acta, 1999, **1453**, No. 3, P. 321—329.
97. Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Шлякова Т.Г. Реакция синтеза дезоксирибонуклеотидов на облучение и их модификация радиопротекторами. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2003, **43**, № 1, С. 29—43.
98. Muthu K., Iyer S., He L.-K. et al. Murine hemopoietic stem cells and progenitors express adrenergic re-

- ceptors. // J. Neuroimmunol., 2007, **186**, No. 1–2, P. 27–36.
99. Han J., Zou Z., Zhu C. et al. DNA synthesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells through alpha1-adrenergic receptors. // Arch. Biochem. Biophys., 2009, **490**, No. 2, P. 96–102.
100. Papayannopoulou T., Priestley G.V., Bonig H., Nakamoto B. The role of G-protein signaling in hematopoietic stem/progenitor cell mobilization. // Blood, 2003, **101**, No. 12, P. 4739–4747.
101. Spiegel A., Shivtiel S., Kalinkovich A. et al. Catecholaminergic neurotransmitters regulate migration and repopulation of immature human CD34+ cells through Wnt signaling. // Nat. Immunol. 2007, **8**, No. 10, P. 1123–1131.
102. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Противолучевые свойства радиопротектора экстренного действия индралина при его применении после облучения в условиях локального экранирования живота крыс. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2008, **48**, № 2, С. 199–202.
103. Monette F.C., Morse B.S., Howard D. et al. Hemopoietic stem cell proliferation and migration following Bordetella pertussis vaccine. // Cell Tissue Kinet., 1972, **5**, No. 2, P. 121–129.
104. Лукашин Б.П., Морозова И.Н. Стимуляция гепарином миграционной способности кроветворных клеток у облученных грызунов. // Радиобиология, 1981, **21**, No. 1, С. 135–138.
105. Клестова О.В., Рябуха А.К., Шаниро Н.И., Стрелин Г.С. Эффект эндотоксина на миграцию гематопозитических колонии образующих клеток и на репопуляцию кроветворных органов у частично облученных мышей. // Радиобиология, 1984, **24**, № 6, С. 807–811.
106. Neta R., Oppenheim J.J. Radioprotection with cytokines-learning from nature to cope with radiation damage. // Cancer Cells, 1991, **3**, No. 10, P. 391–396.
107. Лёгеза В.И., Чигарева Н.Г., Петкевич Н.В. и соавт. Экспериментальное изучение эффективности интерлейкина-1-бета при радиационных поражениях. // Гематол. трансфузиол., 1995, **40**, № 3, С. 10–13.
108. Лёгеза В.И., Чигарева Н.Г., Абдуль Ю.А., Галеев И.Ш. Цитокины как средства для ранней патогенетической терапии лучевых поражений. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2000, **40**, № 4, С. 420–424.
109. Рождественский Л.М. Цитокины в аспекте патогенеза и терапии острой лучевой болезни. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1997, **37**, № 4, С. 590–596.
110. Рождественский Л.М., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Нестерова Т.А. Зависимость терапевтической эффективности интерлейкина-1бета от времени применения лекарства после облучения мышей. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2002, **42**, № 1, С. 65–69.
111. Рождественский Л.М., Коровкина Э.П., Дешевой Ю.Б. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1бета (беталейкин) для экстренного лечения острой лучевой болезни у собак. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2008, **48**, № 2, С. 185–194.
112. Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. и соавт. Изучение механизма противолучевого эффекта интерлейкина-1бета при длительной культуре костного мозга. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2002, **42**, No. 1, С. 60–64.
113. Drouet M., Delaunay C., Grenier N. et al. Cytokines in combination to treat radiation-induced myelosuppression: evaluation of SCF + glycosylated EPO + pegylated G-CSF as an emergency treatment in highly irradiated monkeys. // Haematologica, 2008, **93**, No. 3, P. 465–466.
114. Xiao M., Inal C.E., Parekh V.I. et al. 5-Androstenediol promotes survival of gamma-irradiated human hematopoietic progenitors through induction of nuclear factor-kappaB activation and granulocyte colony-stimulating factor expression. // Mol. Pharmacol., 2007, **72**, No. 2, P. 370–379.
115. Singh V.K., Brown D.S., Kao T. Alpha-tocopherol succinate protects mice from gamma-radiation by induction of granulocyte-colony stimulating factor. // Int. J. Radiat. Biol., 2010, **86**, No. 1, P. 12–21.

Поступила: 03.02.2011

Принята к печати: 21.03.2011

М.И. Балонов, В.Ю. Голиков, С.А. Кальницкий, А.А. Братилова

**РИСК СТОХАСТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ОБЛУЧЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ
РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ
ПОЛА И ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА**

M.I. Balonov, V.Yu. Golikov, S.A. Kalnitsky, A.A. Bratilova

Age and Sex Dependence of the Stochastic Health Effects Due to Radiography

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка риска стохастических эффектов облучения для различных по полу и возрасту когорт пациентов, подвергающихся рентгенографическим исследованиям.

Материал и методы: 1) Выбор представительных рентгенографических процедур для анализа. 2) Сбор физико-технических параметров их проведения. 3) Вычисление эквивалентных доз в органах и эффективной дозы.

Результаты: Обоснованы коэффициенты радиационного риска в зависимости от пола и возраста. Оценен радиогенный риск вреда для здоровья при проведении шести рентгенографических процедур у пациентов обоего пола восьми возрастными группами. Сопоставлены оценки риска, полученные с учетом доз в органах и половозрастной радиочувствительности, и упрощенные оценки, полученные с помощью эффективной дозы.

Выводы: Зависимость риска от пола и возраста при указанных рентгенографических процедурах значительна. Так, риск развития радиогенного рака у детей заметно выше, чем у взрослых (до четырех раз), а риск у пожилых людей в десятки раз ниже, чем у более молодых. Риск медицинского облучения грудной клетки у женщин выше, чем у мужчин.

Для некоторых категорий пациентов эффективная доза по МКРЗ неадекватно отражает радиогенный риск для здоровья. Фактор недооценки риска составляет 1,4–2,6 у детей обоего пола и достигает 4 у девочек при рентгенографии грудной клетки. Напротив, у взрослых эффективная доза завышает риск в среднем в 1,3–2,5 раза, а у пожилых людей – в 10 раз и более.

Зависимость радиогенного риска от пола и возраста настолько значительна, что она должна известна врачам-рентгенологам и учитываться при планировании рентгенологических исследований.

Материалы статьи поднимают вопрос о применимости существующей концепции эффективной дозы в радиационной защите пациентов от медицинского облучения.

Ключевые слова: рентгенография, стохастические эффекты, половозрастная зависимость

ABSTRACT

Purpose: Risk assessment of the stochastic health effects due to radiography in patients of different age and gender cohorts.

Material and methods: 1) Selection of representative radiographic procedures for further analysis. 2) Collection of physical and technical parameters of the selected procedures. 3) Calculation of equivalent doses in organs/tissues and of effective doses.

Results: The gender- and age-dependent radiation risk coefficients were justified. Radiation risk following six selected radiographic procedures was assessed for male and female patients of eight age groups. Risk estimates were done applying organ/tissue doses with account for gender- and age-dependent radiosensitivity and compared to those assessed by simplified technique based on the effective dose.

Conclusions: Radiogenic risk of stochastic health effects following six selected radiographic procedures substantially depends on patient's age and gender. Thus, risk of radiation-induced cancer in children is considerably higher (up to a factor of four) than in adults, and risk in senior patients is lower by a factor of few tens than in younger people. Risk of medical exposure of female thorax is higher than that of males.

For some patient cohorts, the ICRP effective dose is not adequate as the measure of radiation health risk. The factor of risk underestimation is 1.4–2.6 for children of both sexes and reaches four for girls undergoing thorax radiography. On the contrary, the effective dose overestimates risk for adults by a factor of 1.3–2.5 and for senior patients by a factor of ten and more.

The significant gender- and age-dependences of radiogenic require radiologists be properly informed in order to take them into account while planning radiography examinations.

The data presented in the paper raise the issue of applicability of the present effective dose concept to radiation protection of patients against medical exposure.

Key words: radiography, stochastic health effects, age and gender dependence

Введение

В современной системе радиационной защиты для оценки уровней медицинского диагностического облучения пациентов и их защиты используется биологическая величина эффективной дозы [1, 2]. Концепция эффективной дозы разработана для целей радиационной защиты человека без учета зависимости дозы и радиочувствительности от пола и возраста. Эффективная доза связана с риском радиогенных

канцерогенных и наследственных последствий для здоровья: современные номинальные коэффициенты риска стохастических эффектов радиации приняты равными $5,7 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ для всего населения и $4,2 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ для персонала (взрослых). Здесь и далее в статье используются величины радиогенного риска и коэффициентов риска, скорректированные с учетом ущерба стохастических последствий облучения для здоровья [2].

Санкт-Петербургский НИИ радиационной гигиены им. профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург. E-mail: m.balonov@mail.ru

Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after professor P.V. Ramzaev, St. Petersburg, Russia. E-mail: m.balonov@mail.ru

Половозрастной состав пациентов при медицинском облучении может существенно отличаться от половозрастного состава персонала и всего населения, для которых была разработана концепция эффективной дозы [3, 4]. Кроме того, этот состав разнится у пациентов, подвергающихся различным медицинским исследованиям. Так, существуют когорты пациентов с ярко выраженными половозрастными отличиями; например, при рентгенологическом обследовании детей по поводу сколиоза позвоночника или женщин по поводу рака молочной железы (РМЖ) с помощью маммографии. Для этих специфических когорт пациентов радиационный риск может быть некорректно оценен, если эффективная доза используется как его мера.

Целью данной работы является сравнение риска стохастических эффектов облучения у различных по полу и возрасту когорт пациентов, подвергающихся различным рентгенографическим исследованиям, оцененного с помощью эффективной дозы [2] и с помощью более специфичной методики, использующей эквивалентные дозы в органах и зависящие от пола и возраста коэффициенты риска [2, 5].

Материал и методы

Для достижения указанной цели был выбран следующий методический подход:

1. Выбрать несколько рентгенографических процедур (РГП), исходя из: а) их массовости и радиологической значимости (коллективной дозы), б) возможной зависимости радиационного риска от пола и возраста пациентов (например, исследование позвоночника у детей со сколиозом, маммография и т.д.).
2. Определить типовые режимы проведения этих процедур у лиц разного пола и возраста, необходимые для вычисления доз.
3. Вычислить для взрослых и детей эквивалентные дозы в облучаемых органах и тканях и эффективные дозы, опираясь на данные о режимах проведения процедур.
4. Оценить пожизненный радиационный риск от рассматриваемых процедур двумя способами: а) формально — по эффективной дозе, умноженной на номинальный коэффициент радиационного риска [2]; б) с учетом пола и возраста — путем умножения эквивалентных доз в органах и тканях на поло- и возраст-зависимые коэффициенты пожизненного радиационного риска [2, 5].
5. Сопоставить радиационный риск, оцененный двумя способами, и оценить целесообразность учета пола и возраста пациентов для оптимизации их защиты при проведении рентгенодиагностических исследований.

По данным НКДАР ООН [6], этим требованиям удовлетворяют рентгенодиагностические исследования черепа, органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) и таза. Дополнительно были выбраны еще две процедуры, имеющие выраженный возрастной либо половой акцент: поясничный отдел позвоночника (ПОП) и маммография.

Входными параметрами для расчета органических доз и эффективной дозы пациента служили характеристики рентгеновской аппаратуры (радиационный выход аппарата, толщина и материал фильтра) и режимы самого исследования (напряжение на аноде трубки, размеры поля облучения, геометрия облучения, экспозиция).

Значения радиационного выхода для трехфазных шести- и двенадцатипульсных рентгеновских аппаратов с общей фильтрацией излучения, эквивалентной 3–5 мм Al, в зависимости от напряжения на трубке были оценены на основе результатов собственных измерений, выполненных в С.-Петербурге в 2007–2009 гг. Выборка состояла из 31 рентгеновского аппарата производства отечественных и зарубежных фирм, у которых с использованием аттестованных дозиметров измеряли радиационный выход в зависимости от напряжения на трубке. Результаты измерений, а также аппроксимирующая их аналитическая функция представлены на рис. 1. Для вычисления дозы далее использовали аппроксимированные значения радиационного выхода.

Типовые параметры проведения выбранных РГП были получены в результате экспертной оценки собственных и литературных [6–9] данных — табл. 1. Общая фильтрация рентгеновского излучения экви-

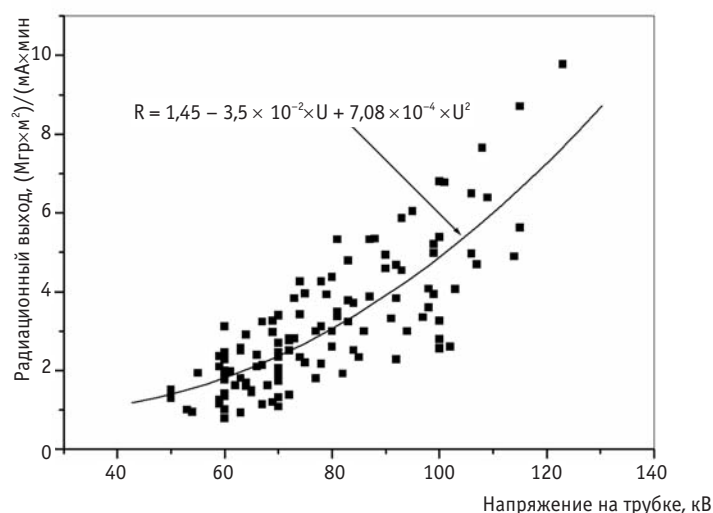


Рис. 1. Измеренные значения радиационного выхода рентгеновских аппаратов R в зависимости от напряжения на аноде трубки U и их аппроксимация полиномом 2-й степени

Таблица 1

Параметры режимов рентгенографических процедур, использованные для расчета доз

Возраст пациента, лет	Область исследования	Проекция	U, кВп	Экспозиция, мАс	Поле излучения на приемнике, см×см
0	Череп	ПЗ ¹⁾	60	10	13×18
	Легкие	ПЗ	50	6	13×18
	Брюшная полость	ЗП ²⁾	50	15	18×24
	ПОП ³⁾	ПЗ	50	10	8×12
	Таз	ПЗ	50	10	18×13
1	Череп	ПЗ	60	15	13×18
	Легкие	ПЗ	50	7	18×24
	Брюшная полость	ЗП	50	20	18×24
	ПОП	ПЗ	60	15	10×15
	Таз	ПЗ	50	15	24×18
5	Череп	ПЗ	60	20	18×24
	Легкие	ПЗ	60	10	18×24
	Брюшная полость	ЗП	60	30	24×30
	ПОП	ПЗ	60	30	10×20
	Таз	ПЗ	60	30	24×18
10	Череп	ПЗ	60	50	18×24
	Легкие	ЗП	60	10	24×30
	Брюшная полость	ЗП	60	40	24×30
	ПОП	ПЗ	60	40	12×25
	Таз	ПЗ	60	40	30×24
15	Череп	ПЗ	60	50	18×24
	Легкие	ЗП	60	12	30×40
	Брюшная полость	ЗП	70	50	30×40
	ПОП	ПЗ	70	60	15×40
	Таз	ПЗ	70	50	40×30
Взрослые	Череп	ПЗ	60	50	18×24
	Легкие	ЗП	80	15	35×35
	Брюшная полость	ЗП	80	70	30×40
	ПОП	ПЗ	70	90	20×40
	Таз	ПЗ	70	70	40×30

Примечание:¹⁾ передне-задняя проекция;²⁾ задне-передняя проекция;³⁾ поясничный отдел позвоночника

валентна 5 мм Al, а расстояние от источника до приемника излучения составляет 100 см, кроме рентгенографии легких у взрослых, где расстояние было 150 см. Собственные данные получены путем выборочных исследований в ряде лечебно-профилактических учреждений С.-Петербурга.

Наряду с анализом процедур, применяемых для лиц обоего пола, оценивали риск, обусловленный маммографией взрослых женщин, проводимой с целью диагностики рака молочной железы (РМЖ). Для расчета дозы использовали режим исследования на отечественном маммографе Маммо 4 РТ в комбинации с усиливающим экраном Min R2 фирмы Kodak и рентгеновской пленкой Konica (Япония). Параметры проведения маммографии: напряжение на рентгеновской трубке 26,5 кВп, экспозиция – в пределах 20–60 мАс в зависимости от телосложения пациентки. Измеренный радиационный выход маммографа – 2,6 (мГр×м²)/(мА×мин).

Для корректного расчета дозы у пациенток при проведении маммографии необходимы данные об объеме молочной железы. Объем молочной железы пациенток существенно увеличивается с возрастом: в среднем он составляет 340 см³ и варьирует в пределах от 240 см³ у 30-летних женщин до 430 см³ у 60-летних [4].

Следующим этапом работы стало вычисление эквивалентных доз в органах и тканях пациентов разного возраста и пола, а затем и эффективных доз при проведении шести выбранных видов РГП. Исходными данными для оценки входных доз служили сведения о режимах проведения исследований (табл. 1) и аппроксимированные данные о радиационном выходе рентгеновских аппаратов в зависимости от напряжения на трубке (рис. 1). Дозы вычисляли с помощью компьютерной программы EDEREX [7, 10].

Дозы у пациентов обоего пола и разного возраста вычислены для пяти возрастных групп детей и под-

ростков (0–1, 1–2, 2–7, 7–12 и 12–17 лет) и для взрослых (>17 лет): эквивалентные дозы $H_p(A, O)$, мЗв, в органе O от процедуры P , полученные в возрасте A , и соответствующие эффективные дозы $E_p(A)$, мЗв, рассчитанные по [2] – всего 720 комбинаций. Значения дозы в скомпрессированной молочной железе рассчитывали по общепринятой официальной методике [7].

Ниже показано, что зависимость коэффициентов радиационного риска от возраста имеется, и она представлена по десятилетним интервалам: 0–9, 10–19, ...70+ лет [5]. Поэтому возрастозависимые тканевые дозы и эффективную дозу у детей и подростков интерполировали по формулам:

$$H_p(0-9) = (H_p(0-1) + H_p(1-2) + 5H_p(2-7) + 3H_p(7-12))/10;$$

$$H_p(10-19) = (2H_p(7-12) + 5H_p(12-17) + 3H_p(>17))/10.$$

Результаты и обсуждение

Органные и эффективные дозы у пациентов. Зависимость эффективной дозы от возраста пациента при выбранных РГП представлена на рис. 2. В большинстве из шести возрастных групп доза увеличивается в следующей последовательности: череп – ОГК – ПОП/таз – ОБП, что связано с ростом массы просвечиваемых органов/тканей, их радиочувствитель-

ностью и особенностями режима процедуры. С возрастом эффективные дозы растут почти так же монотонно с ростом массы органов/тканей.

При маммографии эквивалентная доза в молочной железе и соответствующая эффективная доза оказались относительно независимыми от возраста взрослых пациенток. При этом величина эффективной дозы за один снимок невелика и составляет около 0,1 мЗв. Поскольку женщине в ходе диагностического исследования делают по два снимка каждой железы в двух проекциях, то средняя эффективная доза у пациентки на исследование составит около 0,9 мЗв. При профилактических исследованиях число снимков и, соответственно, доза вдвое ниже.

Рассчитанные эквивалентные дозы в органах $H_p(A, O)$ и эффективные дозы (мЗв) для трех возрастных групп (0–9, 10–19, 20 и более лет) при шести видах РГП (череп, органов грудной клетки и брюшной полости, поясничного отдела позвоночника, таза и молочной железы) представлены в табл. 2. Зависимости эффективной дозы от исследуемой области тела и от возраста пациента аналогичны таковым на рис. 2.

Коэффициенты риска облучения в зависимости от пола и возраста. Оценка риска вредных для здоровья отдаленных последствий медицинского облучения с учетом пола и возраста пациентов принципиально

Таблица 2

Эквивалентные дозы в органах $H_p(A, O)$ и эффективные дозы (мЗв) для трех возрастных групп при рентгенографии черепа, органов грудной клетки (ОГК) и брюшной полости (ОБП), поясничного отдела позвоночника (ПОП), таза и молочной железы

Орган (O)	Возрастные группы (A) / процедуры															
	0–9 лет					10–19 лет					20+ лет					
	Череп	ОГК	ОБП	ПОП	Таз	Череп	ОГК	ОБП	ПОП	Таз	Череп	ОГК	ОБП	ПОП	Таз	Маммография
Пищевод	0,013	0,091	0,083	0,004	0,002	0,009	0,182	0,065	0,038	0,003	0,007	0,224	0,098	0,072	0,005	0
Желудок	0	0,125	0,244	0,175	0,062	0	0,050	0,642	1,017	0,112	0	0,067	1,144	1,836	0,117	0
Толстая кишка	0	0,006	0,320	0,270	0,480	0	0,003	0,889	0,888	1,282	0	0,004	1,517	1,352	1,700	0
Печень	0	0,125	0,375	0,129	0,052	0	0,107	0,833	0,740	0,077	0	0,141	1,347	1,409	0,080	0
Легкие	0,004	0,200	0,154	0,005	0,003	0,002	0,286	0,088	0,050	0,004	0,002	0,380	0,124	0,090	0,005	0
Костная поверхность	0,248	0,060	0,462	0,048	0,181	0,390	0,089	1,237	0,173	0,442	0,386	0,103	2,046	0,271	0,524	0
Кожа	0,107	0,042	0,182	0,049	0,129	0,115	0,058	0,397	0,219	0,370	0,095	0,068	0,634	0,337	0,435	0
Молочная железа	0,001	0,318	0,055	0,003	0,001	0	0,078	0,044	0,015	0	0	0,105	0,065	0,030	0	0,94
Яичники	0	0,003	0,422	0,324	0,407	0	0,001	1,293	0,975	1,057	0	0,001	2,314	1,457	1,437	0
Мочевой пузырь	0	0,001	0,191	0,619	0,764	0	0	0,536	1,764	2,137	0	0,001	0,948	1,764	2,907	0
Щитовидная железа	0,139	0,053	0,004	0	0	0,150	0,026	0	0	0	0,197	0,021	0	0	0	0
ККМ	0,080	0,028	0,202	0,020	0,068	0,085	0,074	0,863	0,116	0,223	0,069	0,108	1,549	0,199	0,290	0
Мужские гонады	0	0	0,073	0,032	0,420	0	0	0,098	0,082	0,878	0	0	0,124	0,036	0,332	0
Другие	0,001	0,002	0,021	0,012	0,015	0,002	0,003	0,062	0,043	0,038	0,002	0,003	0,105	0,066	0,051	0
ЭФФЕКТИВНАЯ ДОЗА	0,028	0,100	0,240	0,112	0,166	0,034	0,086	0,629	0,442	0,428	0,033	0,113	1,072	0,674	0,529	0,11

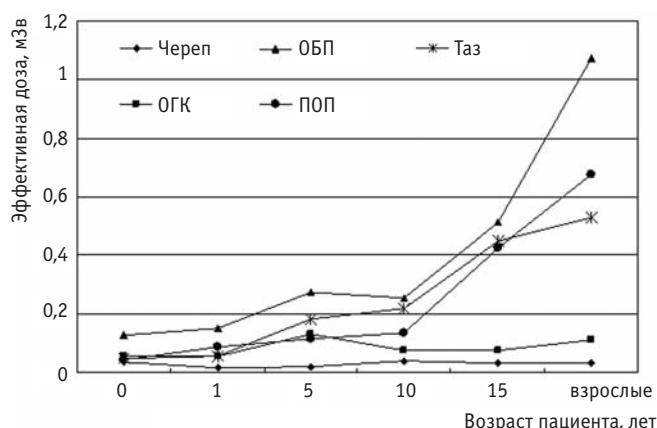


Рис. 2. Зависимость эффективной дозы (мЗв) за процедуру при рентгенографии черепа, органов грудной клетки, органов брюшной полости, поясничного отдела позвоночника и таза от возраста пациента

отличается от от оценки с использованием концепции эффективной дозы. Формула расчета пожизненного радиационного риска для лица определенного пола G и возраста A (лет) от рентгенологической процедуры P имеет следующий вид:

$$R_p(A, G) = \sum_O H_p(A, O) \cdot r(A, G, O), \quad (1)$$

где: $R_p(A, G)$ — пожизненный радиационный риск у пациента пола G в возрасте A (лет) вследствие рентгенологической процедуры P , отн. ед.;

$H_p(A, O)$ — эквивалентная доза в органе O у лица любого пола в возрасте A (лет) от процедуры P , мЗв;

$r(A, G, O)$ — номинальный коэффициент радиационного риска от облучения органа O у лица пола G в возрасте A (лет), 10^{-2} Зв^{-1} .

Эквивалентные дозы в органах и тканях лиц разного возраста и обоего пола $H_p(A, O)$ вычислены ранее и представлены в табл. 2. Половозрастные коэффициенты риска для отдельных органов $r(A, G, O)$ оценены по международным аналитическим данным НКДАР-2006 [5] и МКРЗ-2007 [2].

В этих обобщающих работах сведения по интересующему нас вопросу приведены отдельно. Так, возрастная зависимость риска приведена в материалах НКДАР в относительных величинах для разных моделей относительного и абсолютного риска с линейной и линейно-квадратичной зависимостью эффекта от дозы (табл. 3). Для конкретности НКДАР дает такую зависимость для группы стохастических эффектов облучения (смертность от солидного рака) и для разных этнических составов населения [5], Annex A, p. 231. Имея в виду, что указанный эффект доминирует в обосновании системы радиационной защиты, и выбрав гетерогенное население США в качестве модели, мы распространили эту возрастную зависимость на весь спектр показателей радиационного канцерогенного ущерба во всех органах.

Таблица 3

Отношение радиационного риска смертности от солидного рака в возрастной группе (на момент облучения) к риску при облучении лиц всех возрастов в дозе 0,1 Зв (на примере населения США) [5]

Возраст при облучении, лет								
0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70+	Все возрасты
$2,51 \pm 0,29$	$1,72 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,11$	$0,99 \pm 0,07$	$0,68 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,01$	1,00

Из табл. 3 следует, что с возрастом радиационный риск уменьшается от максимального в раннем детстве до минимального в старости, причем отношение составляет около 30.

В качестве коэффициентов риска для индивидуумов разного пола использовали данные Публикации МКРЗ 103, Annex A, табл. A.4.18 [2]. В этой новой базовой публикации МКРЗ, которая уже используется в международных и российских нормах радиационной безопасности, зависимость радиогенных стохастических эффектов от пола индивидуума рассмотрена, но в системе защиты в явном виде не применена.

Из табл. 4 видно, что наибольший радиационный риск у женщин наблюдается для молочной железы, легких, желудка и красного костного мозга, а у мужчин — для красного костного мозга, толстой кишки, легких и желудка. В целом риск облучения женщин на 37 % превышает аналогичный показатель для мужчин.

Таблица 4

Коэффициенты риска облучения в зависимости от пола индивидуума для всех возрастов (10^{-4} Зв^{-1}) [2]

Орган	Мужчины	Женщины
Пищевод	12,6	13,6
Желудок	57,9	77,5
Толстая кишка	66,8	29,0
Печень	36,1	17,0
Легкие	59,9	120,7
Костная поверхность	5,1	5,1
Кожа	4,0	4,0
Молочная железа	0,0	159,7
Яичники	0,0	19,8
Мочевой пузырь	17,5	15,8
Щитовидная железа	4,8	20,6
ККМ	69,8	53,2
Другие солидные раки	123,9	103,1
Гонады (наследственные эффекты)	25,4	25,4
ВСЕГО	483,9	664,6

В упрощенном предположении о независимости половой и возрастной функций радиационного риска, путем умножения данных табл. 3 и 4 были вычислены требуемые коэффициенты риска для отдельных органов и тканей индивидуумов разного пола и возраста — см. табл. 5 и 6. Они определены нами для 15 радиочувствительных органов и тканей в восьми возрастных группах (две детских/подростковых и шесть взрослых с интервалом в десять лет) обоего пола. За-

висимость риска наследственных эффектов от возраста оценена экспертным путем.

Упрощенный подход к оценке радиогенного риска, основан на концепции эффективной дозы, хотя последняя для этих целей не предназначена. Соответствующая формула расчета радиационного риска для лица любого пола и возраста в момент облучения A (лет) от выполнения рентгенологической процедуры P с помощью эффективной дозы учитывает зависи-

Таблица 5

Коэффициенты радиационного риска $r(A, O)$ для мужчин в зависимости от возраста облученного индивидуума (10^{-4} Зв^{-1})

Орган (O)	Возрастные группы, годы (A)								
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70+	0–85
Пищевод	31,6	21,7	16,8	12,5	8,6	5,2	2,6	0,9	12,6
Желудок	145,3	99,6	77,0	57,3	39,4	23,7	12,2	4,1	57,9
Толстая кишка	167,7	114,9	88,8	66,1	45,4	27,4	14,0	4,7	66,8
Печень	90,6	62,1	48,0	35,7	24,5	14,8	7,6	2,5	36,1
Легкие	150,3	103,0	79,7	59,3	40,7	24,6	12,6	4,2	59,9
Костная пов-сть	12,8	8,8	6,8	5,0	3,5	2,1	1,1	0,4	5,1
Кожа	10,0	6,9	5,3	4,0	2,7	1,6	0,8	0,3	4,0
Молочная железа	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Яичники	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Мочевой пузырь	43,9	30,1	23,3	17,3	11,9	7,2	3,7	1,2	17,5
Щитовидная железа	12,0	8,3	6,4	4,8	3,3	2,0	1,0	0,3	4,8
ККМ	175,2	120,1	92,8	69,1	47,5	28,6	14,7	4,9	69,8
Другие	311,0	213,1	164,8	122,7	84,3	50,8	26,0	8,7	123,9
Гонады (наследств. эффекты)	45	45	45	45	23	0,0	0,0	0,0	25,4
ВСЕГО	1195,6	833,4	654,7	498,8	334,7	187,9	96,3	32,1	483,9

Таблица 6

Коэффициенты радиационного риска $r(A, O)$ для женщин в зависимости от возраста облученного индивидуума (10^{-4} Зв^{-1})

Орган (O)	Возрастные группы, годы (A)								
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70+	0–85
Пищевод	34,1	23,4	18,1	13,5	9,2	5,6	2,9	1,0	13,6
Желудок	194,5	133,3	103,1	76,7	52,7	31,8	16,3	5,4	77,5
Толстая кишка	72,8	49,9	38,6	28,7	19,7	11,9	6,1	2,0	29,0
Печень	42,7	29,2	22,6	16,8	11,6	7,0	3,6	1,2	17,0
Легкие	303,0	207,6	160,5	119,5	82,1	49,5	25,3	8,4	120,7
Костная пов-сть	12,8	8,8	6,8	5,0	3,5	2,1	1,1	0,4	5,1
Кожа	10,0	6,9	5,3	4,0	2,7	1,6	0,8	0,3	4,0
Молочная железа	400,8	274,7	212,4	158,1	108,6	65,5	33,5	11,2	159,7
Яичники	49,7	34,1	26,3	19,6	13,5	8,1	4,2	1,4	19,8
Мочевой пузырь	39,7	27,2	21,0	15,6	10,7	6,5	3,3	1,1	15,8
Щитовидная железа	51,7	35,4	27,4	20,4	14,0	8,4	4,3	1,4	20,6
ККМ	133,5	91,5	70,8	52,7	36,2	21,8	11,2	3,7	53,2
Другие	258,8	177,3	137,1	102,1	70,1	42,3	21,7	7,2	103,1
Гонады (наследств. эффекты)	53	50	50	50	0,0	0,0	0,0	0,0	25,4
ВСЕГО	1657,1	1149,3	900,0	682,7	434,6	262,0	134,2	44,7	664,6

мость дозы от возраста, но не пола, и не учитывает зависимость радиочувствительности от пола и возраста:

$$R_p(A) = E(A) \times r_n, \quad (2)$$

где: $R_p(A)$ – пожизненный радиационный риск у пациента любого пола в возрасте A (лет) вследствие рентгенологической процедуры P , отн. ед.;

$E_p(A)$ – эффективная доза от процедуры P у лица любого пола в возрасте A (лет), мЗв;

r_n – номинальный коэффициент пожизненного радиационного риска, равный $5,7 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ для лиц любого пола и возраста или $4,2 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ для взрослых.

Оценка радиационного риска у пациентов вследствие рентгенографии. На основании полученных эквивалентных и эффективных доз (табл. 2) и коэффициентов риска (табл. 5 и табл. 6) по формулам (1) и (2) рассчитали и сравнили индивидуальный радиационный риск для пациентов разного пола и возраста от шести видов избранных РГП. В расчете по эффективной дозе использовали коэффициент риска для детей и подростков, равный $5,7 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$, а для взрослых – $4,2 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$. Результаты расчетов риска представлены в табл. 7, а соотношения рисков – в табл. 8.

Таблица 7

Пожизненный радиационный риск у пациентов $R_p(A, G)$ в зависимости от возраста и пола при проведении различных РГП, 10^{-5}

Вид РГП	Возраст, лет								
	0—9	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70+	Взрослые (20+)
Тканевые дозы, мужчины									
Череп	0,21	0,16	0,11	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,05
Легкие	0,71	0,56	0,58	0,43	0,30	0,18	0,09	0,03	0,27
Брюшная полость	2,12	3,79	5,04	3,75	2,58	1,55	0,80	0,27	2,33
Позвоночник*	1,21	3,38	4,13	3,07	2,11	1,27	0,65	0,22	1,91
Таз	1,75	3,07	2,84	2,12	1,45	0,88	0,45	0,15	1,32
Тканевые дозы, женщины									
Череп	0,25	0,18	0,14	0,11	0,07	0,04	0,02	0,01	0,07
Легкие	2,30	1,04	1,07	0,80	0,55	0,33	0,17	0,06	0,50
Брюшная полость	2,54	4,04	5,43	4,04	2,77	1,67	0,86	0,29	2,51
Позвоночник*	1,30	3,62	4,47	3,33	2,28	1,38	0,71	0,24	2,07
Таз	1,44	2,56	2,61	1,94	1,34	0,81	0,41	0,14	1,21
Маммография			2,00	1,49	1,02	0,62	0,32	0,11	0,92
Эффективная доза, МКРЗ-103									
Череп	0,16	0,19	0,14						
Легкие	0,57	0,49	0,48						
Брюшная полость	1,37	3,59	4,50						
Позвоночник*	0,64	2,52	2,83						
Таз	0,95	2,44	2,23						
Маммография	—	—	0,46						

Примечание:

* Поясничный отдел

Таблица 8

Отношение радиационных рисков вследствие рентгенографии у разных категорий пациентов (дети и взрослые, мужчины и женщины), вычисленных с учетом пола и возраста, а также их отношение к рискам, оцененным по эффективной дозе, отн. ед.

Вид РГП	Ж/М	Дети (0–9)/ Взрослые	Дети (0–9)/ МКРЗ-103	Девочки (0–9)/ МКРЗ-103	Взрослые (20+)/ МКРЗ-103	Взрослые Ж (20+)/ МКРЗ-103	Пожилые (70+)/ МКРЗ-103
Череп	1,2–1,3	3,8	1,4	1,6	0,4	0,5	0,07
Легкие	1,9–3,2	3,9	2,6	4,0	0,8	1,0	0,10
Брюшная полость	1,1–1,2	1,0	1,7	1,9	0,5	0,6	0,06
Позвоночник*	1,1	0,6	2,0	2,0	0,7	0,7	0,08
Таз	0,8–0,9	1,9	1,7	1,5	0,6	0,5	0,07
Молочная железа	–	–	–	–	–	2,0	–

Примечание:

* Поясничный отдел

A priori из данных МКРЗ-103 и НКДАР-2006 (см. табл. 4–6) известно, что отклонение коэффициентов радиационного риска у мужчин и женщин от общего среднего, положенного в основу определения эффективной дозы, едва ли превышает 20 % (у мужчин меньше среднего, а у женщин выше среднего, преимущественно за счет рака молочной железы и легких). Что касается возрастного эффекта, то отклонение коэффициентов смертности от радиационно-индуцированного солидного рака у лиц разного возраста от общего среднего, больше, чем от пола: у детей до десяти лет выше в 2,5 раза, у подростков (10–19 лет) выше в 1,7 раза, а у пожилых людей — заметно ниже, вплоть до порядка величины у лиц старше 70 лет (см. табл. 3, 5 и 6).

Простое перемножение крайних значений этих коэффициентов для пола и возраста показывает, что у девочек в возрасте до десяти лет на момент облучения радиационный риск в три раза выше оцененного по эффективной дозе, у девушек-подростков (10–19 лет) он выше в два раза и т.д. Напротив, у пожилых мужчин (60–69 лет) радиационный риск в пять раз ниже оцененного по эффективной дозе, а у мужчин старшего возраста (после 70 лет) — ниже более чем на порядок.

Вышеприведенные оценки относятся к равномерному облучению тела без выраженной половозрастной специфики. Однако существуют процедуры с выраженной спецификой, в частности, для маммографии радиационный риск недооценивается у женщин в два раза уже потому, что в эффективной дозе учтен «средний риск радиационно-индуцированного рака молочной железы у мужчин и женщин». Поскольку у мужчин он равен нулю, то в результате «усреднения» в эффективную дозу внесен половинный коэффициент риска у женщин. А при маммографии у молодых женщин (20–29 лет) применение эффективной дозы ведет к недооценке радиационного риска примерно втрое.

Наши расчеты радиационного риска, обусловленного реальными рентгенографическими процедурами, представленные ниже, имеют практической целью проверить вышеизложенные грубые оценки на реальных клинико-дозиметрических материалах.

Как видно из табл. 7, радиационный риск имеет выраженную возрастную зависимость для всех анализируемых видов исследований. Как правило, риск больше у детей и/или подростков и снижается с возрастом у взрослых. Так, риск при рентгенографии черепа и органов грудной клетки у детей в четыре раза выше, чем у взрослых. Риск у пожилых людей (группа 70+ лет) в 10–20 раз ниже, чем у молодых взрослых (группа 20–29 лет).

Радиационный риск в целом несколько выше у женщин, особенно при рентгенографии органов грудной клетки (в два–три раза), когда в поле облучения попадают более радиочувствительные у женщин легкие и молочные железы. При обследовании других органов радиационный риск у женщин и мужчин соизмерим.

По сравнению с оценкой риска, полученной с помощью эффективной дозы по МКРЗ-103, более реалистичные риски, оцененные через органно-эквивалентные дозы, у детей выше в 1,4–2,6 раза, риски у всех взрослых вместе ниже в 1,3–2,5 раза, а риски у пожилых взрослых ниже более чем на порядок. Наибольшее расхождение между двумя оценками риска, а именно недооценка риска при использовании эффективной дозы в четыре раза, обнаружено у девочек при рентгенографии грудной клетки, когда в поле облучения попадают как легкие, так и молочные железы. Риск вследствие маммографии взрослых женщин также недооценивается по эффективной дозе в два раза, поскольку эта доза не различает пол субъекта.

Выводы

1. Детальные оценки радиогенного риска отдаленных стохастических (канцерогенных и наследственных) последствий вследствие облучения при рентгенографических процедурах шести видов, полученные на основе эквивалентных доз в органах с учетом половозрастной радиочувствительности пациентов, показали, что зависимость риска от пола и возраста весьма значительна. Так, риск развития радиогенного рака у детей заметно выше, чем у взрослых (до четырех раз), а риск у пожилых людей в десятки раз ниже, чем у более молодых. Выше и риск медицинского облучения грудной клетки женщин, чем у мужчин.

2. Показано, что для некоторых категорий пациентов эффективная доза по МКРЗ не вполне адекватно отражает радиогенный риск для здоровья. Фактор недооценки риска составляет 1,4–2,6 для детей обоего пола и достигает 4 для девочек при рентгенографии грудной клетки. Напротив, для всех взрослых эффективная доза переоценивает риск в среднем в 1,3–2,5 раза, а для пожилых людей — в десять раз и более.

3. С точки зрения радиационной защиты пациентов, недооценка у детей риска, основанного на эффективной дозе, несомненно заслуживает внимания. Требуется ли разработка специальных дозиметрических величин для защиты пациентов от малых доз радиации, еще предстоит обсудить. Однако, по меньшей мере, сам факт значительной зависимости риска

от пола и возраста должен быть известен врачам-рентгенологам и учтен при планировании рентгенологических исследований.

4. Отсюда также следует, что эффективная доза — некорректный инструмент для сопоставления радиационных и нерадиационных диагностических технологий, предназначенных преимущественно для детей или для пожилых людей, поскольку многократно недооценивает или переоценивает радиационный риск.

В более общем плане наши данные поднимают вопрос о применимости существующей концепции эффективной дозы в радиационной защите пациентов от медицинского облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите 1990 года. Публикация МКРЗ 60. — М.: Энергоатомиздат, 1994, 192 с.
2. Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите 2007 года. Публикация МКРЗ 103. — М.: Алана, 2009, 312 с.
3. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия. Под ред. *М.М. Власовой*. — СПб.: Норма, 2003, 510 с.
4. *Белавина Е.А.* Организационно-методическое обеспечение лучевой диагностики и профилактики рака молочной железы у женщин в Санкт-Петербурге. — СПб.: Автореферат дисс. канд. мед. наук, 2006, 20 с.
5. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2006 Report. Volume I, Annex A. — NY.: United Nations, 2008.
6. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2008 Report. Volume I. Annex A. — NY.: United Nations, 2010.
7. *Барковский А.Н., Голиков В.Ю., Кальницкий С.А. и соавт.* Контроль эффективных доз облучения пациентов при медицинских рентгенологических исследованиях. МУК 2.6.1. 1797-03.
8. *Барковский А.Н., Барышков Н.К., Голиков В.Ю. и соавт.* Заполнение форм Федерального государственного статистического наблюдения № 3-ДОЗ. Роспотребнадзор. — М.: Методические рекомендации, 2007.
9. *Hart D., Jones D.G., Wall B.F.* Coefficients for Estimating Effective Doses from Paediatric X-ray Examinations. Report No. NRPB-R279 (1996).
10. *Голиков В.Ю., Барковский А.Н., Барышков Н.К., Власов А.Ю.* Оценка эффективных доз облучения пациентов при проведении рентгенологических исследований. //В сб.: «Радиационная гигиена». — СПб., 2003, С.75—88.

Поступила: 21.10.2011

Принята к печати: 24.02.2011

В.Ф. Демин¹, С.И. Иванов²

**ПО ПОВОДУ СТАТЬИ М.И. БАЛОНОВА И СОАВТ. «РИСК
СТОХАСТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ОБЛУЧЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ
РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ЗАВИСИМОСТЬ
ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА»**

V.F. Demin¹, S.I. Ivanov²

**On the paper of Balonov et al “Age and Sex Dependence of the Stochastic
Health Effects Due to Radiography”**

Целью работы является оценка риска стохастических эффектов облучения различных по полу и возрасту когорт пациентов, подвергающихся рентгенографическим исследованиям.

Для выполнения этой оценки в первой части статьи сделан выбор представительных рентгенографических процедур для анализа и проведены вычисления эквивалентных доз в органах и эффективной дозы.

К этой части статьи замечаний нет. Она содержит профессионально подготовленные, полезные для разных целей данные о дозах, получаемых пациентами при рентгенографических исследованиях.

Наши замечания относятся ко второй части статьи, описывающей метод и результаты оценки риска.

Основная расчетная формула (1) неверна. Как приближенную ее можно было бы использовать при некоторых обстоятельствах, но при этом обязательно следует указывать на ее приближенность, условия применимости и степень неточности.

Медико-демографические данные (МДД) России и США сильно различаются; результаты авторов с использованием МДД США даже при правильной процедуре расчета риска неприменимы к населению России.

Авторы статьи напрасно вставили подраздел о расчете риска по эффективной дозе.

Эффективная доза с ее коэффициентами разработана только для нормирования радиационного риска в показателях эффективной дозы. Что касается значений специфических коэффициентов риска, то они используются только как промежуточные вспомогательные значения для установления норм в показателях эффективной дозы и не приводятся в основном тексте публикации № 103, а только в приложении. Непригодность эффективной дозы для оценки риска подчеркивается в публикации № 103 МКРЗ (см. п.п. В230 — В232). Особенно это мало пригодно для населения России с его специфическими МДД.

Другие замечания:

1. Невнятно определен показатель радиационного риска (смертность, смертность + заболеваемость?). Уместно заметить, что в НРБ-99/2009 также отсутствует четкое определение коэффициентов риска.

2. Что такое возрастно-зависимая эффективная доза? Если она рассчитывается с коэффициентами эффективной дозы МКРЗ, усредненными по возрасту глобального населения, то введение такой возрастно-зависимой дозы некорректно.

Оценки риска, подобные приведенным в статье, вполне могут ввести в заблуждение читателей относительно оценки радиационного риска и применимости ее результатов.

¹ ГНЦ Курчатовский институт. E-mail: vfdemin_kiae@mail.ru

² E-mail: ivanov_si925@mail.ru

¹ National research center “Kurchatov institute”, Moscow.

E-mail: vfdemin_kiae@mail.ru

² E-mail: ivanov_si925@mail.ru