

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

№ 5

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 4.10.2011. 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 № 5 – 2011

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	5	Медицинское освидетельствование военнослужащих соединений и войсковых частей специального обеспечения с сосудистыми заболеваниями головного мозга <i>Н.И. Войко</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	10	Реакции кроветворной системы на хроническое облучение у жителей прибрежных сел реки Течи <i>А.В. Аклеев, И.В. Акушевич, Г.П. Димов, Г.А. Веремеева, Т.А. Варфоломеева, С.В. Украинцева, А.И. Яшин</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	21	Модифицированная модель оценки риска при ингаляционном поступлении радона <i>В.Ф. Дёмин, М.В. Жуковский, С.И. Иванов, И.В. Ярмошенко</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	31	Сцинтиграфическая визуализация воспалительных очагов в сердце <i>С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов, И.Ю. Проскокова</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	37	Моделирование сочетанных методов лучевой терапии злокачественных опухолей <i>Л.Я. Клеппер, Т.В. Юрьева</i>
ОБЗОР	44	Современные тенденции разработки молекулярных предиктивных маркеров ответа на лучевую и химио-лучевую терапию онкологических больных <i>С.Д. Иванов</i>
	56	Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа ^{68}Ga <i>А.А. Ларенков, Г.Е. Година, А.Б. Брускин</i>
ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ	74	К вопросу о завышенной оценке медицинских последствий аварии на ЧАЭС: причины и механизмы <i>С.В. Яргин</i>

CONTENTS № 5 – 2011

RADIATION SAFETY	5	Medical Examination of Military Personnel in Special Units and Regiments Suffering from Cerebral Vascular Diseases <i>N.I. Voiko</i>
RADIATION MEDICINE	10	Hemopoietic System Reactions of Residents Chronically Exposed to Ionizing Radiation in the Techa River Catchment Area <i>A.V. Akleyev, I.V. Akushevich, G.P. Dimov, G.A. Veremeyeva, T.A. Varfolomeyeva, S.V. Ukraintseva, A.I. Yashin</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	21	Modified Model of Health Risk Assessment from Inhaled Radon <i>V.F. Demin, M.V. Zhukovsky, S.I. Ivanov, I.V. Yarmoshenko</i>
NUCLEAR MEDICINE	31	Scintigraphic Imaging of Inflammatory Focuses in the Heart <i>S.I. Sazonova, Yu.B. Lishmanov, I.Yu. Proskokova</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	37	Modelling the Combined Methods of Radiotherapy of Malignant Tumours <i>L.Ia. Klepper, T.V. Iurieva</i>
REVIEW	44	Modern Tendencies in Development of Molecular Markers Predicting Response to Radiation and Radiochemotherapy in Cancer Patients <i>S.D. Ivanov</i>
	56	Gallium Radionuclides in Nuclear Medicine: Radiopharmaceuticals Based on ⁶⁸Ga <i>A.A. Larenkov, G.E. Kodina, A.B. Bruskin</i>
LETTER TO EDITOR	74	On the Overestimation of Chernobyl Consequences: Motives and Mechanisms <i>S.V. Jargin</i>

Н. И. Войко**МЕДИЦИНСКОЕ ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЕ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ И ВОЙСКОВЫХ ЧАСТЕЙ СПЕЦИАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ С СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА****N. I. Voiko****Medical Examination of Military Personnel in Special Units and Regiments Suffering from Cerebral Vascular Diseases**

РЕФЕРАТ

Цель: Проанализировать структуру заболеваемости и особенности проявлений цереброваскулярных болезней (ЦВБ) у военнослужащих соединений и войсковых частей специального обеспечения (СВЧСО), работающих с источниками ионизирующих излучений, оценить степень причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой, оптимизировать комплекс клинико-диагностических исследований при проведении военно-врачебной экспертизы у данного контингента.

Материал и методы: Исследование выполнено на основе данных, полученных при обследовании и медицинском освидетельствовании военно-врачебной комиссией 93 военнослужащих инженерно-технического состава (ИТС) СВЧСО с ЦВБ в период с 2005 по 2008 гг. При анализе заболеваемости ЦВБ военнослужащих СВЧСО и оценки степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой использовались также медицинские отчеты о состоянии здоровья военнослужащих СВЧСО. Для обработки результатов обследования использовали общепринятые методы статистического анализа. Частично статистический анализ выполнен с помощью интегрированного статистического пакета «STADIA» версии 6.0, включающего такие основные разделы прикладной статистики, как описательная статистика, критерии парных различий, регрессионный анализ и другие.

Результаты: Исследование показало, что распространенность ЦВБ у военнослужащих, работающих в спецсооружениях со специальными изделиями (СИ), в два раза выше, чем у военнослужащих, не связанных с обслуживанием СИ (1,23 % и 0,67 % соответственно). Анализ клинических проявлений и результатов лабораторных и инструментальных исследований не выявил существенных различий между опытной и контрольной группами. Выявлено неблагоприятное влияние комплекса факторов труда военнослужащих ИТС СВЧСО, обслуживающих СИ, на уровень заболеваемости ЦВБ. Выявлена профессиональная обусловленность ЦВБ со средней степенью причинно-следственной связи (относительный риск 1,83, этиологическая доля вклада факторов труда 41,7 %).

Выводы: Итоги нейропсихологического обследования военнослужащих с ЦВБ указывают на необходимость включения этого метода в обязательный комплекс клинико-диагностических исследований при проведении военно-врачебной экспертизы. Учитывая неблагоприятное влияние комплекса факторов труда на заболеваемость ЦВБ у военнослужащих, обслуживающих СИ, нельзя снижать требования к допуску военнослужащих к службе в спецсооружениях, в том числе работе с радиоактивными веществами (РВ), источниками ионизирующего излучения (ИИИ).

Ключевые слова: ионизирующие излучения, факторы риска, цереброваскулярные болезни, военнослужащие

ABSTRACT

Purpose: Analysis of morbidity structure and peculiarities of exhibiting cerebrovascular diseases (CVD) among military personnel of special units and regiments (SUR), estimation of causal-consequent relationship between health disturbance and work, optimization of clinical-diagnostic investigations when conducting military-medical examination among the mentioned contingent.

Material and methods: The investigation has been elaborated on the basis of the data obtained during medical examination of 93 military personnel suffering from CVD among engineering-technical personnel (ETP) in SUR conducted by a military-medical commission over the period of 2005 to 2008. In CVD cases analysis of SUR personnel and estimation of causal-consequent relationship between health disturbance and work, the medical reports of personnel health in SUR were also used. Generally accepted statistical analysis methods were usually applied to the data processing of examination results. Partial statistic analysis have been accomplished applying the integral statistic package of STADIA version 6.0 including such principal section of applied statistics as descriptive statistics, conjugate distinction criteria, regressive analysis and others.

Results: The investigation displayed that CVD extent among military personnel working in special structures with special weapons (SW) is two times higher if compared to personnel not connected to SW (1.23 % and 0.67 %, respectively). The elaborated analysis of clinical factors and results of laboratory and instrumental research methods did not reveal significant differences in the way of CVD manifestation in the test group with respect to the control one. Unfavorable effect of work factors complex for ETP in SUR, dealing with SW, on CVD cases level has been revealed, as well as professional CVD stipulation at the average degree of causal – consequent relationship (relative risk is 1.83 etiological portion of work factors contribution is 41.7 %).

Conclusion: The results of neuropsychological examination of personnel suffering from CVD indicate to the necessity of including this method into the obligatory complex of clinical-diagnostic investigation when conducting military-medical examination. Considering unfavorable influence of work factors on CVD cases among personnel dealing with SW, it is not reasonable to decrease requirements to military personnel access to the service in special structures and to work with radioactive materials and ionizing radiation sources.

Key words: ionizing radiation, risk factors, cerebrovascular diseases, military men

Введение

В современных условиях реформирования вооруженных сил России существенно возрастает роль человеческого фактора, т.к. именно от него зависит боеготовность войск, социальное благополучие личного состава и общества в целом. Немаловажную роль в проблеме социальной защиты военнослужащих играет военно-врачебная экспертиза, особенно при определении причинной связи заболеваний с военной службой.

Особое значение экспертиза профессиональной пригодности приобретает для контингента СВЧСО, поскольку это напрямую влияет на боеготовность сил ядерного сдерживания [1]. В число задач военно-врачебной экспертизы входят: изучение влияния неблагоприятных факторов военного труда на состояние здоровья военнослужащих, выработка рекомендаций по улучшению условий их труда и отдыха, обобщение критериев отбора, изучение причин дисквалификации военных специалистов и разработка предложений по сохранению их здоровья [2].

Вопросам диагностики ЦВБ в литературе уделено большое внимание, однако комплексные исследования по анализу заболеваемости ЦВБ у военнослужащих инженерно-технического состава (ИТС) СВЧСО не проводились.

Целью работы являлось изучение структуры заболеваемости, особенностей проявлений ЦВБ у военнослужащих ИТС СВЧСО, оценка степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой и оптимизация комплекса клинко-диагностических исследований при проведении военно-врачебной экспертизы у данного контингента.

Материал и методы

На базе ФГУ «1080 ЦВГ 12 ГУ Минобороны России», в период с 2005 по 2008 годы было проведено обследование и медицинское освидетельствование военно-врачебной комиссией 93 военнослужащих ИТС СВЧСО с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

По специфике и условиям службы все обследуемые были разделены на две группы: первую (опытную) составили 46 военнослужащих, работающих в спецсооружениях с СИ, вторую (контрольную) — 47 военнослужащих, не связанных с техническим обслуживанием СИ.

Представленные группы были однородны по возрасту, полу, специфике профессиональной деятельности. Средний возраст в первой группе составлял 43,8 года, во второй — 46,6 лет. Наибольший удельный вес составляли военнослужащие со сроком службы 21–30 лет.

Клиническое исследование военнослужащих с ЦВБ включало изучение жалоб, анамнеза, соматического и неврологического статуса. В работе применялись лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови (определяли уровень глюкозы, липидный спектр), клинический анализ мочи, электроэнцефалография, реоэнцефалография, церебральная доплерография, рентгенография шейного отдела позвоночника, а также рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томографии головного мозга. При проведении нейропсихологического исследования военнослужащих использовались известные методики оценки психического статуса, мышления и памяти [3].

Для статистической обработки клинических данных и результатов нейропсихологического исследования использовали *t*-критерий Стьюдента. Анализ полученных данных выполнялся с применением методов непараметрической статистики (*φ*-критерий Вилкоксона, χ^2). Комплексное статистическое исследование клинических материалов выполнялось с помощью интегрированного статистического пакета «STADIA» версии 6.0.

Результаты и обсуждение

Специальные изделия являются потенциально опасными техническими устройствами, поскольку в их состав входят радиоактивные и взрывчатые вещества. На местах постоянной работы военнослужащих, связанных с эксплуатацией СИ, имеет место проникающее ионизирующее излучение. Особенностью рабочих помещений заглубленных специальных сооружений является наличие естественных радиоактивных почвенных газов (радон-222, торон-220). При штатной эксплуатации СИ облучение персонала не превышает установленные нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009 для персонала группы Б (5 мЗв в год в среднем за любые последовательные пять лет, но не более 12,5 мЗв в год).

Доза, полученная персоналом, может определяться как расчетным путем, так и при помощи инструментальных методов. Методы инструментальной индивидуальной дозиметрии получили широкое распространение в СВЧСО в 2000-х годах. В это время практически все объекты, на которых выполняются работы с источниками ионизирующих излучений, были оснащены комплектами термолюминисцентной индивидуальной дозиметрии (фирма «Байкрон», США) и адаптированным под особенности спектра излучения специзделий методическим аппаратом расчета дозы облучения. Примерно в то же время в специальных сооружениях стал осуществляться

контроль содержания в воздухе радона и продуктов его распада, и при помощи организационных мер (в числе которых своевременная вентиляция сооружения) было исключено облучение персонала за счет этого природного фактора.

Среднегодовая доза в группе военнослужащих, работающих с СИ, составила 1,29 мЗв. Превышения суммарной дозы за год не выявлено. Продолжительность работы персонала ИТС в специальных сооружениях рассчитывалась с учетом среднегодовой дозы и мощности эквивалентной дозы гамма-излучения от специзделий. Среднее число часов в году, проработанных военнослужащими с СИ, составило 338,4 часа (62 рабочих дня). С учетом подготовительных и хозяйственных работ непосредственная работа со специзделиями проводится 237 часов в году (43 рабочих дня).

В соответствии с Руководством Р 2.2.2006-05 [4], условия труда с ионизирующим излучением относятся к допустимому (второму) классу, при котором максимальная потенциальная эффективная доза не должна превышать 5 мЗв/год.

Учитывая, что при соблюдении норм радиационной безопасности личный состав частей специального обеспечения подвергается воздействию ионизирующего излучения в дозах ниже допустимых, следует обратить внимание на другие неблагоприятные факторы профессиональной деятельности. К таким факторам относятся: психоэмоциональное напряжение, обусловленное высокой степенью ответственности, значимостью ошибки, возможностью возникновения чрезвычайных и аварийных ситуаций, дежурства в составе суточного наряда, частые командировки в составе подвижных формирований, условия жизни. Профессиональная деятельность усложняется постоянно возрастающим объемом информации, необходимостью принимать решения в условиях дефицита времени, работой в различное время суток и другими подобными обстоятельствами.

Структура ЦВБ у военнослужащих ИТС СВЧСО приведена в табл.

Цереброваскулярные болезни у военнослужащих представлены дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I и II стадии, транзиторными ишемиями головного мозга, ишемическими инсультами. С высокой достоверностью ($p < 0,01$) ЦВБ преобладают у военнослужащих ИТС, связанных с обслуживанием СИ, а в структуре ЦВБ преобладают болезни ДЭ I стадии.

В литературе широко используется понятие факторов риска, под которыми понимают совокупность неблагоприятных внутренних (генетических, метаболических) и внешних факторов, обуславливающих возникновение именно ЦВБ у данного индивидуума. Корректируемыми факторами риска, значение которых достоверно доказано, являются артериальная гипертензия, нарушение сердечного ритма, сахарный диабет, тромбоишемические атаки, курение [5, 6].

Проанализировав факторы риска ЦВБ в группах, можно говорить о достоверном преобладании у военнослужащих, работающих с СИ, лиц с неблагоприятной наследственностью по ишемической болезни сердца ($p < 0,05$), но их доля в группах была незначительной — 10,8 % и 2,1 % в первой и второй группах соответственно. В числе сопутствующих заболеваний в первой группе достоверно чаще встречался остеохондроз шейного отдела позвоночника ($p < 0,01$), что может способствовать увеличению заболеваемости ЦВБ у данного контингента. При распределении военнослужащих первой группы по количеству факторов риска от 0 до 5 отмечается, что наибольшему количеству факторов риска соответствует наибольшее число военнослужащих с ЦВБ.

Основными жалобами у военнослужащих с ЦВБ являлись головные боли, головокружение, раздражительность, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, эмоциональная неустойчивость и снижение памяти. Среди неврологических симптомов чаще других встречались: асте-

Таблица

Структура ЦВБ у военнослужащих ИТС СВЧСО

Диагноз	Группа	
	Военнослужащие, связанные с обслуживанием СИ	Военнослужащие, не связанные с обслуживанием СИ
Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии	1,18	0,65
с псевдоневротическим синдромом	1,09	0,56
с единичным преходящим нарушением мозгового кровообращения	0,03	0,04
с редкими преходящими нарушениями мозгового кровообращения	—	0,01
с последствиями ишемического инсульта	0,03	—
с редкими простыми обмороками	0,03	—
с редкими эпилептическими припадками	—	0,03
Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии	—	0,03
Редкие транзиторные ишемии головного мозга	0,05	—

нические проявления, слабость конвергенции глазных яблок, асимметрия носогубных складок, повышение глубоких рефлексов, анизорефлексия, патологические кистевые рефлекссы. Раздражительность и шум в голове у военнослужащих первой группы по сравнению со второй наблюдались значимо чаще ($p < 0,05$) и достоверно чаще встречалась дистальная гипотермия ($p < 0,05$).

Учитывая, что сочетание жалоб на головокружение, шум в голове и в ушах в опытной группе встречалось чаще и достоверно чаще диагностировался остеохондроз шейного отдела позвоночника, можно предположить значимое вертеброгенное влияние на кровоток в вертебрально-базилярном бассейне у военнослужащих, работающих с СИ.

В целом лабораторные и инструментальные методы обследования не выявили существенных различий в характере проявлений ЦВБ в двух группах. Поскольку наибольшее число отличий между группами определяется при проведении ЭЭГ, представляется необходимым включение данного метода в обязательный перечень обследований для военнослужащих, работающих с СИ.

Исходя из результатов обследования, можно говорить, что факторы труда военнослужащих первой группы не оказывают влияния на характер проявлений и течения ЦВБ. Возможно, характер труда влияет на реализацию имеющихся факторов риска, в пользу этого говорит и то, что в первой группе было больше военнослужащих с максимальным количеством анализируемых факторов риска, хотя требования к состоянию здоровья при отборе военнослужащих для работы в спецсооружениях со специделиями более высокие. Поскольку при установлении ЦВБ военнослужащих не допускают к работе с ИИИ и РВ, проследить, как в дальнейшем влияли бы факторы труда на развитие имеющегося заболевания, не представляется возможным.

Проведение нейропсихологического обследования показало, что основная часть военнослужащих не имела когнитивных нарушений. Хороший уровень развития общих интеллектуальных способностей и психомоторных качеств в опытной группе военнослужащих был выявлен у 40 %, удовлетворительный — у 40 %, неудовлетворительный — у 20 %. 80 % военнослужащих опытной группы соответствовали психологическим требованиям деятельности, 20 % — не соответствовали.

Исследование военнослужащих первой группы по шкале тревожности Спилберга—Ханина свидетельствовало об отсутствии неблагоприятных личностных особенностей у всех (100 %) военнослужащих ИТС, работающих с СИ в спецсооружениях.

На основе принципов доказательной медицины, в частности клинической эпидемиологии, возможна

количественная оценка степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой. Относительный риск RR (relation risk) показывает соотношение показателей заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию изучаемого фактора риска. При подсчете относительный риск ЦВБ у военнослужащих ИТС, обслуживающих СИ, составил 1,83, а этиологическая доля вклада факторов труда (EF) в заболеваемость ЦВБ составила 41,7 %. В соответствии с нормативными данными Руководства Р 2.2.1766-03 [7], можно сделать вывод, что ЦВБ, выявленные у военнослужащих, занимающихся обслуживанием СИ, относятся к классу профессионально обусловленных со средней степенью причинно-следственной связи.

Факторы рабочей среды способны вызывать профзаболевания лишь при определенной силе, ритме и длительности действия. Если значения указанных параметров ниже минимальных действующих, они являются факторами риска для лиц с измененной реактивностью и сниженной резистентностью, а также при комбинированных воздействиях [8]. Развитие и выраженность церебральной сосудистой патологии четко коррелирует со степенью напряженности умственного труда; она формируется в более ранние сроки (при стаже 5–10 лет), отличается быстрым прогрессированием и преобладанием более тяжелых форм [9].

Ведение отдельной отчетности и статистики по контингентам с особыми условиями службы, в частности служащим в спецсооружениях и обслуживающим СИ, позволит более тщательно анализировать имеющиеся у военнослужащих факторы риска ЦВБ и динамику сосудистых заболеваний головного мозга, разрабатывать меры профилактики, в том числе меры, улучшающие условия службы.

Для предупреждения заболеваний, обусловленных профессиональной деятельностью, важное значение имеют мероприятия первичной профилактики. Психофизиологический отбор военнослужащих, деятельность которых характеризуется высоким психическим напряжением, нарушенным естественным ритмом сна и бодрствования, гиподинамией, повышенными требованиями к функциональному состоянию различных анализаторов, выявляет лиц, способных по психофизиологическим и индивидуально-психологическим качествам к эффективному обучению и профессиональной деятельности [8]. Психофизиологическое сопровождение профессиональной деятельности позволяет определять состояние функциональных резервов организма, верифицировать начальные признаки заболеваний, в том числе ЦВБ, и тем самым способствовать профессиональной надежности и продлению профессионального долголетия.

Военнослужащим, не предъявляющим жалоб, но имеющим факторы риска ЦВБ, и с жалобами астенического характера целесообразно проведение нейропсихологического обследования, т.к. единственным проявлением ранних признаков ЦВБ являются изменения психических процессов памяти, внимания и мыслительной деятельности. На основе анализа результатов нейропсихологического обследования можно сделать выводы о профессиональной пригодности военнослужащих.

При диагностике ЦВБ необходимо тщательное полномасштабное обследование с использованием современных методов нейровизуализации, нейропсихологических методов для исключения ошибок при установлении диагноза, гипердиагностики.

Учитывая неблагоприятное влияние факторов труда на заболеваемость ЦВБ у военнослужащих ИТС СВЧСО, работающих с СИ, при проведении военно-врачебной экспертизы необходимо ограничить их допуск к работе в спецсооружениях с СИ. Возможно, ограничение допуска в спецсооружения для обслуживания СИ должно быть и для военнослужащих с заболеваниями, которые являются факторами риска для ЦВБ, поскольку продолжение службы на данных должностях будет повышать вероятность развития ЦВБ у данного контингента.

Выводы

1. Распространенность цереброваскулярных болезней у военнослужащих ИТС СВЧСО, работающих в спецсооружениях с СИ, в два раза выше, чем у военнослужащих ИТС, не работающих в спецсооружениях с СИ (1,23 % и 0,67 % соответственно).
2. Дозовой зависимости между частотой цереброваскулярных болезней и уровнем облучения военнослужащих ИТС СВЧСО, работающих в спецсооружениях с СИ (среднегодовая доза 1,29 мЗв) не было обнаружено.
3. Анализ клинических проявлений и результатов лабораторных и инструментальных методов исследований не выявил существенных различий в характере проявлений ЦВБ у военнослужащих ИТС, занятых обслуживанием СИ по сравнению с военнослужащими, не обслуживающими СИ.
4. Выявлено неблагоприятное влияние комплекса факторов труда военнослужащих ИТС СВЧСО, обслуживающих СИ, на уровень заболеваемости ЦВБ. Сосудистые заболевания головного мозга относятся к классу профессионально обусловленных со средней степенью причинно-следственной связи (относительный риск 1,83, этиологическая доля вклада факторов труда 41,7 %).

5. По итогам нейропсихологического обследования военнослужащих с ЦВБ, занятых обслуживанием СИ, 80 % в основном и частично соответствовали психологическим требованиям деятельности и 20 % не соответствовали им, что указывает на необходимость включения этого метода в обязательный комплекс клинико-диагностических исследований при проведении военно-врачебной экспертизы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безопасность ядерного оружия России. Под ред. *В.Н. Михайлова*. Министерство РФ по атомной энергии. — М., 1998, 148 с.
2. Расписания болезней и ТДТ. Приложение к Положению о военно-врачебной экспертизе, утвержденному постановлением Правительства РФ 2003 года № 123.
3. Методическое пособие по оценке профессиональной пригодности военнослужащих специальных технических войск к выполнению специальных работ. — М.: Министерство обороны РФ, 1998, 76 с.
4. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство Р 2.2.2006-05. — М.: Информационно-издательский центр Минздравсоцразвития России, 2005.
5. *Виноградова Т.Е.* Динамика распространенности сосудистых заболеваний головного мозга и их факторов риска в открытой популяции крупного города Западной Сибири. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Новосибирск, 1998, 24 с.
6. *Деев А.С., Захарушкина И.В.* Причинные факторы, течение и исходы ишемического инсульта у лиц молодого возраста. // Неврол. журн., 1999, № 6, С. 28—31.
7. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. Руководство Р 2.2.1766-03. — М.: Информационно-издательский центр Минздравсоцразвития России, 2003.
8. Профессиональная патология у военных специалистов РВСН. Учебное пособие. Под ред. *В.К. Курочки*. — М.: ЦИПК РВСН, 1997, 176 с.
9. *Григорьева Т.А.* Роль психоэмоционального напряжения в развитии цереброваскулярной патологии у работников административно управленческого аппарата. Дисс. канд. мед. наук, — М.: 2000, 151 с.

Поступила: 01.04.2011

Принята к публикации: 06.06.2011

**А.В. Аклеев¹, И.В. Акушевич², Г.П. Димов¹, Г.А. Веремеева¹,
Т.А. Варфоломеева¹, С.В. Украинцева², А.И. Яшин²**

**РЕАКЦИИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ НА ХРОНИЧЕСКОЕ
ОБЛУЧЕНИЕ У ЖИТЕЛЕЙ ПРИБРЕЖНЫХ СЕЛ РЕКИ ТЕЧИ**

**A.V. Akleyev¹, I.V. Akushevich², G.P. Dimov¹, G.A. Veremeyeva¹,
T.A. Varfolomeyeva¹, S.V. Ukraintseva², A.I. Yashin²**

**Hemopoietic System Reactions of Residents Chronically Exposed to Ionizing
Radiation in the Techa River Catchment Area**

РЕФЕРАТ

Цель: Ретроспективное изучение влияния дозы и мощности дозы облучения красного костного мозга и различных модифицирующих облучение факторов (пола, возраста, сопутствующих заболеваний) на количество различных клеточных элементов периферической крови жителей прибрежных сел р. Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Материал и методы: Для проведения указанного анализа из медико-дозиметрической базы данных УНПЦ РМ были отобраны результаты исследования периферической крови и данные о состоянии здоровья (диагнозы) членов когорты, имевших реконструированную дозу облучения красного костного мозга (в соответствии с Дозиметрической системой реки Теча-2009) и проходивших в период с 1951 по 1956 гг. медицинское обследование в клинике УНПЦ РМ. Для анализа данных использованы методы, основанные на эмпирических оценках частоты состояний, характеризующихся склонностью к цитопении, в зависимости от накопленной дозы и интенсивности облучения, с последующим использованием обобщенных линейных моделей и логистической регрессии.

Результаты: Значительных изменений в характере распределения клеток крови не отмечено, но выявлено статистически значимое смещение медианы количества функциональных клеточных элементов периферической крови в сторону уменьшения с увеличением мощности дозы облучения. В результате использования логистической модели и критерия отношения правдоподобия были определены наилучшие предикторы развития цитопений в соответствующих клеточных популяциях периферической крови. Установлено, что количество эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов определяется мощностью дозы облучения костного мозга в предшествующий измерению год. Количество лимфоцитов и моноцитов в периферической крови определяется текущей мощностью дозы. Для оценки влияния хронического облучения на гемопоэз предложено использовать удваивающую дозу.

Выводы: 1. Многолетнее низкоинтенсивное облучение костного мозга (максимальная мощность дозы достигает 2,44 Гр/год) может приводить к угнетению кроветворения, проявляющемуся в снижении количества клеточных элементов периферической крови и увеличению частоты состояний, характеризующихся склонностью к цитопении. 2. Частота отклонений ниже нормальных значений во всех клеточных линиях определяется уровнем текущей или предшествующей мощно-

ABSTRACT

Purpose: A retrospective study of the influence of dose and dose rate of red bone marrow irradiation and various modifying factors (gender, age, concomitant diseases) in peripheral blood cell composition of residents chronically exposed to radiation in the Techa River catchment area.

Material and methods: Medical dosimetry database of URCRM served as a source of information on results of complete blood counts and health status data (diagnosis) for members of the Techa River cohort who had reconstructed red bone marrow doses (in accordance with the Techa River Dosimetry System 2009), and underwent medical examination at the URCRM clinic since 1951 to 1956. Data analysis method was based on the empirical estimation of the frequency of conditions characterized by a tendency to cytopenia in all peripheral blood cell lines, depending on the cumulative dose and intensity of exposure, followed by the use of generalized linear models and logistic regression.

Results: There were no significant changes in the character of distribution of blood cells, but statistically significant shift of median of cell count of each hematopoietic line in the direction of decreasing with increasing of dose rate was observed. As a result of the logistic model and the likelihood ratio test the best predictors of cytopenias were obtained. It was found that the number of red blood cells, platelets and neutrophils is determined by the dose-rate irradiation of bone marrow in the year previous to the measurement. The number of lymphocytes and monocytes in peripheral blood is determined by the current dose rate. To assess the effect of chronic exposure on hematopoiesis the use of two-fold increase of dose rate is suggested.

Conclusion: 1. Long-term radiation exposure of bone marrow (the maximum dose rate reaches 2.44 Gy/year) can lead to inhibition of hematopoiesis seen in the reduction of peripheral blood cell counts and increase of frequency of conditions characterized by a tendency to cytopenia in all counts. 2. Frequency deviations below normal values in all peripheral blood cell lines determined by the level of the current or prior irradiation of bone marrow. The early response of lymphoid and monocytic lines is observed. A longer latent period of reaction is typical for erythrocytes, platelets and granulocytes. 3. The contribution of modifying factors (gender, age at the period of maximal exposure, concomitant diseases) is less important for the suppression of hematopoietic function, than the intensity of exposure. 4. Two-fold increase of frequency of conditions characterized by a tendency to cytopenias under chronic radiation exposure should be expected for values of annual doses exceeding 124 mGy.

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

² Центр по изучению популяционного здоровья и старения, Университет Дьюка, Дюрем, Северная Каролина, США

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia. E-mail: dimov@urcrm.chel.su

² Center for Population Health and Aging, Duke University, Durham, NC, USA

сти дозы облучения костного мозга. Особенностью ответа клеток лимфоидного и моноцитарного ряда является более ранняя их реакция на облучение. Более продолжительный латентный период реакции характерен для эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов. 3. Вклад модифицирующих факторов (пол, возраст в период максимального воздействия, наличие сопутствующих заболеваний) менее значим для угнетения кроветворной функции, чем интенсивность облучения. 4. Удвоения частоты состояний, характеризующихся склонностью к цитопении, при хроническом радиационном воздействии следует ожидать при величинах годовой дозы, превышающих 124 мГр.

Ключевые слова: гемопоэз, тканевые реакции, хроническое радиационное воздействие, река Теча

Key words: hemopoiesis, tissue reactions, chronic radiation exposure, the Techa River

Введение

Необходимость ретроспективного анализа детерминированных эффектов облучения обусловлена изменением представлений об эффектах в тканях после облучения, которые нашли отражение в Публикации 103 Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) [1].

Детерминированные эффекты облучения (в настоящее время — тканевые реакции) ранее определялись как клинически значимые эффекты, вызванные ионизирующим излучением, для развития которых необходимо достичь порога дозы, ниже которого эффект отсутствует, а выше — тяжесть эффекта зависит от дозы [2].

Сегодня очевидно, что тканевые реакции в ответ на воздействие ионизирующего излучения определяются не только мощностью и дозой облучения, но и структурно-функциональными характеристиками облученной ткани и индивидуальными особенностями организма (такими, как уровень антиоксидантов, простагландинов, белков теплового шока, факторов роста и др.). Они могут наблюдаться в ранние (цитопении, гипоплазия костного мозга и др.) или отдаленные (катаракта) сроки после начала облучения. Для достижения уровня обнаруживаемого (клинически значимого) повреждения необходима гибель и нарушение функции определенной доли зрелых специализированных клеток. Это предопределяет наличие порога дозы (дозового диапазона) для тканевых реакций, который зависит от уровня повреждения клеток и чувствительности метода, используемого для выявления повреждения ткани. Тканевые реакции являются результатом не только радиационной гибели клеток-мишеней, но и следствием изменения их функциональной активности в результате облучения. В основе этих эффектов лежат нарушения внутриклеточного метаболизма, задержка митотической активности, нарушение межклеточного взаимодействия и другие аномалии, обусловленные нарушением внутри- и межклеточных сигнальных путей, повреждением протеинов, липидов, углеводов и других

сложных молекул активными формами кислорода и азота, генерируемыми в облученной ткани [3–5].

При этом необходимо различать пороги доз, вызывающих адаптивные ответы клеток и тканей, и доз, приводящих к структурным изменениям и нарушению функции ткани. С практической точки зрения, важно отметить, что значения доз, при которых регистрируются адаптивные реакции тканей, очень низки, имеет место их значительная индивидуальная вариабельность, и поэтому их трудно установить. Более того, для оценки порогов доз для эффектов хронического облучения необходимы принципиально новые подходы, т.к. критерий оценки порога дозы для острого облучения, согласно которому пороговой считается доза, вызывающая эффект у 1–5 % экспонированных индивидов, не подходит для хронического облучения [2]. Спонтанный уровень регистрируемых эффектов хронического облучения часто превышает указанные уровни.

Реакция ткани на облучение представляет собой интегральный результат всех разнообразных клеточных ответов в облученной ткани и системе, к которой ткань принадлежит. Реакция гемопоэза включает ответы как со стороны кроветворных клеток костного мозга, периферической крови и других органов, так и со стороны межклеточного матрикса, эндотелия сосудов, фибробластов, макрофагов и др. Механизм толерантности тканей к хроническому облучению имеет сложную природу и связан с комплексом субклеточных, клеточных, тканевых, органных и даже организменных адаптивных реакций на хроническое облучение [6].

Особенностью хронического облучения является длительное воздействие ионизирующего излучения, при котором эффекты повреждения клеточных структур (ядра, клеточной мембраны и др.), с одной стороны, и процессы, компенсирующие это повреждение, с другой стороны, протекают параллельно. Механизмы адаптации к хроническому облучению, реализуемые в различных тканях, имеют некоторые особенности, обусловленные структурно-функциональной спецификой их клеток и организацией ткани [7].

Предполагается, что дозы хронического облучения, вызывающие детерминированные эффекты, выше доз острого облучения. Известно, что различные виды экспериментальных животных могут без нарушения функции облученных тканей, органов и организма в целом переносить дозы хронического облучения, которые превышают абсолютно летальные дозы острого облучения [8].

Кроветворная ткань является одной из наиболее радиочувствительных в организме человека, а ее состояние является критическим для выживания и, как правило, определяет исход лучевой болезни [8–10]. Высокая радиочувствительность гемопоэза к острому и хроническому облучению подтверждена в многочисленных экспериментах на животных [10–14]. Реакция гемопоэза человека на низкоинтенсивное хроническое облучение изучена недостаточно.

В условиях хронического воздействия ионизирующих излучений с низкой ЛПЭ имеет место сложная перестройка в системе гемопоэза с вовлечением разнообразных механизмов адаптации. Кроветворная система способна поддерживать достаточный уровень функциональных клеток в крови за счет их повышенной продукции вследствие сокращения клеточного цикла и времени созревания [15], усиления пролиферативной активности ранних клеточных форм (стволовых клеток и клеток-предшественников) [14], развития экстрамедуллярного кроветворения [16]. Кроме того, у радиоадаптированных животных установлено повышение репарации сублетальных повреждений в костно-мозговых предшественниках [17].

Критичным для восстановления гемопоэза является число и качество выживших после облучения гемопоэтических стволовых клеток. Восстановимое повреждение (т.е. возможное спонтанное восстановление гемопоэза) наблюдается, если более чем 2 % стволовых клеток и клеток-предшественников остаются интактными для репликации и дифференцировки. Если их уровень после облучения уменьшается ниже критического, периферическая кровь истощается из-за недостатка пополнения за счет пролиферации и дифференцировки стволовых клеток [16].

В экспериментах на животных показана значительная индивидуальная вариабельность реакции тканей на хроническое облучение, которая обусловлена разнообразными особенностями организма, в том числе особенностями репарации радиационных повреждений [18].

Одним из наиболее ранних последствий хронического облучения человека является угнетение костномозгового кроветворения, которое обусловлено, главным образом, снижением пролиферативной активности стволовых и коммитированных предшественников гемопоэза [16]. По результатам ранее проведенных наблюдений, у жителей прибрежных

сел реки Течи, подвергшихся многолетнему облучению, снижение числа тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов в крови отмечалось при дозе облучения красного костного мозга (ККМ) более 0,3–0,5 Гр/год и сохранялось в течение ряда лет [19, 20]. Фатальная гипоплазия костного мозга с подавлением всех ростков кроветворения развивалась у персонала ПО «Маяк» в условиях хронического облучения при мощности дозы более 4,5 Гр/год и суммарной дозе более 8 Гр [21]. Вместе с тем, многие параметры ранней лучевой патологии со стороны гемопоэза до настоящего времени недостаточно изучены. Мало известно о продолжительности латентного периода, радиочувствительности отдельных ростков кроветворения и их зависимости от мощности и дозы облучения.

Целью настоящего исследования является ретроспективное изучение влияния дозы и мощности дозы облучения ККМ и различных факторов модифицирующих действие облучения (пол, возраст, сопутствующие заболевания), на количество клеток периферической крови у жителей прибрежных сел р. Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Проведенное исследование является продолжением изучения состояния системы кроветворения при хроническом радиационном воздействии в данной когорте лиц [13, 19, 20]. Полученные результаты дополняют уже имеющиеся данные о процессах, которые происходят в кроветворной системе человека при хроническом облучении в период максимального воздействия в широком диапазоне доз (максимальное значение накопленной дозы облучения ККМ достигало 5,55 Гр) и мощностей доз (до 2,44 Гр/год), установленных на основании новых дозиметрических оценок, и позволяют оценить вклад ряда модифицирующих факторов.

Материал и методы

Исследуемый контингент

В ходе исследования был проведен анализ клеточного состава периферической крови жителей прибрежных сел р. Течи, которые подвергались пролонгированному облучению долгоживущими радионуклидами в результате сброса жидких радиоактивных отходов (ЖРО) в реку на ПО «Маяк» (Челябинская область, Россия). Общая активность ЖРО, попавших в реку с 1949 по 1956 гг., составила около 88,7 ПБк [22].

Члены когорты р. Течи (КРТ), насчитывающей почти 30 тысяч человек, подверглись облучению смесью радионуклидов, преимущественно ^{90}Sr и ^{137}Cs . Систематическое медицинское наблюдение позволило проследить жизненный статус, состояние здо-

ровья и причины смерти членов когорты за более чем 50-летний период наблюдения [23]. Широкий диапазон доз облучения позволяет анализировать характер зависимости «доза–эффект».

Из медико-дозиметрической базы данных УНПЦ РМ были отобраны результаты исследования периферической крови и данные о состоянии здоровья (диагнозы) членов КРТ, имевших реконструированную дозу облучения ККМ (в соответствии с TRDS-2009) [22] и проходивших с 1951 по 1956 гг. медицинское обследование в клинике УНПЦ РМ. Характеристика выборки представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемого контингента

Параметр		Характеристика
Мужчины, n (%)		1419 (35,2)
Женщины, n (%)		2613 (64,8)
Всего, n (%)		4032 (100)
Средний возраст на начало облучения, лет		24,9±0,23
Возрастные группы на момент начала облучения, n (%)	до 18 лет	1366 (33,9)
	19–30 лет	1077 (26,7)
	31–40 лет	691 (17,1)
	41–54 лет	685 (17,0)
	55 лет и старше	213 (5,3)
Средняя мощность дозы (±SE) внешнего и внутреннего облучения ККМ, мГр/год		47,4±0,01 (SD = 101,7; max = 2443,6; min = 0,00001).
Средняя накопленная доза (±SE) на ККМ на 1956 год, мГр		369,6±6,4 (SD = 432,6; max = 5551,6; min = 0,0001).

Внутреннее облучение было определяющим для 80 % населения (жителей участков среднего и нижнего течения реки). В то же время, жители верховьев реки подверглись как внешнему, так и внутреннему облучению, причем уровни внешнего и внутреннего облучения для жителей верховьев были сопоставимы [22, 24, 25].

В анализ были включены результаты первого исследования клеточного состава периферической крови в период с 1951 по 1956 гг.: содержание эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. В качестве нижней границы нормальных значений данных показателей использовались следующие абсолютные величины: $4,0 \times 10^{12}$ клеток/л (мужчины) и $3,7 \times 10^{12}$ клеток/л (женщины) для эритроцитов; 180×10^9 клеток/литр для тромбоцитов; $2,0 \times 10^9$ клеток/л для нейтрофилов; $1,3 \times 10^9$ клеток/л для лимфоцитов и $0,09 \times 10^9$ клеток/л для моноцитов [26]. Отклонения количественных показателей периферической крови ниже этих значений расценивались как склонность к цитопении.

Статистические методы обработки данных

Отобранный для исследования контингент имеет ряд особенностей:

- отсутствие информации о характере распределения функциональных элементов периферической крови до облучения;
- отсутствие «чистого» контроля и использование внутреннего контроля (лиц, чья накопленная доза составляла менее 1 мЗв/год за каждый год наблюдения), поскольку частота отклонений в показателях периферической крови в этой группе может превышать таковую в основной группе;
- необходимость учета всех возможных модифицирующих факторов (в частности, сопутствующие заболевания).

Все эти особенности обуславливают нестандартный выбор статистических методов исследования. Для анализа данных использованы методы, основанные на эмпирических оценках частоты состояний, характеризующих склонностью к цитопении в большинстве линий клеток периферической крови, в зависимости от накопленной дозы и интенсивности облучения, с последующим использованием обобщенных линейных моделей и логистической регрессии [27]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

На первом этапе проводилось моделирование эмпирических распределений с помощью набора стандартных распределений, включающего нормальное, гамма- и логнормальное распределения, причем среднее моделировалось как линейная функция переменных (пол, возраст, накопленная доза, мощность дозы облучения и др.), измеряемых для каждого индивидуума. Был проведен поиск наиболее влияющих на характер распределения переменных. Основные переменные, влияющие на характер распределения, были определены с помощью критерия отношения правдоподобия [28].

На втором этапе анализировался эффект воздействия, а именно частота отклонений количества клеток периферической крови ниже нормальных значений под влиянием мощности дозы, возраста, состояния здоровья и других модифицирующих факторов. Данный вид анализа проводился с помощью частного случая обобщенной линейной модели – логистической регрессионной модели.

Общее выражение логистической регрессии, включающее множественные дозовые характеристики и вклад сопутствующих заболеваний, имеет вид:

$$\text{logit}(p_L) = \log \frac{p_L}{1 - p_L} = u + \beta_r r_d + \dots + \beta_{cd} D_c + \beta_a \text{Age} + \sum_{i=1}^{102} \beta_i \cdot 1_i, \quad (1)$$

где p_L — вероятность отсутствия цитопении в соответствующей популяции клеток L , $1-p_L$ — эмпирическая оценка вероятности наличия цитопении, u — точка пересечения графика с осью ординат, r_d и D_c — мощность дозы и накопленная доза.

Точки в (1) между параметрами мощности и дозы облучения символизируют возможные варианты влияния облучения, что позволяет выбрать из них наиболее влияющий на частоту исследуемых состояний. Параметр Age характеризует возраст. Сумма над i отражает вклад 102 заболеваний, при которой 1_i есть признак i -го заболевания. Переменные β с различными индексами — параметры регрессии, которые необходимо оценить.

Параметр «состояние здоровья» представлен 102 рубриками МКБ-9, кодирующими заболевания и состояния, которые могли повлиять на показатели периферической крови [30] и были диагностированы у обследованного населения. Использован итерационный метод пошаговой оценки модели регрессии с так называемым «выметанием» [29], который заключается в последовательном исключении незначимых членов из уравнения модели. По завершении этого процесса в уравнении модели остаются только значимые члены, степень влияния которых оценивается по величине показателя отношения шансов (ОШ) и 95 %-го доверительного интервала (ДИ 95 %) данного показателя. Это позволяет отобрать наиболее важные переменные, которые вносят весомый вклад и влияют на изменение содержания форменных элементов периферической крови, а также оставить в модели только те заболевания, влияние которых значимо.

Применение логистической модели включало в себя несколько этапов:

- 1) поиск параметра, наилучшим образом характеризующего влияние облучения на частоту состояний со склонностью к цитопении (определение лучшего дозового предиктора); сравнение влияния этого параметра и нерадиационных факторов;
- 2) оценка зависимости частоты состояний, характеризующихся склонностью к цитопении, от мощности дозы облучения, представленной лучшим дозовым предиктором;
- 3) количественная характеристика эффекта, т.е. определение значения удваивающей дозы, при котором регистрируется удвоение показателя частоты цитопенических состояний.

После определения лучшего дозового предиктора уравнение модели имеет вид:

$$\log \frac{1-f(d_{best})}{f(d_{best})} = \bar{\beta}_0 + \bar{\beta}_b d_{best} + \bar{\bar{\beta}}_b d_{best}^2, \quad (2)$$

где $\bar{\beta}_b$ и $\bar{\bar{\beta}}_b$ — оценки параметров регрессии для

лучшего дозового предиктора d_{best} , $\bar{\beta}_0$ — величина, характеризующая вклад всех остальных переменных (возраст, заболевания и др.)

Выражение для определения частоты цитопений имеет вид:

$$f(d_{best}) = \frac{1}{1 + \exp(\bar{\beta}_0 + \bar{\beta}_b d_{best} + \bar{\bar{\beta}}_b d_{best}^2)}. \quad (3)$$

Применение логистической регрессии помогает оценить исходную частоту цитопенических состояний (при величине мощности дозы, равной 0), что позволяет подойти к определению значения удваивающей дозы для данного показателя как количественной характеристики эффекта при хроническом радиационном воздействии. Под удваивающей дозой мы понимаем такой уровень интенсивности воздействия, при котором частота цитопенических состояний увеличивается вдвое по отношению к исходному уровню.

На основе логистической модели, удваивающая доза вычисляется следующим образом:

$$d_{tri} = \frac{-\bar{\beta}_b - \sqrt{\bar{\beta}_b^2 + 4\bar{\bar{\beta}}_b \log((1 - \exp(-\bar{\beta}_0))/2)}}{2\bar{\bar{\beta}}_b}. \quad (4)$$

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлено распределение содержания зрелых клеток периферической крови в группах, различающихся по уровню мощности дозы облучения ККМ: до 20 мГр/год, 20–50 мГр/год, более 50 мГр/год. Значительных изменений в характере распределения клеток крови не отмечено, но выявлено статистически значимое смещение медианы концентрации клеток в каждой линии периферической крови в сторону уменьшения с увеличением мощности дозы облучения.

При анализе эффекта хронического облучения по изменению частоты цитопений учитывали также мощность дозы в год, предшествующий проведению исследования периферической крови, и среднюю мощность дозы за несколько лет, предшествующих проведению исследования крови. В результате использования логистической модели и критерия отношения правдоподобия были определены наилучшие предикторы развития цитопений в соответствующих клеточных популяциях.

Установлено, что количество эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов определяется мощностью дозы облучения ККМ в предшествующий измерению год. Количество лимфоцитов и моноцитов в периферической крови определяется текущей мощностью дозы. Таким образом, предшествующее радиационное воздействие является более значимым фактором,

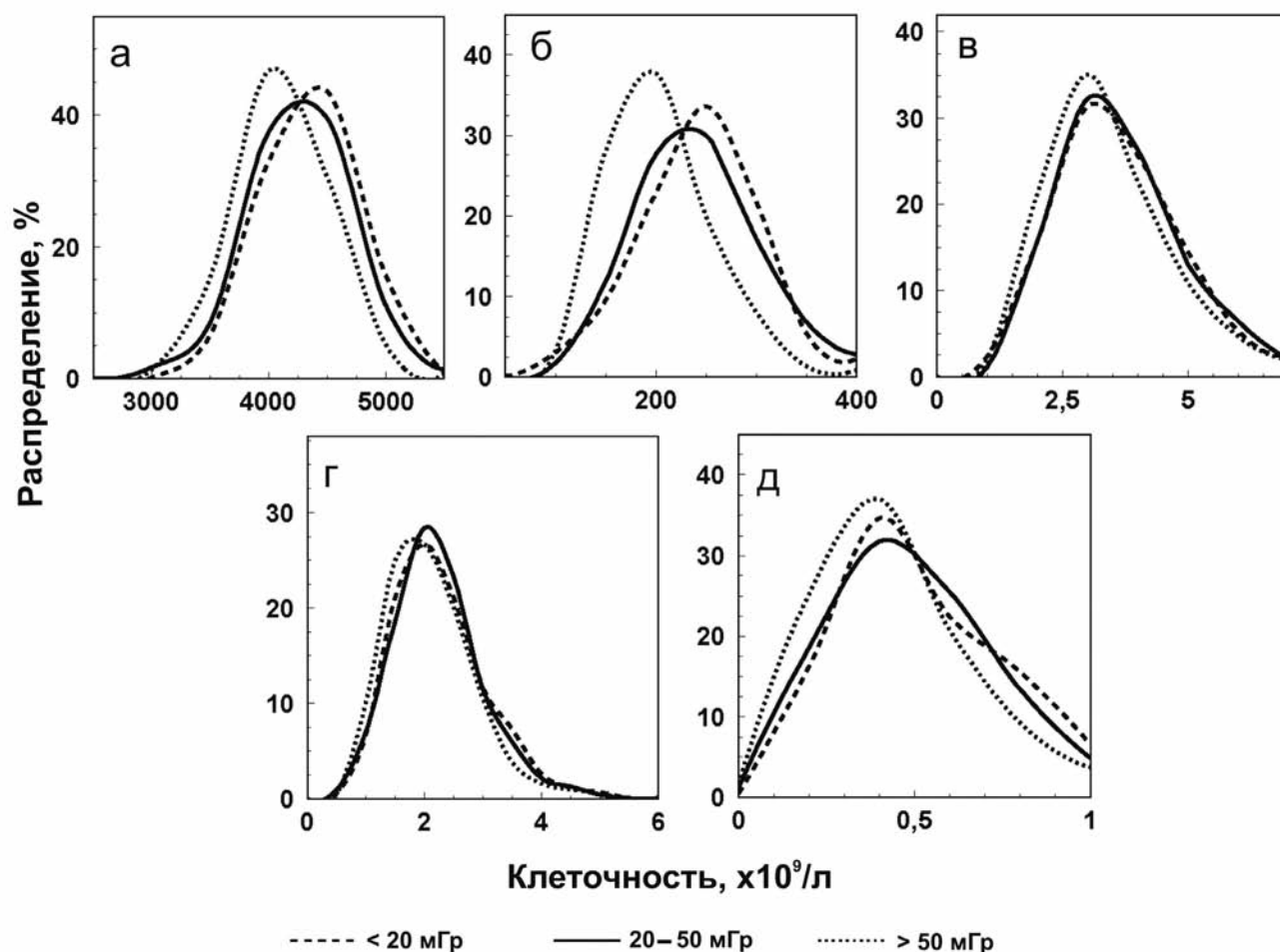


Рис. 1. Характер распределения эритроцитов (а), тромбоцитов (б), нейтрофилов (в), лимфоцитов (г) и моноцитов (д) в группах, отличающихся по уровню мощности дозы облучения ККМ

определяющим ответ части клеточных популяций периферической крови при хроническом облучении, чем текущая его интенсивность. Возможным объяснением подобного характера ответа периферической крови является сочетанное влияние накопленной дозы и мощности дозы облучения (табл. 2).

Таблица 2

Влияние мощности дозы облучения ККМ на клеточность линий периферической крови

Кроветворные линии	Предиктор
Эритроциты	Мощность дозы облучения ККМ в предшествующий измерению год
Тромбоциты	Мощность дозы облучения ККМ в предшествующий измерению год
Нейтрофилы	Мощность дозы облучения ККМ в предшествующий измерению год
Лимфоциты	Текущая мощность дозы облучения ККМ
Моноциты	Текущая мощность дозы облучения ККМ

Характер зависимости частоты состояний, характеризующихся признаками декомпенсации кроветворной функции, от мощности дозы облучения ККМ представлен на рис. 2. Отмечено постепенное нарастание частоты цитопенических состояний с ростом мощности дозы облучения ККМ.

С помощью обобщенной модели (1) оценено влияние радиационного и нерадиационных факторов (возраста, пола, сопутствующих заболеваний и др.). В результате проведенных расчетов были отобраны только те факторы, которые статистически значимо влияли на частоту исследуемого показателя.

В табл. 3 представлен перечень этих факторов, включающий 18 из 102 рубрик МКБ-9, кодирующих заболевания и состояния, влияние которых также статистически значимо. К числу факторов нерадиационной природы, статистически значимо влияющих на частоту состояний с признаками декомпенсации гемопоэза, относится ряд инфекционных (бруцеллез, трахома, острые кишечные инфекции,

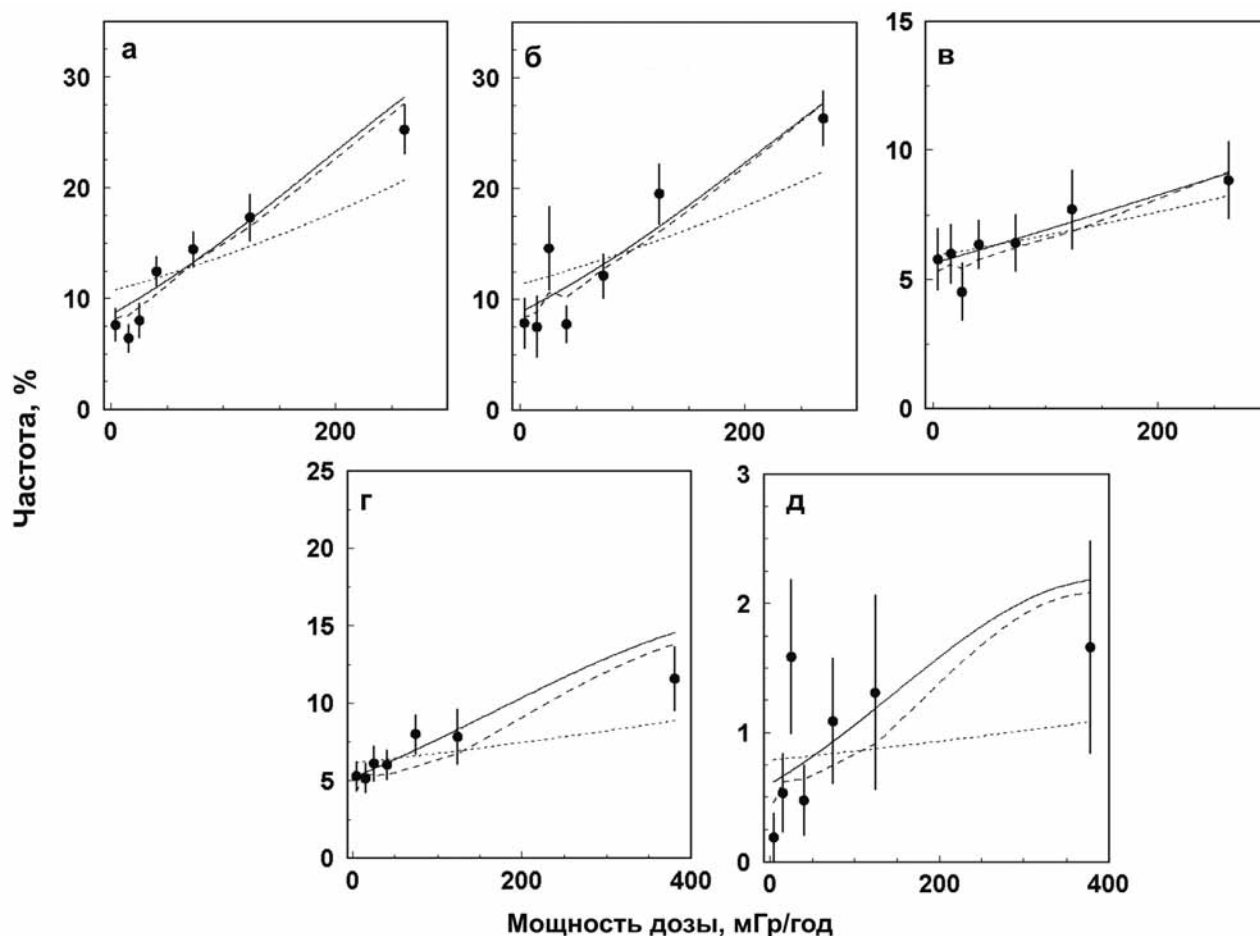


Рис. 2. Частота (%) эритроцитопений (а), тромбоцитопений (б), нейтропений (в), лимфопений (г) и моноцитопений (д) в зависимости от мощности дозы. Средние значения и стандартная погрешность показателя частоты цитопений показаны в виде точек с «усами». Сплошная линия на графике соответствует предсказанию линейно-квадратичной модели, штрихпунктирная линия — линейно-квадратичной модели с учетом влияющих заболеваний и возраста, пунктирная линия — простой линейной модели

септицемия, грипп), паразитарных (кишечные инвазии, гельминтозы, малярия) заболеваний, а также ряд хронических, преимущественно неинфекционных болезней (бронхоэктатическая болезнь, хронический гепатит, цирроз печени, нефрит, нефротический синдром) и беременность. Показатель ОШ в данном случае характеризует вероятность снижения содержания клеток конкретной линии периферической крови при наличии конкретного заболевания. В связи с тем, что мощность дозы и возраст являются размерными величинами, полученные показатели ОШ характеризуют увеличение вероятности развития цитопении при изменении величины на одну единицу: увеличение возраста на один год, мощности дозы — на 1 Гр/год. Из таблицы видно, что степень влияния радиационного фактора на увеличение частоты цитопений у обследованного контингента превалирует над влиянием остальных факторов, относящихся к числу модифицирующих.

Критерии МКРЗ [2] достаточно сложно использовать для оценки порога дозы, вызывающего признаки декомпенсации кроветворения, т.к. их спонтанная частота может превышать пороговый уровень (для лейкопений данный показатель составляет 2,0–5,2 %, для эритропений у мужчин — 4,0 %, у женщин — 5,1 %, для тромбоцитопений — 2,2 %) [31]. Поэтому для оценки влияния хронического облучения на гемопоэз предложено использовать удваивающую дозу. Значения доз, при которых происходит удвоение частоты цитопенических состояний у членов КРТ, представлены в табл. 4. Величина удваивающей дозы определялась для лучшего дозового предиктора.

Как показано в таблице, в условиях хронического радиационного воздействия удвоение частоты состояний с признаками декомпенсации гемопоэза может происходить в достаточно широком диапазоне мощностей доз облучения ККМ: от 274,1 до 819,2 мГр/год при расчете с использованием линейной модели и от

Таблица 3

Результаты оценки влияния модифицирующих факторов на частоту состояний, характеризующих снижением клеточности линий периферической крови, по показателю отношения шансов [ОШ (95% ДИ)] (результаты моделирования)

Фактор	МКБ-9	Лейкопения	Нейтропения	Лимфопения	Моноцитопения	Тромбоцитопения	Эритроцитопения
Мощность дозы (лучший предиктор)		812,41 (57,40÷11614,39)	20,49 (1,73÷239,85)	584,06 (29,08÷11731,12)	11614,39 (1,75÷233805469,35)	632,70 (69,41÷5710,15)	780,55 (111,05÷5486,25)
Возраст		1,03 (1,02÷1,04)	—	1,03 (1,02÷1,04)	1,03 (1,01÷1,06)	—	1,005 (1,002÷1,013)
Другие протозойные кишечные инфекции	007.0-007.9	—	—	—	—	—	7,03 (1,05÷52,46)
Неточно обозначенные кишечные инфекции	009.0-009.3	—	4,62 (2,14÷45,60)	4,85 (2,05÷45,60)	—	9,97 (1,19÷117,92)	—
Бруцеллез	023.0-023.9	—	7,03 (4,01÷12,30)	—	—	—	3,53 (1,16÷5,37)
Септицемия	038.0-038.9	—	—	—	—	—	7,03 (2,27÷113,30)
Трахома	076.0-076.9	—	2,27 (1,27÷6,49)	2,16 (1,36÷6,36)	—	—	—
Малярия	084.0-084.6	—	4,85 (1,99÷47,47)	—	—	—	—
Гельминтозы, токсоплазмоз, трихомониаз, педикулез и фтириаз, акариаз	121.0-133.0	—	—	—	—	—	2,41 (1,07÷6,17)
Железодофицитная анемия	280.0-280.9	—	—	—	—	—	3,03 (1,40÷13,07)
Другие и неуточненные анемии	285.0-285.9	—	—	—	12,18 (1,48÷100,48)	—	4,57 (1,40÷14,88)
Пурпура и другие геморрагические состояния	287.0-287.9	—	—	—	—	21,33 (8,25÷54,05)	1,90 (1,25÷4,44)
Болезни белой крови	288.0-288.9	3,25 (1,21÷7,46)	—	—	—	1,65 (1,38÷3,74)	2,64 (1,45÷4,81)
Средний отит с гноетечением и неуточненный	382.0-382.4	—	—	—	11,94 (1,48÷97,51)	—	—
Грипп	487.0-487.9	—	—	7,85 (2,25÷27,11)	3,00 (1,75÷15,80)	—	—
Бронхоэктатическая болезнь	494.0-494.9	9,49 (1,04÷94,63)	5,87 (1,65÷56,83)	—	—	—	—
Хронический гепатит, цирроз печени	571.4-571.5	4,35 (1,05÷19,69)	—	—	—	—	—
Нефрит, нефротический синдром и нефроз	580.0-589.9	—	—	—	—	—	7,32 (1,40÷38,47)
Другие и неточно обозначенные причины заболеваний	799.9	1,97 (1,42÷5,58)	—	1,77 (1,26÷3,97)	—	—	—
Нормальная беременность	V022	—	—	3,19 (1,20÷8,50)	—	—	6,11 (2,97÷12,55)

Таблица 4

Исходный уровень цитопений у жителей прибрежных сел р. Теча и удваивающая доза

Кроветворный росток	Частота цитопений, %	Удваивающая доза (линейная модель), мГр/год	Удваивающая доза (линейно-квадратичная модель), мГр/год
Эритроциты	8,6	274,1	124,3
Тромбоциты	8,8	292,9	139,2
Нейтрофилы	5,6	556,7	434,5
Лимфоциты	5,2	727,6	201,5
Моноциты	0,6	819,2	128,1

124,3 до 434,5 мГр/год при расчете с использованием линейно-квадратичной модели.

Полученные результаты позволяют оценить вклад факторов, приводящих к увеличению частоты цитопений в ситуации хронического низкоинтенсивного облучения с ранжированием по степени их значимости. Проведенный анализ выявил преобладающий фактор — мощность дозы облучения ККМ. Методы математического моделирования позволили использовать уровень спонтанных цитопений в качестве исходной точки для отсчета увеличения исследуемого показателя. Показатель удваивающей дозы дает возможность охарактеризовать один из основных эффектов хронического радиационного воздействия и использовать его для количественной оценки признаков угнетения кроветворения при хроническом радиационном воздействии.

Необходимо принять во внимание характер радиационного воздействия, а именно тот факт, что максимальные уровни радиационного воздействия пришлось на первые два-три года облучения. После этого периода происходило постепенное снижение интенсивности облучения в связи с уменьшением, а затем и прекращением поступления ЖРО в реку (к 1956 году) [22]. Компенсаторная реакция гемопоэза в начальный период облучения была достаточно эффективной. Однако продолжающееся облучение привело к постепенному истощению этой системы, что нашло отражение в последующем росте частоты цитопенических состояний. Таким образом, особенностью хронического воздействия в рассматриваемом диапазоне доз является влияние как мощности дозы, так и накопленной дозы в ККМ, которое характеризуется отсутствием выраженного эффекта облучения до момента накопления достаточной дозы облучения, что клинически проявляется в отсрочке увеличения частоты цитопений в наблюдаемой когорте.

О напряжении регенераторных процессов в ККМ и кумулятивном характере эффекта свидетельствует тот факт, что влияние продолжающегося облучения

на количество клеточных элементов периферической крови сохраняется около двух лет после его начала. Такая реакция более характерна для тромбоцитов, гранулоцитов и эритроцитов. Определяющее влияние мощности дозы за год до исследования количества эритроцитов периферической крови характеризует сравнительно более выраженные компенсаторные возможности в данном ростке, в связи с тем что уменьшение количества эритробластов в ККМ при хроническом облучении хорошо компенсируется преимущественной направленностью дифференцировки стволовых клеток в сторону красного ростка [33]. Ведущую роль в поддержании физиологического уровня эритроцитов в периферической крови играет компенсаторное повышение пролиферативной активности клеток-предшественников эритропоэза [20]. Об этом также свидетельствует и повышение содержания эритрокариоцитов ККМ и общего количества митозов в этом ростке.

Длительное напряжение регенераторных процессов в большей степени касается тех кроветворных ростков, процессы созревания в которых в основном протекают в пределах ККМ, т.к. именно этот орган является критическим при поступлении радионуклида ^{90}Sr [13].

Несколько отличная ситуация складывается для лимфоидного ряда. Лимфоциты, как и клетки других рядов (в первую очередь, тромбоцитарного, гранулоцитарного, моноцитарного) быстро реагируют на хроническое облучение, но восстановление показателя лимфоцитов в периферической крови происходит существенно быстрее, и не отмечается влияния предшествующего облучения на данный показатель. По всей видимости, это обусловлено тем, что лимфоидные клетки обладают значительной способностью к миграции: созревание и дифференцировка лимфоцитов проходит в тимусе и лимфатических узлах [16, 34, 35]. Эти органы в меньшей степени подвержены облучению за счет ^{90}Sr , инкорпорированного в костной ткани. На них преимущественно влияет внешнее γ -облучение, максимальное воздействие от которого

пришлось на относительно короткий начальный период с 1950 по 1952 гг. [22].

Критерии определения порога дозы для развития детерминированных эффектов облучения, предложенные МКРЗ в Публикации 41 [2], в случае хронического низкоинтенсивного облучения не могут быть использованы, т.к. величина частоты цитопений может меняться под влиянием сопутствующих заболеваний, протекающих одновременно с радиационным воздействием, увеличивая тем самым величину спонтанного уровня цитопений, по отношению к которому принято вычислять пороговый уровень. Оценка вклада факторов, приводящих к увеличению частоты цитопений, и ранжирование их по значимости предоставили возможность выявить превалирующий фактор — мощность дозы облучения. Показатель удваивающей дозы позволяет учесть уровень спонтанных (не связанных с радиацией) цитопенических состояний и достоверно показать их рост с увеличением мощности дозы воздействия.

У лиц пожилого и старческого возраста, подвергшихся хроническому облучению, отмечено повышение радиочувствительности клеток лимфоидного и эритроцитарного ростков гемопоэза. Для человека характерно прогрессивное уменьшение объема гемопоэтической ткани с возрастом, что характеризуется уменьшением пула стволовых кроветворных клеток, которые составляют резерв плюрипотентных предшественников гемопоэза [36], также отмечено снижение их способности к самоподдерживанию [37]. При отсутствии стрессорных влияний гемопоэз способен поддерживать адекватный по количеству клеточный состав периферической крови на протяжении всей жизни человека [38]. Хроническое же облучение приводит к развитию различной степени недостаточности кроветворения, более выраженной у лиц пожилого возраста.

Выводы

1. Многолетнее низкоинтенсивное облучение ККМ (максимальная мощность дозы достигает 2,44 Гр/год) может приводить к угнетению кроветворения, проявляющемуся в снижении количества клеток периферической крови и увеличению частоты состояний, характеризующихся склонностью к цитопении во всех клеточных линиях.
2. Частота отклонений ниже нормальных значений во всех клеточных линиях определяется уровнем текущей или предшествующей мощности дозы облучения костного мозга. Особенностью лимфоцитов и моноцитов является более ранняя их реакция на облучение. Более продолжительный латентный период реакции характерен для эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов.
3. Вклад модифицирующих факторов (пола, возраста в период максимального воздействия, наличия сопутствующих заболеваний) менее значим для угнетения кроветворной функции, чем мощность дозы облучения.
4. Удвоения частоты состояний, характеризующихся склонностью к цитопении, при хроническом радиационном воздействии следует ожидать при величинах годовой дозы, превышающих 124 мГр.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аклеев А.В.* Биологическое обоснование новых рекомендаций Международной комиссии по радиологической защите. // Медицина экстремальных ситуаций, 2008, № 3, С. 49–60.
2. Дозовые зависимости нестохастических эффектов, основные концепции и величины, используемые в МКРЗ: Публикация 41, 42 МКРЗ. Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1987, 88 с.
3. *Denham J.W., Hauer-Jensen M., Peters L.J.* Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2001, **50**, No. 5, P. 1105–1106.
4. *Bentzen S.M.* Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. // Nat. Rev. Cancer, 2006, **6**, No. 9, P. 702–713.
5. *Brush J., Lipnick S.L., Phillips T. et al.* Molecular mechanisms of late normal tissue injury. // Semin. Radiat. Oncol., 2007, **17**, No. 2, P. 121–130.
6. *Барабой В.А., Олейник С.А.* Стресс в развитии радиационного поражения. Роль регуляторных механизмов. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1999, **39**, № 4, С. 438–443.
7. *Паранич А.В., Тысленко К.В., Фролова Н.А. и соавт.* Структурно-функциональные изменения в клетках различных типов после радиационного воздействия. // Биофизика, 2001, **46**, № 6, С. 1103–1107.
8. *Yagunov A.S., Tokalov S.V., Chukhlov A.B., Afanassiev B.V.* Animal Studies of Residual Hematopoietic and Immune System Injury From Low Dose/Low Dose Rate Radiation and Heavy Metals. Contract Report CR98-3, ADA358928. — Bethesda, MD: Armed Forces Radiobiol. Res. Inst.
9. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971. 384 с.
10. *Seed T.M.* Hematopoietic tissue repair under chronic low daily dose irradiation. // Adv. Space Res., 1996, **18**, No. 1/2, P. 65–70.
11. *Seed T.M., Fritz T.E., Tolle D.V., Jackson W.E.* Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. // Adv. Space Res., 2002, **30**, No. 4, P. 945–955.

12. Seed T.M., Tolle D.V., Fritz T.E. Haematological response to chronic irradiation: the past Argonne experience and future AFRRI initiatives. // BJR, 2002, Suppl. 26, P. 94–103.
13. Шведов В.Л., Аклеев А.В. Радиобиология стронция-90. — Челябинск: Мегас, 2001, 299 с.
14. Муксинова К.Н., Мушкачева Г.С. Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии. — М.: Энергоатомиздат, 1990, 161 с.
15. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шифиркин А.В., Антипенко Д.Б. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 196 с.
16. Flidner T.M., Graessly D., Paulsen C., Reiners K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. // Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2002, 17, No. 4, P. 405–426.
17. Seed T.M., Fritz T.E., Tolle D.V., Jackson W.E. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. // Adv. Space Res., 2002, 30, No. 4, P. 945–955.
18. Новоселова Е.Г., Сафонова М.В. Функциональная активность Т- и В-лимфоцитов селезенки крыс в условиях постоянного воздействия γ -излучения с низкой мощностью дозы. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1994, 34, № 3, С. 407–413.
19. Akleyev A.V., Veremeyeva G.A., Silkina L.A., Vozilova A.V. Long-term hemopoiesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. // Centr. Eur. J. Occup. Environ. Med., 1999, 5, No. 2, P. 113–129.
20. Аклеев А.В., Варфоломеева Т.А. Состояние гемопоэза в условиях многолетнего облучения костного мозга у жителей прибрежных сел реки Течи. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2007, 47, № 3, С. 307–321.
21. Окладникова Н.Д. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним или преимущественно внешним гамма-облучением. // В кн.: «Радиационная медицина». Под ред. Л.А. Ильина. — М.: Издат, 2001, 2, С. 253–274.
22. Мокров Ю.Г. Анализ результатов реконструкции радионуклидного состава жидких радиоактивных отходов, сбрасываемых в р. Течу в 1949–1956 гг. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2005, 51, № 4, С. 21–32.
23. Kossenko M.M., Thomas T.L., Akleyev A.V. et al. The Techa River cohort: study design and follow-up methods. // Radiat. Res., 2005, 164, No. 5, P. 591–601.
24. Degteva M.O., Shagina N.B., Tolstykh E.I. et al. An approach to reduction of uncertainties in internal doses reconstructed for the Techa River population. // Radiat. Protect. Dosimetry, 2007, 127, No. 1–4, P. 480–485.
25. Anspaugh L.R., Degteva M.O., Vorobiova M.I., et al. Dosimetry for members of the extended Techa River cohort. // Health Phys., 2006, 91, No. 4, P. 393–394.
26. Соколов В.В., Грибова И.А. Гематологические показатели здорового человека. — М.: Медицина, 1972, 104 с.
27. McCullagh P., Nelder J.A. Generalized Linear Models. 2nd ed. — London: Chapman and Hall, 1989, 511 pp.
28. Cox D.R., Hinkley D.V. Theoretical Statistics. — London: Chapman and Hall, 1974, 511 pp.
29. Hosmer D., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. — New York: John Wiley and Sons, 2000, 672 pp.
30. Внутренние болезни. Под ред. А.И. Мартынова, Н.А. Мухина, В.С. Мусеева. Учебник для ВУЗов. 2-е изд., перераб. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004, 1–2, 1228 с.
31. Соколов В.В., Грибова И.А., Вялова Н.А., Суворова Л.А. Исследование крови и костного мозга. Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения. Под ред. Л.А. Ильина. — М.: Энергоатомиздат, 1986, С. 19–41.
32. Flidner T.M., Graessle D.H. Hematopoietic cell renewal systems: mechanisms of coping and failing after chronic exposure to ionizing radiation. // Radiat. Environ. Biophys., 2008, 47, No. 1, P. 63–69.
33. Груздев Г.П., Евсеев Н.К., Рождественский Л.М. и соавт. Нарушение процессов клеточной регенерации костного мозга у крыс, пораженных ионизирующим излучением. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1963, 8, № 2, С. 35–42.
34. Gowans J.L. The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. // J. Physiol., 1959, 146, No. 1, P. 54–69.
35. Woodruff J.J., Clarke L.M., Chin Y.H. Specific cell-adhesion mechanisms determining migration pathways of recirculating lymphocytes. // Annu. Rev. Immunol., 1987, 5, P. 201–222.
36. Bagnara G.P., Bonsi L., Strippoli P. et al. Hemopoiesis in healthy old people and centenarians: well-maintained responsiveness of CD34+ cells to hemopoietic growth factors and remodeling of cytokine network. // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci., 2000, 55, No. 2, P. B61–70.
37. Marley S.B., Lewis J.L., Davidson R.J. et al. Evidence for a continuous decline in haemopoietic cell function from birth: application to evaluating bone marrow failure in children. // Brit. J. Haematol., 1999, 106, No. 1, P. 162–166.
38. Rothstein G. Hematopoiesis in the aged: a model of hematopoietic dysregulation? // Blood, 1993, 82, No. 9, P. 2601–2604.

Поступила: 04.04.2011

Принята к публикации: 12.05.2011

В.Ф. Демин¹, М.В. Жуковский², С.И. Иванов³, И.В. Ярмошенко²**МОДИФИЦИРОВАННАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ РИСКА
ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПОСТУПЛЕНИИ РАДОНА****V.F. Demin¹, M.V. Zhukovsky², S.I. Ivanov³, I.V. Yarmoshenko²****Modified Model of Health Risk Assessment from Inhaled Radon**

РЕФЕРАТ

Цель: Совершенствование метода оценки риска воздействия радона, второй по значимости причины рака легких у населения многих стран, для обоснования решений по обеспечению безопасности человека при воздействии природного источника ионизирующего излучения на основе результатов оценки риска.

Материал и методы: Выполнен анализ результатов эпидемиологических исследований (ЭИ) относительно рака легких у горнорабочих и населения, подвергавшихся воздействию радона, а также развитых к настоящему времени соответствующих моделей оценки риска. Некоторые свойства этих моделей: разрывные значения основных параметров, включая ступенчатую зависимость вблизи минимального латентного периода (МЛП), использование упрощенного варианта мультипликативной зависимости риска, недостаточно полный учет результатов ЭИ для населения и др. — обосновывают необходимость совершенствовать имеющиеся модели.

Результаты и выводы: Предложен новый модифицированный вариант модели оценки риска воздействия радона, названной «Радон-2011». Используется мультипликативная зависимость от риска смерти, обусловленного спонтанным раком легких. Модель разработана на основе современной теории риска и результатов ЭИ. Особое внимание уделено исследованиям Grosche et al., Дарби и др. Модель представлена в виде повозрастного коэффициента относительного риска при разовой (кратковременной) экспозиции. Коэффициенты риска при протяженной экспозиции получаются из этого исходного коэффициента по простой и точной формуле, согласно теории риска. Используются сглаженные зависимости коэффициентов риска от возраста во время экспозиции и фиксации эффекта от других параметров, в том числе сглаженная зависимость вблизи МЛП. В модели описан способ учета влияния курения на оценку риска. Риск смерти от спонтанного рака легких для курящего человека примерно на порядок выше, чем для некурящего. Такое же соотношение следует ожидать и для риска смерти от воздействия радона.

Ключевые слова: радон, оценка риска, модель оценки риска, рак легких, эпидемиологическое исследование, влияние курения

ABSTRACT

Purpose: Improvement of health risk assessment methodology from inhaled radon, which is the second cause of lung cancer in the general population, for supporting decision making on public protection from natural source of the ionizing radiation.

Material and methods: Analysis was performed in results of available epidemiological studies (ESs) related to lung cancer among underground miners and population exposed to indoor radon as well as the appropriate risk assessment models were developed. Some features of these models: discontinuous values of the main parameters including step-type dependence of risk near the minimal latent period (MLP), simplified approach in use of the multiplicative risk dependence, insufficient accounting of ESs results for population etc have resulted to the necessity of improvement of the available models.

Results and conclusions: The new Radon-2011 modified model of risk assessment from indoor radon exposure is proposed. Multiplicative dependence on fatal lung cancer is used. The model has been developed on the basis of the modern health risk theory and ESs results with special attention to the study results of B. Grosche et al. and S. Darby et al. The model is presented as an age-specific relative risk coefficient for single (short term) exposure. The risk coefficient for an extended exposure is got from this risk coefficient with the simple and exact formula in the accordance with the risk theory. The smoothed dependences of the risk coefficients on exposure and attained ages and other parameters are used including such dependence near MLP. The way of accounting of the smoking status influence on the health risk from indoor radon exposure is described. Fatal spontaneous lung cancer risk for ever-smoking people is higher than that for never-smoking ones by order of magnitude. Such ratio should be also expected for health risk from indoor radon exposure.

Key words: radon, risk assessment, risk assessment model, lung cancer, epidemiological study, smoking influence

Введение

Радон (химический элемент с атомным номером 86) является химически инертным природным радиоактивным газом, не имеющим запаха, цвета и вкуса. Радон является второй по значимости причиной развития рака легких во многих странах.

По оценкам ВОЗ, радон вызывает от 3 % до 14 % всех случаев рака легких в зависимости от среднего

уровня концентрации радона в воздухе в разных странах [1–9].

С точки зрения воздействия на здоровье человека, внимания заслуживают два изотопа радона: ^{222}Rn и ^{220}Rn с периодом полураспада $T_{1/2}$, равным соответственно 3,82 сут и 55,6 с. Изотоп ^{222}Rn входит в природное радиоактивное семейство урана-238 (семейство урана–радия) и является непосредственным про-

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва. E-mail: vfdemin_kiae@mail.ru

² Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург

³ Российская медицинская академия последиипломного образования, Москва

¹ National Research Center “Kurchatov institute”, Moscow.

E-mail: vfdemin_kiae@mail.ru

² Institute of Industrial Ecology, Ekaterinburg

³ Russian Academy of Postgraduate Education, Moscow

дуктом распада радия-226. Изотоп ^{220}Rn входит в семейство тория-232. Изотоп ^{220}Rn вносит малый (в подавляющем большинстве мест ничтожный) вклад в общее воздействие радона на человека. Далее рассматривается только изотоп ^{222}Rn . Он образуется в процессе радиоактивного распада природного урана, который обнаруживается в каменных породах и почве.

Ввиду химической инертности радон относительно легко покидает кристаллическую решетку «родительского» минерала и попадает в подземные воды, природные газы и почвенный воздух. Выход радона в атмосферный воздух и соответственно его концентрация в нем сильно зависят от местных условий (содержания урана в почве и местных горных породах, гидрогеологических и метеорологических особенностей территории и др.). Особенно высокие концентрации радона наблюдаются вблизи мест добычи урана (таковы, например, территории в районе г. Лермонтова Ставропольского края, пос. Октябрьского Читинской области, некоторые горные районы в Чехии и Германии и др.). Наивысшие концентрации радона наблюдаются в урановых рудниках. Высокие концентрации радона могут наблюдаться также и других подземных выработках [1, 2, 8, 10].

На открытом воздухе наблюдается относительно низкие уровни объемной активности радона: от 5 до 15 Бк/м³ [1, 2]. Внутри зданий (жилых, общественных, производственных помещений) эти уровни, как правило, значительно выше, а в ряде случаев превышают установленные нормативы (эквивалентная равновесная объемная активность радона — 100 и 200 Бк/м³ для вновь строящихся и существующих строений соответственно).

Необходимость уделять серьезное внимание проблеме защиты здоровья горнорабочих и населения многих территорий от воздействия радона давно уже осознана специалистами в области радиационной гигиены. Для поддержки решений по обоснованию и принятию превентивных защитных мер необходимы методы оценки доз и риска. В течение нескольких последних десятилетий предприняты значительные усилия по разработке таких методов. В частности, рядом коллективов ученых и других специалистов выполнена серия эпидемиологических исследований (ЭИ) по риску смерти от рака легких, вызванного воздействием радона и его радиоактивных дочерних продуктов распада (ДПР) на горнорабочих и населения ряда стран [1, 2, 4–9]. На основании результатов этих ЭИ разработаны методика оценки доз и ряд моделей оценки риска. Эти модели уже используются для практических расчетов уровней воздействия (доз) и риска в США, странах ЕС и других странах.

Анализ этих моделей и результаты ЭИ последних лет дают основание считать, что есть возможность и

необходимость провести дальнейшее совершенствование действующих моделей оценки риска. Авторами такая работа проделана, ниже описана модифицированная модель оценки риска воздействия радона и его ДПР.

Материал и методы

Оценка экспозиции при воздействии радона и его дочерних продуктов. Основным путем воздействия на человека радона и дочерних продуктов его распада (ДПР) является ингаляция, а критическим органом — легкие. Основную часть дозовой нагрузки формирует не сам радон, а его ДПР [11].

Величина эквивалентной дозы в легочной ткани пропорциональна экспозиции — временному интегралу потенциальной энергии альфа-излучения («скрытой энергии») ДПР радона в единице объема. Единица экспозиции — Дж·ч/м³.

Потенциальная энергия альфа-излучения («скрытая энергия») ДПР радона — это суммарная энергия альфа-излучения, которая выделяется при распаде всех короткоживущих ДПР (от ^{218}Po до ^{214}Po) в единице объема воздуха. В практической деятельности чаще используется термин «эквивалентная равновесная объемная активность» (ЭРОА) радона. ЭРОА радона для неравновесной смеси короткоживущих дочерних продуктов распада в воздухе называется такая объемная активность радона в полном равновесии с дочерними продуктами распада, которая имеет такую же величину потенциальной энергии альфа излучения, как и данная неравновесная смесь.

ЭРОА (A_v) радиоактивного ^{222}Rn связана с объемными активностями ДПР следующим соотношением:

$$A_{\text{ЭРОА}}^{Rn} = A_v^{Rn} F = 0,1046 A_v^{218Po} + 0,5161 A_v^{214Po} + 0,3793 A_v^{214Pb}, \quad (1)$$

где коэффициент равновесия F определяется как отношение ЭРОА радона в воздухе к реальной объемной активности радона. На практике всегда $F < 1$.

Если в воздухе содержится 3700 Бк/м³ (100 пКи/л) ^{222}Rn в полном равновесии с дочерними продуктами распада, то величина скрытой энергии будет равна $1,2835 \times 10^5$ МэВ/л. Данная величина, округленная до $1,3 \times 10^5$ МэВ/л, носит название «рабочий уровень» (working level — WL) и до сих пор используется для определения объемной активности ДПР в воздухе, хотя и является внесистемной единицей. По определению, объемная активность ДПР, равная 1 WL, — это такое содержание любых короткоживущих дочерних продуктов распада радона в воздухе, которое обеспечивает величину скрытой энергии в $1,3 \times 10^5$ МэВ/л [11]. Для оценки экспозиции при воздействии ДПР за рубежом часто используется еще одна внеси-

стемная единица: «рабочий уровень за месяц» (working level month — WLM), численно равная экспозиции, создаваемой концентрацией 1 WL (ЭРОА радона 3700 Бк/м³) в течение 170 ч (продолжительность рабочего времени в месяц). Естественно, что индивидуальная эквивалентная доза облучения легких также зависит от средней интенсивности дыхания, метаболизма короткоживущих дочерних продуктов и массы критических органов, подвергающихся облучению (т.е. от характера деятельности человека и его возраста). Поэтому при переходе от экспозиции к эквивалентной или эффективной дозе необходимо учитывать эти факторы.

Одной из особенностей использования основных моделей оценки радиационных рисков при облучении ДПР радона является то, что все коэффициенты риска нормированы на экспозицию при воздействии ДПР радона в единицах WLM. В связи с этим измеренные значения экспозиции по ЭРОА радона (Бк·ч/м³) должны быть пересчитаны в величину экспозиции, выраженной в единицах WLM.

Уровни облучения человека в жилых домах и производственных помещениях определяются равновесной объемной активностью радона в воздухе этих помещений. В свою очередь, эта величина зависит от местных геологических и почвенных условий, от естественной и искусственной вентиляции помещения, тщательности заделки швов, стыков стен, этажности и т.п.

При расчете мощности экспозиции (годовой экспозиции) используется относительное время пребывания в доме, обозначим его как p .

С учетом введенных выше коэффициентов мощность экспозиции при воздействии ДПР радона d (в единицах WLM/год) соответственно для населения (d^n) и горнорабочих (d^p) рассчитываются по формулам:

$$d^n = F \cdot p \cdot (A/3700) \cdot (8760/170) = 0,014 F \cdot p \cdot A, \quad (2)$$

$$d^p = (A/3700) \cdot (N_{p.ч}/170) \cdot N_{p.м.} = 1,59 \cdot 10^{-6} \cdot N_{p.ч} \cdot N_{p.м.} \cdot A, \quad (3)$$

где: 8760 и 170 — соответственно количество часов в году и количество часов в рабочем месяце (принятые в моделях BEIR VI и «Висмут» [1]); $N_{p.ч}$, $N_{p.м.}$ — соответственно число рабочих часов в месяце и число рабочих месяцев в году для конкретного региона страны или страны в целом; A — объемная активность ДПР.

При расчетах риска для населения США по модели BEIR VI использовались следующие значения F и p : $F = 0,4$; $p = 0,7$ [9]. Для России, с учетом различия в климатических условиях, в конструкции и эксплуатации жилых зданий, а также в образе жизни, рекомендуется использовать следующие значения $F = 0,5$; $p = 0,8$. [11]

Отметим, что при среднегодовой объемной концентрации радона в жилом помещении, равной 100 Бк/м³ (норматив для вновь строящихся домов), мощность экспозиции для постоянно проживающего в нем человека равна $d^n = 0,56$ WLM/год.

В предлагаемой ниже модифицированной модели оценки риска от воздействия радона и его ДПР также используется эта внесистемная единица измерения экспозиции и ее мощности (WLM и WLM/год), принятая в ЕС, США и отчетах ВОЗ. Нет особой необходимости переходить к другим, в частности, системным единицам, хотя сделать это было бы очень просто.

Существующие модели радиационного риска при ингаляционном поступлении радона и его дочерних продуктов. Существующие к настоящему времени модели разработаны в основном на базе результатов ЭИ для горнорабочих ряда стран. Наиболее известна модель, развитая Комитетом по риску воздействия на здоровье ионизирующего излучения (BEIR) Национальной академии наук США. Первая ее версия — модель BEIR IV [12] — была опубликована в 1988 г. После накопления и анализа новых данных ЭИ была разработана вторая, более совершенная версия — модель BEIR VI [8]. Эта модель была опубликована в 1999 г. Она использовалась в целом ряде работ по оценке риска воздействия радона на здоровье населения, см., например, [9].

С того времени появилась серия публикаций с новыми результатами ЭИ как по горнорабочим, так и по населению некоторых стран. Отметим работы В. Grosche et al. [2] и S. Darby et al. [6, 7]. Список других публикаций можно найти в [1].

Модель BEIR VI. Разработка этой модели основывалась на ЭИ по 11 различным когортам из 60 тыс. горняков Европы, Северной Америки, Азии и Австралии. 2,6 тыс. случаев смерти от рака легких было зафиксировано в этом исследовании.

В модели BEIR VI, как и в других моделях, для зависимости «доза — эффект» (ЗДЭ) предложена мультипликативная зависимость:

$$\lambda(s, a, w) = \lambda(s, a) [1 + ERR(a, w)], \quad (4)$$

$$ERR(a, w) = \beta \cdot w \cdot \varphi_a \cdot \gamma_z, \quad (5)$$

где $\lambda(s, a)$ — по возрастной коэффициент смертности от спонтанного рака легких; β — параметр модели; w — взвешенная накопленная экспозиционная доза; φ_a и γ_z — модифицирующие факторы, устанавливающие зависимость соответственно от возраста a и мощности дозы, ERR — избыточный относительный риск.

$$w = w_{5-14} + \theta_{15-24} \cdot w_{15-24} + \theta_{25+} \cdot w_{25+} \quad (6)$$

w_b — накопленные экспозиционные дозы во временном интервале b до текущего возраста

a ($t = a - e$, e – возраст облучения, t принадлежит одному из интервалов b); θ_b – относительные взвешивающие факторы, учитывающие различие в степени воздействия экспозиционных доз, накопленных в разные интервалы времени до текущего возраста a , s – параметр, определяющий пол.

При заданном уровне облучения величина ERR уменьшается с увеличением времени после облучения (и соответственно возраста появления заболевания). Риск заболевания раком легкого растет с увеличением времени облучения или уменьшением мощности дозы.

В модели BEIR VI предложено два варианта модели: модель 1 и модель 2. В первой модели модифицирующий фактор γ_z зависит от длительности облучения (риск заболевания раком легкого растет с увеличением времени облучения), во второй модели γ_z зависит от мощности дозы (риск растет с ее уменьшением). При этом никаких предпочтений относительно какой-либо из этих моделей не сделано. Однако следует отметить, что:

- при малых мощностях доз и кратковременном воздействии модели сильно различаются: первая дает на порядок меньшую оценку риска;
- вторая модель больше соответствует мультипликативному типу зависимости от спонтанного рака легких, чем первая.

Учитывая это обстоятельство, в расчетах риска следует отдать предпочтение второй модели. Отметим также, что в расчетах риска от воздействия радона и продуктов его распада, выполненных в докладе Агентства по защите окружающей среды США [9], используется модель 2.

Можно предположить, что рост риска с увеличением времени облучения является отражением экспоненциального роста относительного риска ERR при протяженной экспозиции – см. ниже описание новой модели «Радон-2011».

В табл. 1 приведены значения параметров модели 2 для всего населения без учета отношения к курению. При разработке модели была сделана попытка рассмотреть зависимость риска спонтанного и радиогенного рака легких от курения. На основе этого рассмотрения в модели BEIR VI предложено использовать следующие значения основного параметра BEIR VI:

$$\beta = \begin{cases} 0,1536 & \text{– для некурящих,} \\ 0,0768 & \text{– для всего населения,} \\ 0,0691 & \text{– для постоянно курящих.} \end{cases} \quad (7)$$

Другие важные особенности модели BEIR VI:

1. Параметры модели одинаковы для мужчин и женщин и прямо не зависят от возраста облучения.
2. Используется линейная зависимость от дозы.

Таблица 1

Значения параметров моделей BEIR VI[8] и «Висмут» [1, 2]

Параметры модели	Модель BEIR VI	Модель «Висмут»
β [1/WLM]	0,0768 (0,057 – 0,117) ^{*)}	0,0135 (0,007 – 0,0193) ^{*)}
θ_{5-15}	1,0	1,0
θ_{15-24}	0,78	1,52
θ_{25+}	0,51	0,76
$\varphi_{<55}$	1,0	1,0
φ_{55-64}	0,57	0,80
φ_{65-74}	0,29	0,66
φ_{75+}	0,09	0,49
$\gamma_{<0,5}$	1,0	1,0
$\gamma_{0,5-1,0}$	0,49	0,52
$\gamma_{1,0-3,0}$	0,37	0,36
$\gamma_{3,0-5,0}$	0,32	0,31
$\gamma_{5,0-15,0}$	0,17	0,25
$\gamma_{15,0+}$	0,11	0,12

Примечание:

Размерность индекса z параметра γ_z есть WL.

^{*)} В скобках 95 %-ный доверительный интервал

3. В модели введен минимальный латентный период, равный пяти годам, в окрестностях которого значение коэффициента θ_b (и соответственно вероятности заболевания) ступенчато изменяется от максимального до нуля.
4. Как правило, мощность дозы для населения меньше, чем для профессиональных работников в рудниках (меньше чем 0,5WL). Это означает, что при оценке риска для населения следует брать значение $\gamma_{<0,5} = 1$ (за исключением особых случаев очень высоких уровней облучения).
5. Значения параметров θ_b , φ_a и γ_z как функций своих аргументов заданы в разрывном (гистограммном) виде, т.е. в виде констант на отдельных интервалах значения аргумента.

Модель «Висмут». Эта модель имеет вид, аналогичный модели BEIR VI, т.е. также представляется формулами (2) – (4), но с другими значениями параметров – см. табл. 1.

Модель разработана по результатам ЭИ, проведенных с 1946 по 1990 гг. для когорты из 59001 мужчин, рабочих урановых рудников компании «Висмут» в ГДР [2]. Среди них было зарегистрировано 2388 смертей от рака легких. Особенностью этих ЭИ было то, что общее количество людей в когорте было примерно равно общему количеству людей в 11 разных когортах ЭИ, которые легли в основу модели BEIR VI. Кроме того, и это особенно привлекает внимание к работе Grosche et al., все горнорабочие немецкой когорты были из одного географического региона с

одинаковыми социальными условиями жизни, а проведение ЭИ, включая оценку экспозиции по ДПР радона, проводились по одним и тем же процедурам. Эти обстоятельства придают большую уверенность в надежности разработанной модели «Висмут».

Модель «Висмут» имеет те же особенности, что и модель BEIR VI. Но, в отличие от последней, в модели «Висмут» представлен только один, более подходящий вариант зависимости модифицирующего фактора γ_z от мощности дозы. Кроме того, параметр θ_b в модели «Висмут» имеет наибольшее значение во временном интервале $\Delta t = 15 - 25$ лет в отличие от модели BEIR VI, в которой этот параметр максимален в начальном интервале $\Delta t = 5 - 15$ лет. При этом также имеет место скачкообразное изменение значения параметра от максимального значения до нуля при $t = 5$ годам. Последнее трудно воспринять с позиции медико-биологических представлений о развитии злокачественных образований. Следует также учитывать, что модель «Висмут» разрабатывалась на несколько лет позже модели BEIR VI. Это давало возможность использовать ранее накопленный опыт и более поздние публикации.

В ЭИ по немецкой когорте рассматривалась вся когорта рабочих без разделения на курящих и некурящих. По этой причине в модели «Висмут» представлено только одно значение параметра β .

Основным отличием исследований, приведенных в работе [2], от данных BEIR VI является меньшее в 3,7 раза значение относительного радиационного риска на единицу экспозиции. При этом расчеты радиационного риска, выполненные с использованием модели «Висмут», дают, по нашему мнению, гораздо более реалистичную оценку, чем при использовании модели BEIR VI.

Модель на основе эпидемиологических исследований населения. Прямое использование данных ЭИ, выполненных среди горняков, для оценки радиационного риска при облучении населения радоном и его ДПР в жилищах, имеет ряд ограничений. В основном эти ограничения обусловлены половозрастными различиями между когортами шахтеров и обычного населения и различиями в составе атмосферы в шахтах и в жилищах (концентрация аэрозолей, кратность воздухообмена, наличие других примесей и др.).

В 2005–2007 гг. под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) проводился ряд работ в рамках Международного радонового проекта. Целями данного проекта были сбор данных об уровнях радона в различных странах, используемых методиках измерений, методиках выполнения реабилитационных работ и, самое главное, результатах исследований связи заболеваемости раком легкого с бытовым облучением радоном.

На заседаниях Международного радонового проекта ВОЗ, которые проходили в Женеве (2005 и 2006 гг.), были представлены результаты объединенного анализа данных об исследованиях, выполненных в Европе [6, 7] и Северной Америке [5]. Руководителям этих работ Саре Дарби и Дэниелу Кревски удалось достичь практически невозможного – собрать исходные данные о 20 исследованиях «случай – контроль» соответственно и провести анализ всей первичной информации об ЭИ, выполненных в различных странах (табл. 2). Полученные в этих работах данные демонстрируют статистически достоверный канцерогенный эффект воздействия радона при уровнях объемной активности радона в жилищах, не превышающих 50–100 Бк/м³.

В объединенных исследованиях в пределах статистической неопределенности не было выявлено различия в относительных радиационных рисках между мужчинами и женщинами, а также между курящими и некурящими.

При этом, однако, данные работ [5–7] могут быть использованы для оценок риска при облучении ДПР радона в жилищах только в ситуации пролонгированного (практически пожизненного) облучения при практически неизменном уровне объемной активности радона. Специфика проводимых исследований не позволила выявить зависимость вероятности возникновения радиационно-индуцированного рака легкого от возраста и времени, прошедшего с момента воздействия.

В связи с этим представляет интерес разработка объединенной модели, учитывающей как временные и возрастные характеристики радиационного риска, полученные на основании исследований среди шахтеров, так и данные об уровнях радиационных рисков для населения.

Таблица 2

Относительный риск на 100 Бк/м³ радона в жилище

Объединенный анализ	Оценка по всем исходным данным	Оценка по данным для лиц, проживавших только по 1 или 2 адресам	Оценка с учетом поправки на неопределенность измерений
Европа [6, 7]	0,084 (0,030 – 0,158)	0,094 (0,034 – 0,175)	0,16 (0,05 – 0,31)
Северная Америка [5]	0,11 (0,00 – 0,28)	0,18 (0,02 – 0,43)	

Примечание:

В скобках указаны доверительные интервалы 95 %

Результаты и обсуждение

Модель «Радон-2011». Пусть мультипликативная ЗДЭ для разового, однократного облучения легких экспозицией D в возрасте e задана в виде:

$$\mu(e, a, D) = \lambda(s, a) \cdot ERR(e, a, D), \quad (8)$$

где: $\lambda(s, a)$ — повозрастной коэффициент смертности от радиогенного (спонтанного) рака легких; s — параметр, определяющий пол; $ERR(e, a, D)$ — коэффициент дополнительного относительного риска, зависящий от возраста экспозиции e , возраста a проявления эффекта и величины разовой экспозиции D . Для него используется линейная зависимость от экспозиции D :

$$ERR(e, a, D) = \alpha(e, a) \cdot D. \quad (9)$$

В существующих и развиваемой в этой работе моделях коэффициенты риска $ERR(\dots)$ одинаковы для мужчин и женщин. В реальных расчетах риска зависимость от пола проявится только через функцию $\lambda(s, a)$, имеющую разное значение для мужчин и женщин.

Для протяженной во времени экспозиции ЗДЭ $\mu(e, a, \{d\})$ определяется формулой [13]:

$$\mu(e, a, \{d\}) = \lambda(s, a) \cdot ERR(e, a, \{d\}), \quad (10)$$

$$ERR(e, a, \{d\}) = \exp\left(\int_e^a \omega(e', a) d(e') de'\right) - 1, \quad (11)$$

где e — возраст начала экспозиции, $d(e')$ — мощность экспозиции в текущем возрасте e' ,

$$\omega(e', a) = \partial/\partial D (ERR(e', a, D))|_{D=0} = \alpha(e', a).$$

Функция $\alpha(e', a)$ есть коэффициент перед экспозицией D в дозовой зависимости $ERR(e, a, D)$ — см. формулу (9).

Для протяженной экспозиции зависимость от экспозиции становится нелинейной, согласно формуле (11).

При относительно малых уровнях воздействия, при которых значение интеграла в формуле (11) значительно меньше единицы, экспоненциальную функцию в ней можно разложить до нулевого и первого члена, получив приближенное выражение для $ERR(e, a, \{d\})$:

$$ERR(e, a, \{d\}) \approx \int_e^a \alpha(e', a) d(e') de'. \quad (12)$$

Отметим, что такие уровни воздействия имеют место во многих практических случаях и для них можно использовать приближенное выражение (12).

В моделях BEIR VI и «Висмут» фактически используется это приближение, хотя при относительно высоких экспозициях, частично характерных для исследований на когортах горняков, это приближение может давать существенную ошибку.

В обозначениях модели BEIR VI и «Висмут», см. выше,

$$\alpha(e, a) = \beta \cdot \theta_t \cdot \varphi_a \cdot \gamma_z, \quad t = a - e, \quad z = d(e). \quad (13)$$

Используя определения (13), формулу (11) запишем в окончательном виде:

$$ERR(e, a, \{d\}) = \exp(\sigma(e, a, \{d\})) - 1, \quad (14)$$

$$\sigma(e, a, \{d\}) = \beta \cdot \varphi(a) \cdot \left(\int_e^a [\theta(a - e') \cdot \gamma(d(e')) \cdot d(e')] de' \right) \quad (15)$$

или приближенное выражение, см. выражение (12),

$$ERR(e, a, \{d\}) \approx \sigma(e, a, \{d\}), \quad (16)$$

справедливое при малости величины $\sigma(e, a, \{d\})$.

Таким образом, для большинства практически важных случаев функция $\sigma(e, a, \{d\})$ равна параметру относительного риска $ERR(e, a, \{d\})$.

В этих формулах

$$\begin{aligned} \theta(a - e') &\equiv \theta_t, \quad t = a - e'; \\ \varphi(a) &\equiv \varphi_a; \quad \gamma(d(e')) \equiv \gamma_z, \quad z = d(e'). \end{aligned} \quad (17)$$

Для всех трех параметров модели $\theta(x)$, $\phi(x)$ и $\gamma(x)$ получена сглаженная зависимость от их аргументов, при этом для них предлагается одна функциональная зависимость следующего вида:

$$F(x) = A / [1 + B \exp(C \cdot x)] + D. \quad (18)$$

Полученные коэффициенты этой зависимости A , B , C и D приведены в табл. 3, а графики этих функций — на рис. 1. Выбор этих коэффициентов определялся равенством их средних значений на указанных в табл. 1 отрезках значениям параметров $\theta(x)$, $\phi(x)$ и $\gamma(x)$ в модели «Висмут» — см. рис. 1.

Параметр $\theta(x)$ как функция аргумента x имеет разные зависимости в областях $x \leq 0$ и $x > 0$, непрерывно соединенные в точке $x = 0$. Аналогично, точка $x = 1$ разделяет две разные функциональные зависимости параметра $\gamma(x)$, также непрерывные в этой точке (см. рис. 1).

При этом параметр θ не имеет также обрывного минимального латентного периода, как в моделях BEIR VI и «Висмут». В окрестности точки $t = a - e = 5$

Таблица 3

Коэффициенты сглаженной зависимости типа (17) для параметров $\theta(x)$, $\phi(x)$ и $\gamma(x)$ модели «Радон-2011»

Параметр модели	Область определения	A	B	C	D
$\theta(x)$ ($x \equiv a - e - 20$, лет)	$x \leq 0$ ($a - e \leq 20$)	1,53	0,00183	−0,551	0
	$x > 0$ ($a - e > 20$)	0,911	0,00095	0,722	0,62
$\phi(x)$ ($x \equiv a$, лет)	$a > 0$	0,741	0,00654	0,0766	0,35
$\gamma(x)$ ($x \equiv d$ [WL])	$d \leq 1$	0,668	0,00429	10,0	0,393
	$d > 1$	0,109	−0,711	−0,0759	0,08

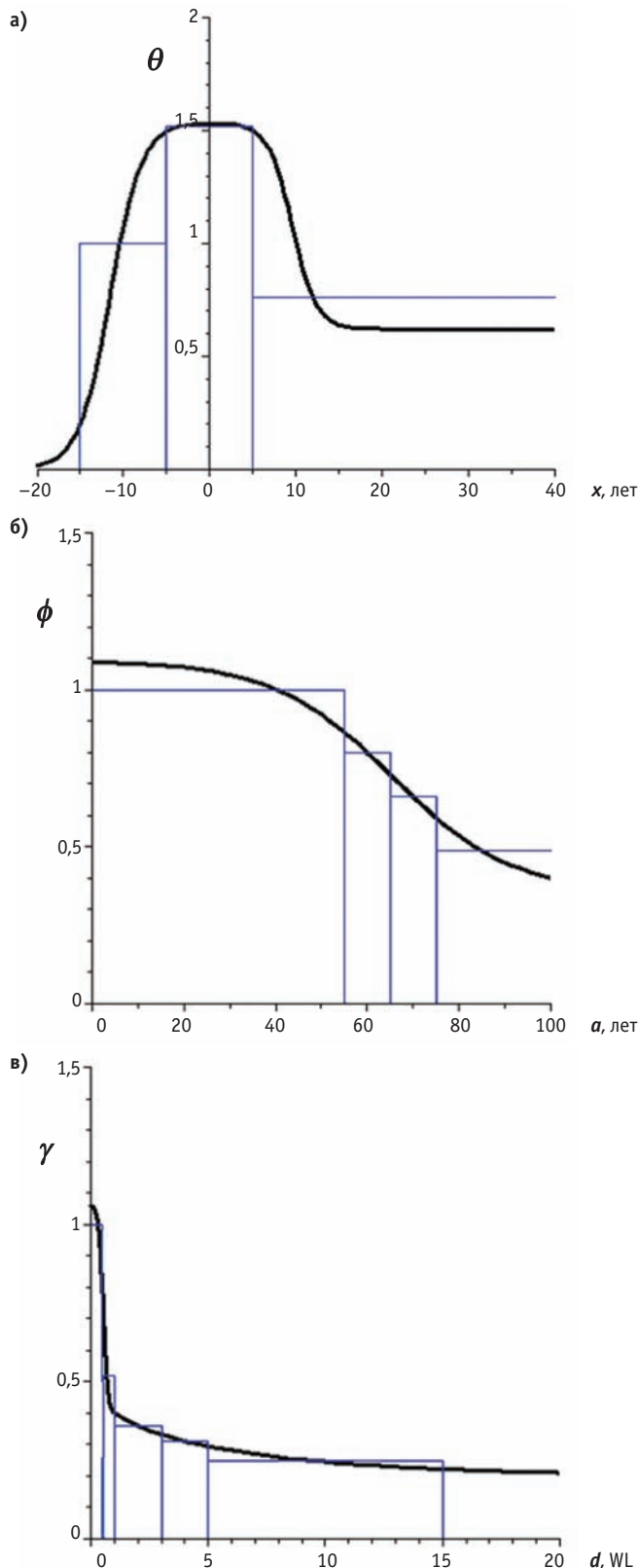


Рис. 1. Сглаженные зависимости параметров модели «Радон-2011»: а) θ от величины x ($x = a - e - 20$), б) ϕ от возраста a и в) γ от мощности экспозиционной дозы d . Столбиками показаны значения этих параметров из модели «Висмут» [2]

(точка минимального латентного периода в этих моделях) параметр θ плавно, но быстро спадает до нуля:

$$\theta = \begin{cases} 0,19, & x = -15 \ (t = a - e = 5), \\ 0,07, & x = -17 \ (t = a - e = 3). \end{cases}$$

Для полного соответствия предлагаемой модели результатам ЭИ была проведена процедура нормировки таким образом, чтобы дополнительный относительный риск возникновения рака легких, рассчитанный по модели «Радон-2011», соответствовал данным работ [6, 7] об объемной активности ^{222}Rn в жилом помещении — 16 % на 100 Бк/м³.

При выборе условий нормировки было принято, что коэффициент равновесия $F = 0,4$, а доля пребывания населения в жилищах $p = 0,7$, что соответствует средним параметрам объединенного европейского исследования [6, 7]. В объединенном европейском исследовании максимальный возраст больных раком легкого был в интервале 90–94 года, поэтому оценка радиационного риска проводилась вплоть до возраста 95 лет. В работах [6, 7] оценка относительного риска (16 % на 100 Бк/м³) для группы «случай» была получена для 30-летнего периода облучения, предшествующего пятилетнему минимальному латентному периоду перед постановкой диагноза «рак легких». Условия облучения в более ранний период практически ни в одном исследовании, входившем в объединенный анализ, восстановить не удалось. Вместе с тем очевидно, что приравнять облучение в отдаленный период нулю нельзя. В связи с этим при нормировке рассматривалась ситуация равномерного пожизненного облучения. Подгонялось исключительно значение коэффициента β . Остальные параметры модели имели значения, представленные выше.

В результате нормировки было получено, что для модифицированной модели «Радон-2011» численное значение коэффициента β должно быть равным:

$$\beta = 0,0104/\text{WLM, ДИ95} \ (0,0054 - 0,0150). \quad (19)$$

Коэффициент относительного риска $ERR(e, a, \dots)$ для разовой экспозиции рассчитывается через функцию $\alpha(e, a)$ по формуле (9), а для протяженной экспозиции — по формуле (11).

Таким образом, предлагаемая модель оценки риска от воздействия радона (модель «Радон-2011») представлена функцией $\alpha(e, a)$, определяемой формулами (13), (17)–(19) и таблицей 3, задающей значения параметров функциональной зависимости (18).

Для сравнения на рис. 2 приведена функция $\sigma(0, a, \{d\})$, рассчитанная по модели «Радон-2011» и по моделям BEIR VI и «Висмут» в варианте хронической экспозиции с постоянной мощностью дозы $d = 1$ WLM/год, начиная с нулевого возраста. Можно заметить, что для модели BEIR VI имеют место значительно большие значения этой функции, чем

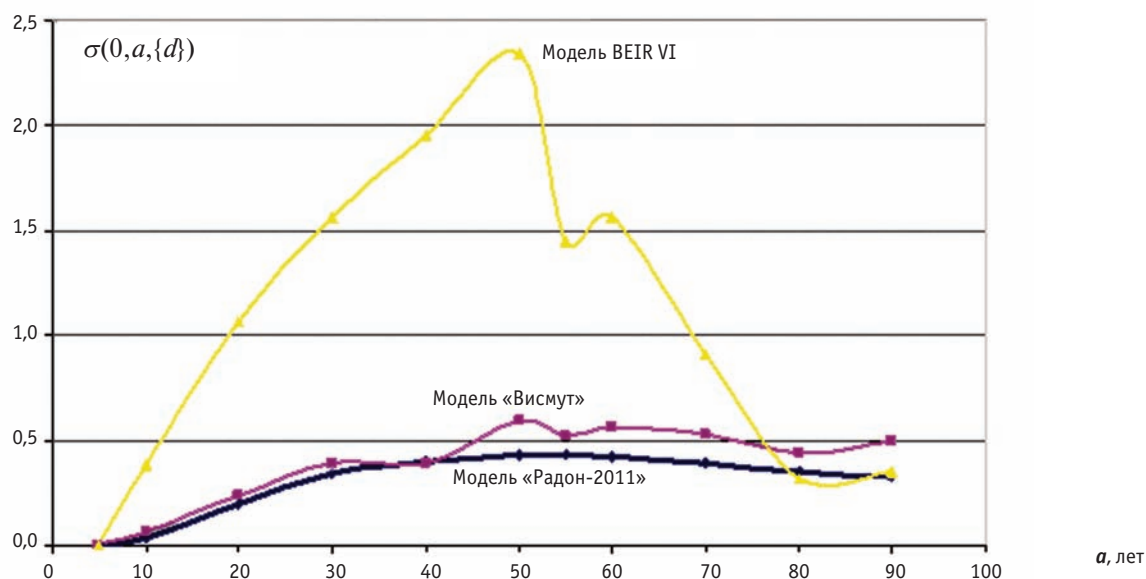


Рис. 2. Функция $\sigma(0, a, \{d\})$, рассчитанная в варианте хронической экспозиции с постоянной мощностью дозы $d = 1$ WLM/год, начиная с нулевого возраста, по трем моделям: BEIR VI, «Висмут» и новой модели «Радон-2011»

для модели «Висмут». Кроме того, эти большие значения не подтверждаются результатами ЭИ по населению [5–7]. Это одна из причин, почему за основу разработки новой модели приняты данные модели «Висмут» с учетом результатов ЭИ [5–7].

При наличии коэффициентов относительного риска $ERR(e, a, \dots)$ (они задаются предлагаемой моделью «Радон-2011») и медико-демографических данных о полной смертности и смертности от спонтанного рака легких ($\lambda_0(a)$), может быть рассчитан любой показатель риска. Например, индивидуальные показатели пожизненного риска смерти $R_{rad}(e)$ и ожидаемых потерянных лет жизни $G_{rad}(e)$ от радиогенного рака легких для человека, разовая экспозиция D которого получена в возрасте e (или в этом возрасте началась протяженная экспозиция) с мощностью дозы $d(e)$, вычисляются по формулам:

$$R_{rad}(e) = \int_e^{\infty} r_{rad}(e, a) da, \quad (20)$$

$$G_{rad}(e) = \int_e^{\infty} r_{rad}(e, a) L(a) da, \quad (21)$$

$$r_{rad}(e, a) = \begin{cases} H(e, a) \cdot \lambda(s, a) \cdot ERR(e, a, D) & \text{— разовая экспозиция,} \\ H(e, a) \cdot \lambda(s, a) \cdot ERR(e, a, \{d\}) & \text{— протяженная экспозиция.} \end{cases} \quad (22)$$

Здесь $r_{rad}(e, a)$ — интенсивность риска смерти (вероятность смерти в единицу времени (год)) от рассматриваемого воздействия; $H(e, a)$ — функция выживаемости (дожития) от возраста e до возраста a ; $L(a)$ — ожидаемая продолжительность жизни для человека возраста a . Подробнее об этих и других показателях

риска можно прочесть в публикации [13]. Функции $H(e, a)$ и $L(a)$ должны рассчитываться, вообще говоря, по медико-демографическим данным того региона, для населения или рабочих которого планируется рассчитывать риск [13].

Отметим, что для кратковременной (разовой) экспозиции коэффициенты риска $\mu(e, a, D)$ и $r_{rad}(e, a)$ в моделях BEIR VI и «Висмут» имеют существенные разрывы при некоторых значениях возраста a , что вряд ли приемлемо с медико-биологических позиций.

Рекомендация по изменению единицы измерения экспозиции. Выше в новой модели, как и в более ранних моделях BEIR VI и «Висмут», для измерения экспозиции используется внесистемная специфическая единица WLM. Эта единица была введена еще в начале исследований воздействия радона и его ДПР на горнорабочих. Считаем целесообразным перейти к другой системной единице измерения экспозиции. Для этого существуют, по крайней мере, три причины:

- при проведении оценки риска для населения использование профессиональной единицы WLM со специфическими производственными характеристиками выглядит не совсем адекватным, явно устаревшим, хотя и не запрещенным;
- при разработке новой, модифицированной модели оценки риска, выполненной в настоящей работе, вполне уместно перейти к системной единице экспозиции;
- использование единиц системы СИ — современное требование к выбору единиц измерения тех или иных величин.

Системной единицей измерения экспозиции является $(\text{Бк}/\text{м}^3) \cdot \text{с}$. Чтобы устранить постоянное присутствие больших чисел в расчетах, предлагается использовать производную системную величину $10^9 \cdot (\text{Бк}/\text{м}^3) \cdot \text{с}$, придав ей название «Радоновая единица дозы» (сокращенно РЕД):

$$1 \text{ РЕД} = 10^9 \cdot (\text{Бк}/\text{м}^3) \cdot \text{сек.}$$

Легко получить, что $1 \text{ WLM} \approx 2,26 \text{ РЕД}$.

Вместо выражений (2) и (3) формулы расчета экспозиции для населения и горнорабочих в этой новой единице приобретают вид:

$$d'' = 0,0316 \cdot F \cdot p \cdot A \text{ в единицах РЕД /год,} \quad (23)$$

$$d'' = 3,6 \cdot 10^{-6} \cdot N_{\text{р.ч}} \cdot N_{\text{р.м}} \cdot A \text{ в единицах РЕД /год.} \quad (24)$$

Перейдя к новой единице измерения экспозиции, следует перенормировать значение базового коэффициента β . Вместо его значения, представленного формулой (19), следует использовать:

$$\beta = 0,0046/\text{РЕД, ДИ95 (0,0024 – 0,0066).} \quad (25)$$

Также переведены на новую единицу должны быть и значения функции $g(d)$, представленные на рис. 1в. Мощность экспозиции должна измеряться в единицах $\text{Бк}/\text{м}^3$. В связи с этим по оси абсцисс должно стоять: $d, \text{Бк}/\text{м}^3 [\times (3700)^{-1}]$.

Курение и риск смерти от радиогенного рака легких вследствие воздействия радона и его ДПР. Риск заболевания и смерти от воздействия радона и его ДПР сильно зависит от отношения человека к курению. Он значительно выше для курящих. В разработанной новой модели коэффициенты относительного риска ERR одинаковы для курящих и некурящих людей. Сильная зависимость риска от статуса курения проявится через повозрастные коэффициенты смертности от спонтанного рака легких $\lambda(s, a)$. Чтобы корректно учесть эту зависимость, необходимо в расчете риска использовать отдельно данные о спонтанной смертности от рака легких для курящих и некурящих. Обозначим их соответственно как $\lambda_{\kappa}(s, a)$ и $\lambda_{\text{нк}}(s, a)$.

На основе результатов исследований, проведенных в США в начале 90-х годов прошлого века, сделан вывод о том, что у курящих мужчин вероятность смерти от рака легкого в 14 раз выше, чем у некурящих. Для женщин это отношение равно 12 [8, 9]. Обозначим это отношение как RR (относительный риск). Тогда соотношения величин $\lambda(s, a)$, $\lambda_{\kappa}(s, a)$ и $\lambda_{\text{нк}}(s, a)$ определяется уравнениями

$$\lambda(s, a) = p(a) \cdot RR \cdot \lambda_{\text{нк}}(s, a) + (1 - p(a)) \cdot \lambda_{\kappa}(s, a) \quad (26)$$

или

$$\lambda_{\text{нк}}(s, a) = \lambda(s, a) / [(1 - p(a)) + p(a) \cdot RR], \quad (27)$$

$$\lambda_{\kappa}(s, a) = RR \cdot \lambda_{\text{нк}}(s, a), \quad (28)$$

где $p(a)$ — доля курящих в рассматриваемом населении, зависящая, вообще говоря, от возраста a . В публикации BEIR VI [8] для расчета риска использованы

значения

В докладе Агентства по защите окружающей сре-

$$p(a > 18 \text{ лет}) \begin{cases} 58 \% \text{ для мужчин,} \\ 42 \% \text{ для женщин.} \end{cases} \quad (29)$$

ды США используется более детальная зависимость функции $p(a)$ от возраста [9]. Имея подобные данные, нетрудно рассчитать риск от воздействия радона и его ДПР отдельно для курящих и некурящих людей.

Для России подобных данных относительно значений RR и $p(a)$ нет, или их трудно найти. Поэтому в некотором приближении можно использовать представленные выше данные США. Можно думать, что характеристики статуса курения для населения современной России могут быть достаточно близкими к данным США начала 90-х годов прошлого века. К настоящему времени данные США о статусе курения населения существенно изменились в лучшую сторону благодаря успешной государственной программе борьбы с курением.

Ситуация с курением в России в последние 10–20 лет если и изменилась, то скорее всего в худшую сторону. Что касается величины RR , то это отношение имеет фундаментальную физиологическую природу, и есть основание считать его одинаковым или очень близким для разных стран.

Заключение

Предложен новый, модифицированный вариант модели оценки риска от воздействия радона и его дочерних продуктов, названный «Радон-2011». Как и в моделях BEIR VI и «Висмут», используется мультипликативная зависимость от риска смерти, обусловленного спонтанным раком легких. Модель разработана на основе положений современной теории риска и результатов ЭИ с особым вниманием к результатам исследований Grosche et al. [2], Darby et al. [1, 3–7].

Модель представлена функцией $\alpha(e, a)$, зависящей от возраста e при экспозиции радоном и его ДПР и возраста a фиксации возможной смерти от рака легких. Коэффициенты относительного риска для разовой экспозиции D ($ERR(e, a, D)$) и протяженной экспозиции с мощностью $d(e)$ ($ERR(e, a, \{d\})$) вычисляются через функцию $\alpha(e, a)$ соответственно по формулам (9) и (11). Коэффициенты $ERR(e, a, D)$ и $ERR(e, a, \{d\})$ вместе с повозрастным коэффициентом $\lambda(s, a)$ смертности от спонтанного рака легких и есть основные входные данные для расчета риска.

Сама функция $\alpha(e, a)$ представляет собой произведение четырех параметров β , θ_i , φ_a и γ_z (формула (13)), аналогичных параметрам, введенным в моделях BEIR VI и «Висмут». Однако, в отличие от этих моделей, для параметров θ_i , φ_a и γ_z получены сглаженные зависимости от их аргументов в виде единой

функциональной зависимости (18) с параметрами, задаваемыми в табл. 3. Введен также сглаженный спад параметра риска в окрестности так называемого минимального латентного периода. Введенная в новой модели сглаженность ее параметров более соответствует реальным биологическим процессам формирования раковых клонов и их вероятностной природе, чем сугубо феноменологический характер гистограммного описания зависимостей параметров в моделях BEIR VI и «Висмут».

Кроме того, сглаженные зависимости параметров модели более удобны при выполнении расчетов риска, чем кусочно-непрерывные зависимости в других моделях.

Модель представлена в виде повозрастного коэффициента риска для разовой (кратковременной) экспозиции. Коэффициенты риска для протяженной экспозиции получаются из этого исходного коэффициента по простой и точной формуле, взятой из теории риска. В моделях BEIR VI и «Висмут» при описании протяженного воздействия допущено упрощение, нарушающее известное положение этой теории об экспоненциальном росте относительного риска с ростом экспозиции.

В модели предложено использовать вместо устаревшей несистемной единицы экспозиции WLM системную единицу измерения экспозиции РЕД: $1 \text{ РЕД} = 10^9 \cdot (\text{Бк}/\text{м}^3) \cdot \text{с}$.

В модели введена модифицирующая зависимость риска от мощности экспозиции. Возможный другой вариант зависимости — от длительности экспозиции (один из вариантов модели BEIR VI) — отвергнут как не соответствующий мультипликативному характеру формирования риска от радона и продуктов его распада.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Handbook on Indoor Radon. 2009, WHO, P. 94.
2. Grosche B., Kreuzer M., Kreisheimer M. et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. // *Brit. J. Cancer*, 2006, **95**, P. 1280–1287.
3. Schmid K., Kuwert T., Drexler H. Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine. // *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2010, **107**, No. 11, P. 181–186.
4. Lubin J.H., Wang Z.Y., Boice J.D. et al. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. // *Int. J. Cancer*, 2004, **109**, P. 132–137.
5. Krewski D., Lubin J.H., Zielinski J.M. et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 north american case-control studies. // *Epidemiology*, 2005, **16**, P. 137–145.
6. Darby S., Hill D., Auvinen A. et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. // *BMJ*, 2005, **330**, P. 223–227.
7. Darby S., Hill D., Auvinen A. et al. Residential radon and lung cancer: detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 subjects with lung cancer and 14208 subjects without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. // *Scand. J. Work Environ. Health*, 2006, **32** Suppl. 1, P. 1–83.
8. Health effects of Exposure to Radon. BEIR VI, 1999. — National Academy Press, Washington DC, 116 pp.
9. EPA Assessment of Risks from Radon in Homes. June 2003, — EPA, Washington DC 20460, 88 pp.
10. Павлов И.В. Уровни облучения персонала рудников. // *АНРИ*, 2004, № 1, С. 2–7.
11. Жуковский М.В., Яρμοшенко И.В. Радон: измерения, дозы, оценка риска. — Екатеринбург: УрО РАН, 1997, 231 с.
12. Health Risk Effects of Radon and Other Internally Alpha-Emitters. BEIR IV, 1988. — National Academy Press, Washington DC, 155 pp.
13. Демин В.Ф., Иванов С.И., Новиков С.И. Общая методика оценки риска воздействия на здоровье населения разных источников опасности. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2009, **54**, № 1, С. 5–15.

Поступила: 14.02.2011

Принята к публикации: 24.02.2011

С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов, И.Ю. Проскокова**СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ОЧАГОВ В СЕРДЦЕ****S.I. Sazonova, Yu.B. Lishmanov, I.Yu. Proskokova****Scintigraphic Imaging of Inflammatory Focuses in the Heart**

РЕФЕРАТ

Цель: Определить возможность сцинтиграфической визуализации очаговых накоплений ^{99m}Tc -HMPAO-лейкоцитов в миокарде.

Материал и методы: Первую часть исследований проводили на фантомах с имитацией органов грудной клетки, полостей желудочков сердца с регистрацией очаговых накоплений радиофармпрепарата (РФП) слабой и высокой интенсивности в миокарде.

Вторая часть работы включала в себя клинические исследования возможности визуализации очаговых поражений миокарда методом сцинтиграфии. С этой целью были обследованы 65 пациентов с подозрением на миокардит, проходивших лечение в клиниках НИИ кардиологии СО РАМН. Всем больным выполняли сцинтиграфические исследования с лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -HMPAO и ^{99m}Tc -MIBI. Для оценки локализации накопления меченых лейкоцитов в грудной клетке полученные сцинтиграммы накладывали на изображения перфузии сердца (программное приложение Fusion).

Результаты: Проведенные фантомные и клинические исследования показали принципиальную возможность визуализации очагов воспаления по накоплению ^{99m}Tc -HMPAO-лейкоцитов в тканях миокарда. Радиоактивность кровяных пулов желудочков на ранних сцинтиграммах визуализировалась у 65 (100 %) пациентов, а на отсроченных (через 16–20 ч) — у 39 (60 %) человек. Было выявлено, что радиоактивность пулов левого и правого желудочков может перекрывать локальные включения индикатора средней и слабой интенсивности, что негативно отражается на чувствительности сцинтиграфии. Кроме того, топическая диагностика очаговых накоплений в сердце без использования дополнительного совмещения сцинтиграмм с изображениями анатомических контуров сердца затруднительна.

Выводы:

1. Показана принципиальная возможность визуализации очаговых накоплений ^{99m}Tc -HMPAO-лейкоцитов в области миокарда.

2. Радиоактивность пулов левого и правого желудочков может перекрывать локальные включения РФП средней и слабой интенсивности.

3. Повысить эффективность использования меченных технецием- ^{99m}Tc лейкоцитов для радионуклидной диагностики воспалительных поражений сердца можно, проводя отсроченную регистрацию сцинтиграфических изображений (через 16–20 ч), когда радиоактивность пула крови становится минимальной.

Ключевые слова: сцинтиграфия, фантом, воспаление, меченые лейкоциты

ABSTRACT

Purpose: To determine the capacity of the scintigraphic imaging of ^{99m}Tc -HMPAO-leukocytes local accumulation in the myocardium.

Material and methods: The first part of the study was performed on phantoms of the chest, heart ventricles and intense or poor focal heart accumulation.

The second part of the study has included clinical examinations of 65 patients with suspected myocarditis, who underwent heart scintigraphy with ^{99m}Tc -HMPAO-leukocytes and ^{99m}Tc -MIBI. To assess the localization of ^{99m}Tc -HMPAO-leukocytes focuses in chest scintigrams was overlaid on heart perfusion images (Fusion software application).

Results: Phantom and clinical studies have demonstrated the possibility of scintigraphic imaging of ^{99m}Tc -HMPAO-leukocytes focuses in the heart. Radioactivity of ventricle blood pool in early images was registered for 65 (100 %), on delayed — for 39 (60 %) patients. It was shown that blood pool radioactivity can mask local accumulation of labeled leukocytes in myocardium that decreases sensitivity. In addition, the topical diagnoses of ^{99m}Tc -HMPAO-leukocytes focuses is difficult without superimposing scintigrams and anatomical heart contours.

Conclusion:

1. The possibility of scintigraphic imaging of ^{99m}Tc -HMPAO-leukocytes focuses in the heart was shown.

2. Blood pool radioactivity can mask local accumulation of labeled leukocytes in myocardium.

3. The registration of delayed images may increase the effectiveness of ^{99m}Tc -HMPAO-leukocytes usage for diagnoses of inflammatory heart diseases.

Key words: scintigraphy, phantom, inflammation, labeled leukocytes

Введение

Диагностика воспалительных заболеваний миокарда является одной из наиболее сложных проблем кардиологии.

Достаточно сказать, что клиническая симптоматика миокардита весьма сходна с другими формами некоронарогенной патологии сердца, а лабораторно-инструментальная семиотика малоспецифична [1–3]. Считается, что окончательно диагноз миокардита может быть подтвержден только с помощью микроскопического анализа материала, полученного путем эндомикардиальной биопсии [1–4]. Однако и эти данные могут значительно варьировать в зависимости от того, из какого участка сердца был взят гистологический материал, поэтому доказательное значение имеют лишь позитивные результаты такого исследования. Учитывая сказанное и принимая во внимание инвазивность биопсии, ее проводят, как правило, лишь при крайне неблагоприятном течении заболевания или неэффективности проводимой терапии [3, 4].

Решением указанной проблемы может служить использование методов ядерной медицины, которые являются неинвазивными и отражают патофизиологические процессы, протекающие в пораженной ткани. Так, в последние годы исследуется возможность визуализации воспалительных процессов в сердечной мышце при помощи сцинтиграфии с аутолейкоцитами, меченными ^{99m}Tc -НМРАО [2, 5, 6].

Предварительные результаты показали, что анализ томосцинтиграмм миокарда, полученных с использованием ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов, осложняется проекционными наложениями радиоактивности от областей физиологического накопления радиофармпрепарата (РФП) (красный костный мозг грудины и ребер) на излучение от очагов аккумуляции индикатора в сердце [7]. Это, в свою очередь, может приводить к получению как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Проблемы с интерпретацией сцинтиграмм возникают также из-за проекционного наложения изображения внутрисердечного пула крови правого и левого желудочков (ПЖ и ЛЖ) на изображения стенок сердца.

Указанные факты ставят под сомнение возможность визуализации очаговых накоплений ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов в миокарде. В связи с этим цель исследования — определить возможность сцинтиграфической визуализации очагов воспаления по накоплению ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов в миокарде.

Материал и методы

Первую часть исследований проводили на фантомах грудной клетки и полостей желудочков сердца. Фантом грудной клетки представлял собой полый цилиндр высотой 25 и диаметром 30 см. Ребра, грудину и позвоночник имитировали с помощью полихлорвиниловой трубки с внутренним диаметром 5 мм, заполненной раствором ^{99m}Tc -пертехнетата (0,1 мКи/мл).

Фантом сердца представлял собой две скрепленные между собой емкости из натурального латекса, приближенные по форме и размерам к полостям ЛЖ и ПЖ. Подобие межжелудочковой перегородки было выполнено из поролон толщиной 10 мм. Пулы крови ЛЖ и ПЖ имитировали введением раствора ^{99m}Tc -пертехнетата (0,1 мКи/мл) в фантом полостей сердца.

Очаговые включения РФП в миокард были имитированы кусочками поролон округлой формы диаметром 5 мм, приклеенными на фантом полостей сердца в области боковой, передней, задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и боковой стенки ПЖ. Для формирования очаговых накоплений слабой интенсивности (очаг/фон $<1,4$) в поролон вводили $\sim 0,1$ мл ^{99m}Tc -пертехнетата объемной активностью 0,1 мКи/мл, а высокой интенсивности (очаг/фон $>1,6$) — $\sim 0,1$ мл ^{99m}Tc -пертехнетата объемной активностью 0,5 мКи/мл.

Визуализацию фантома сердца выполняли в следующей последовательности:

1. Регистрация очаговых включений РФП в миокард слабой интенсивности без кровяного пула желудочков.
2. Регистрация очаговых накоплений высокой интенсивности без кровяного пула желудочков.
3. Регистрация очаговых накоплений высокой интенсивности в сочетании с радиоактивностью внутрисердечного пула крови.

Сцинтиграфию проводили на двухдетекторной гамма-камере Phillips Forte, оснащенной высокоразрешающими низкоэнергетическими коллиматорами, в матрицу 64×64 пиксела. Время экспозиции на одну проекцию составило 40 с, общее число проекций 64. Реконструкцию томографических изображений осуществляли с помощью прикладной программы Jet Stream® Workspace Release 2.5 (Phillips).

Вторая часть работы включала в себя клинические исследования очаговых поражений миокарда методом ОФЭКТ с ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитами. С этой целью были обследованы 65 пациентов с подозрением на миокардит, проходившие лечение в клиниках НИИ кардиологии СО РАМН.

Первую группу составили 18 больных с подозрением на острый и подострый инфекционно-аллерги-

ческий миокардит. Для включения пациентов в группу нами были использованы клинические критерии (NYHA 1964, 1973) острого инфекционно-аллергического миокардита. Кроме того, были соблюдены три обязательных условия: 1) длительность заболевания менее шести месяцев; 2) отсутствие сопутствующих и/или синдромосходных заболеваний, влияющих на состояние сердечно-сосудистой системы.

Критериями исключения являлись:

- возраст старше 40 лет;
- сопутствующие заболевания: ИБС, ревматизм, артериальная гипертензия, неоперированные пороки сердца, сахарный диабет, ожирение, соединительно-тканые дисплазии сердца и др., постоянный прием алкоголя и наркотических препаратов.

Во вторую группу были включены 15 пациентов с подозрением на хронический миокардит. Критерии включения были те же, что и в первой группе, однако длительность заболевания составляла более шести месяцев.

К третьей группе были отнесены 32 больных с длительностью заболевания более двух лет, которым был выставлен диагноз постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС).

Всем пациентам было проведено полное клинико-инструментальное обследование, включавшее электрокардиографию, суточный мониторинг ЭКГ, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, общий анализ крови, исследование содержания кардиоселективных ферментов и белков острой фазы воспаления в сыворотке крови. К сожалению, в нашем исследовании не выполнялась эндомикардиальная биопсия, поскольку у всех пациентов отсутствовали показания для ее проведения.

Всем больным выполняли радионуклидное исследование с лейкоцитами, меченными ^{99m}Tc . Метку лейкоцитов осуществляли с использованием препарата эксаметазим (НМРАО, коммерческое название Ceretectm) корпорации Nycomed Amersham (Великобритания) в соответствии с методическими рекомендациями фирмы-производителя. Сканирование в режиме «все тело» проводили через 1 ч, ОФЭКТ сердца – через 3 и 20 ч после внутривенной инъекции 350–400 МБк суспензии меченых клеток. Непосредственно после окончания второго сканирования с мечеными лейкоцитами выполняли перфузионную сцинтиграфию миокарда в покое с ^{99m}Tc -изобутилизонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ, торговое название «технетрил») фирмы «Диамед» (Россия). Исследование начинали через 60 мин после внутривенного введения 740 МБк РФП.

Регистрацию всех сцинтиграфических изображений миокарда осуществляли в том же режиме, что и визуализацию фантомов.

Для оценки локализации накопления меченых лейкоцитов полученные сцинтиграммы накладывали на изображения перфузии сердца (программное приложение Fusion). Диагностическое решение о наличии воспалительного очага в сердце считали положительным, если: а) аккумуляция ^{99m}Tc -НМРАО-аутолейкоцитов визуализировалась в области миокарда; б) частота импульсов в зоне интереса была достоверно выше фоновой (очаг/фон $\geq 1,4$).

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены реконструированные поперечные, фронтальные и сагиттальные томографические срезы фантома сердца с очаговыми включениями слабой интенсивности индикатора в миокард. На сцинтиграммах визуализируются все пять смоделированных очагов, которые наиболее отчетливо определяются на фронтальных срезах. В то же время видно, что установить точную локализацию включений индикатора в сердце затруднительно.

Аналогичные сцинтиграммы были получены и при регистрации изображений очаговых накоплений высокой интенсивности (рис. 2). Несмотря на отчетливую визуализацию включений, определить их то-

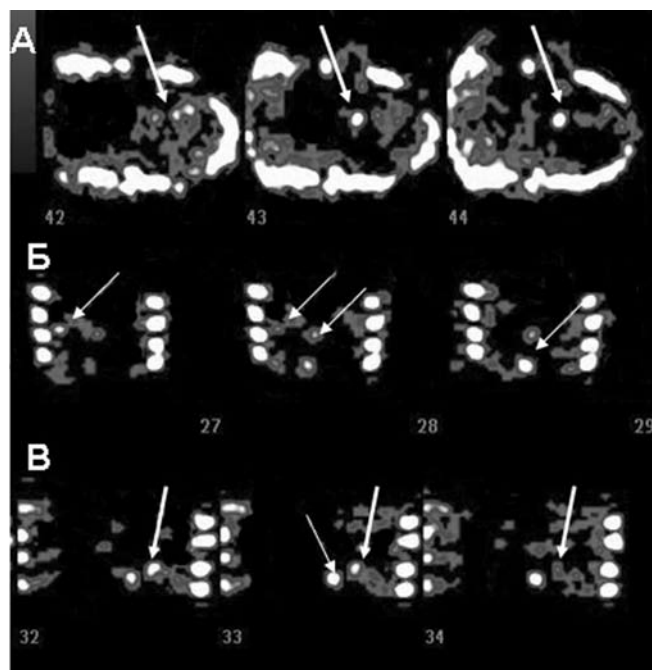


Рис. 1. Поперечные (а), фронтальные (б) и сагиттальные (в) томографические срезы фантома сердца с очаговыми включениями индикатора слабой интенсивности в миокард

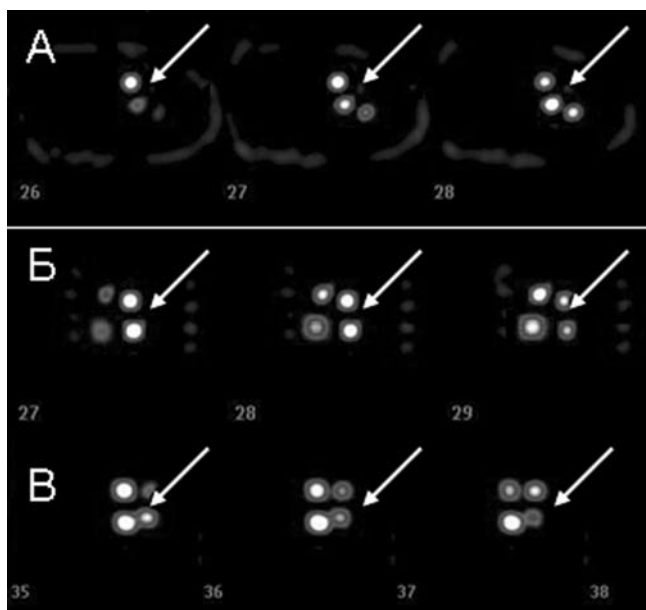


Рис. 2. Поперечные (а), фронтальные (б) и сагиттальные (в) томографические срезы фантома сердца с очаговыми включениями индикатора высокой интенсивности в миокард

пографическое расположение в сердце представлялось проблематичным.

Сцинтиграммы с очаговыми накоплениями высокой интенсивности в сочетании с радиоактивностью внутрисердечного пула крови показаны на рис. 3, из которого видно, что изображения аккумуляции индикатора в миокарде и в полости сердца визуально сливаются, вследствие чего их достаточно трудно отдифференцировать. Очевидно, что уменьшение частоты импульсов в очагах приведет к усугублению данной проблемы при интерпретации сцинтиграмм.

Таким образом, фантомные исследования показали, что визуализация очаговых накоплений РФП в миокарде принципиально возможна. В то же время, радиоактивность пулов ЛЖ и ПЖ может накладываться на локальные включения РФП средней и слабой интенсивности, что, несомненно, негативно отразится на чувствительности метода. Кроме того, провести топическую диагностику очаговых накоплений в сердце без использования дополнительного совмещения сцинтиграмм с изображениями анатомических контуров сердца (КТ, МРТ, перфузионная сцинтиграфия, и т.д.) очень сложно [8].

При выполнении клинических исследований были учтены результаты фантомного эксперимента, в связи с чем для коррекции погрешности, вносимой излучением пула крови, регистрация изображений с ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитами проводилась не только через три, но и через 18–20 ч после введения РФП.

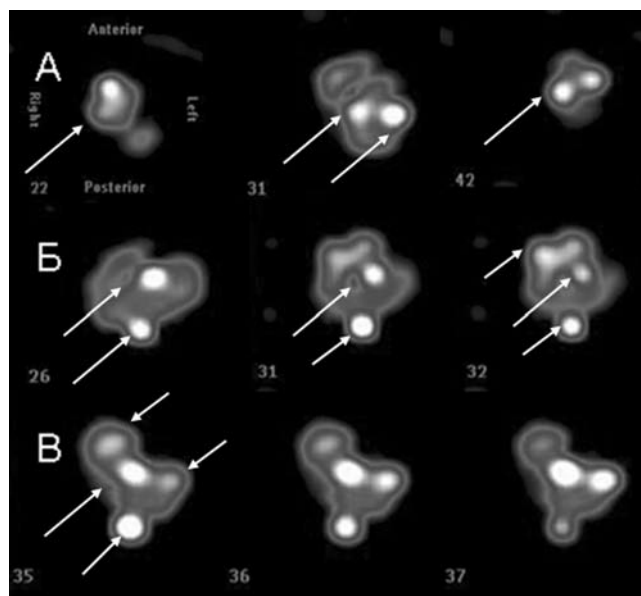


Рис. 3. Поперечные (а), фронтальные (б) и сагиттальные (в) томографические срезы фантома сердца с очаговыми включениями индикатора высокой интенсивности в миокард + пул ЛЖ и ПЖ

Согласно результатам данной части работы, на ранних сцинтиграммах радиоактивность кровяных пулов желудочков визуализировалась у 100 % обследованных лиц. Интенсивность накопления РФП в полостях была достаточно высокой (очаг/фон = $2,5 \pm 1,3$). Это обстоятельство не позволило оценить распределение РФП в миокарде и выявить какие-либо очаги воспаления.

На отсроченных сцинтиграммах радиоактивность кровяных пулов желудочков визуализировалась у 39 (60 %) человек (рис. 4). Во всех случаях она носила средне- или слабоинтенсивный характер (очаг/фон = $1,5 \pm 1,3$). Кроме того, по сравнению с ранними сцинтиграммами уменьшилась площадь визуализируемого пула крови, что позволило лучше дифференцировать область миокарда.

Через 20 ч после введения РФП очаговые накопления ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов в миокарде были выявлены у 24 из 65 пациентов. При этом одиночные включения индикатора были обнаружены у десяти (рис. 4), множественные (более двух очагов) — у 14 пациентов (рис. 5). В задней стенке очаги визуализировались у шести, в боковой стенке — у восьми, в перегородке — у десяти, в передней стенке — у десяти пациентов (закономерностей в топографии накопления ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов не выявлено). Интенсивность накопления РФП в очагах носила средне- или слабоинтенсивный характер (очаг/фон = $1,5 \pm 1,4$). Необходимо отметить, что экстракардиальных накоплений ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов ни у одного больного зарегистрировано не было.

Рис. 4. Сцинтиграммы больного подострым миокардитом, выполненные через 18 ч после введения ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов. Единичный очаг

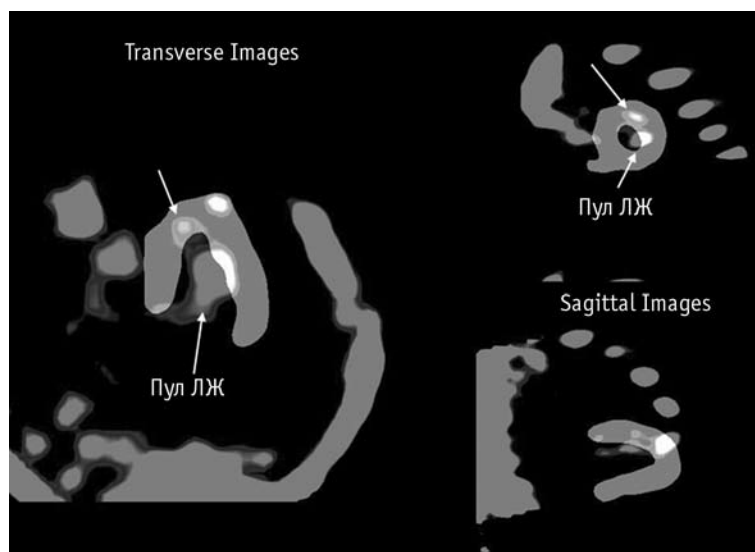
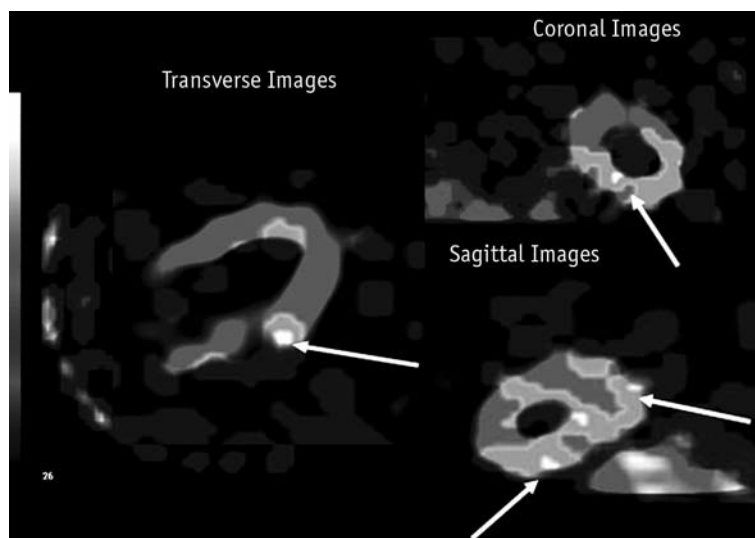


Рис. 5. Сцинтиграммы больного миокардитом, выполненные через 18 ч после введения ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов. Множественные очаги (3)



Среди пациентов первой группы патологическое накопление ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов в миокарде было выявлено у 11 человек (61 %), во второй группе — у 13 человек (86 %), в третьей группе накопления РФП в сердце зарегистрировано не было. Таким образом, можно говорить о том, что при выполнении сцинтиграфии в отдаленные от начала заболевания сроки вероятность выявления очаговых аккумуляций ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов значительно снижается. В то же время, нельзя забывать и о возможном присутствии в настоящем исследовании ложноотрицательных результатов.

В работе показана принципиальная возможность визуализации очаговых накоплений ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов в области миокарда. Однако выявленная нами гиперфиксация РФП на сцинтиграммах может быть обусловлена не только наличием лейкоцитар-

ной инфильтрации в стенке миокарда, но и скоплением РФП в сосудах, а также погрешностями, связанными с компьютерной обработкой изображений. Достоверно оценить специфичность метода и природу обнаруженных очагов можно лишь после сопоставления результатов сцинтиграфии с данными гистологического исследования миокарда.

Наличие у большей части пациентов изображений кровяного пула ЛЖ и ПЖ на сцинтиграммах усложняет их интерпретацию и снижает чувствительность сцинтиграфической диагностики миокардитов. Повысить эффективность использования меченных ^{99m}Tc лейкоцитов для радионуклидной диагностики воспалительных поражений сердца можно при помощи отсроченной регистрации сцинтиграфических изображений (через 16–20 ч), когда радиоактивность пула крови становится минимальной. Нельзя забы-

вать и о возможности использования для мечения лейкоцитов радионуклидов с более длительным периодом полураспада, чем ^{99m}Tc (например, ^{111}In), позволяющих выполнять сцинтиграфию более чем через 48 ч после введения РФП [9], но, к сожалению, эти индикаторы являются труднодоступными на отечественном рынке радиоизотопной продукции.

Клинический пример

Больная П., 32 года (история болезни № 6892), находилась в НИИ кардиологии СО РАМН с 28.10.2006 по 30.11.2006 г.

Диагноз: основной — острый миокардит, частая полиморфная желудочковая экстрасистолия высоких градаций.

При поступлении предъявляла жалобы на частые сердцебиения, слабость, одышку при физической нагрузке. Незадолго до госпитализации перенесла острую пневмонию.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 64 в 1 мин. Нормальное положение электрической оси сердца, желудочковая экстрасистолия, эпизоды бигимении. ЭХО КГ: аорта — 19 мм, ЛП — 33 мм, КДР — 46 мм, КСР — 28 мм, ФВ — 70 %, ПЖ — 28 мм, межжелудочковая перегородка — 8 мм. Клапаны визуально не изменены, функционируют нормально, незначительная митральная и трикуспидальная регургитация. СДПЖ в норме. Полости не расширены. Гипертрофии нет. Сократимость ЛЖ в норме. Диастолическая функция не нарушена. Зон нарушения локальной сократимости нет. Перикард без особенностей.

Лабораторные данные. Общий анализ крови: эритроциты $4,02 \times 10^6/\text{мм}^3$; гемоглобин — 117 г/л; лейкоциты $10,7 \times 10^3/\text{мм}^3$; эозинофилы 1 %, сегментоядерные — 65 %, лимфоциты 30,2 %, моноциты 3,4 %, СОЭ — 6 мм/ч. Биохимический анализ крови: креатинкиназа 53 Е/л, креатинкиназа МВ 11,6 Е/л, глюкоза — 6,1 ммоль/л; билирубин общий 9,9 мкмоль/л; общий белок 71,9 г/л, СРБ отр., серомукоиды 0,155. Исследование крови: антитела к ткани сердца (антифибрилярные) — 1:160.

Сцинтиграфия сердца с лейкоцитами, меченными ^{99m}Tc -НМРАО: очаговые накопления РФП средней интенсивности (три очага) в средних и базальных отделах задне-перегородочной области ЛЖ, показатель сердце/легкие = 1,5 (рис 5). Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ: достоверных сцинтиграфических данных за нарушение миокардиальной перфузии не выявлено.

Лечение: палатный режим с постепенным расширением физической активности. Медикаментозная терапия: цефтриаксон, милдронат, преднизолон, найз, витамины В₁, В₆. После курса терапии (четыре недели) состояние улучшилось. Отмечалось уменьшение количества экстрасистол.

Приведенный клинический пример демонстрирует возможность сцинтиграфической визуализации очаговых накоплений лейкоцитов, меченных ^{99m}Tc -НМРАО, в миокарде у пациента с миокардитом.

Выводы

1. Показана принципиальная возможность визуализации очаговых накоплений ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов в области миокарда.

2. Радиоактивность пулов левого и правого желудочков может перекрывать локальные включения РФП средней и слабой интенсивности

3. Повысить эффективность использования меченных технецием-99m лейкоцитов для радионуклидной диагностики воспалительных поражений сердца можно с помощью отсроченной регистрации сцинтиграфических изображений (через 16–20 ч), когда радиоактивность пула крови становится минимальной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Максимов В.А. Миокардиты. — Л.: Медицина, 1979, 161 с.
2. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Тронина О.А. Миокардиты. // Сердечная недостаточность, 2009, №1, С. 46–52.
3. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis. // Eur. Heart J., 2008, 29, Р. 2073–2082.
4. Гуревич М.А. Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике. // Рус. мед. ж., 1998, 6, № 24, С. 1523–1531.
5. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005, 288 с.
6. Бойцов С.А., Дерюгин М.В., Сухов В.Ю. Клиническая оценка данных сцинтиграфии с лейкоцитами, меченными ^{99m}Tc -ГМПАО, у больных малосимптомными неревматическими миокардитами. // Кардиология, 2001. 41, № 11, С. 48–52.
7. Sazonova S.I., Chernov V.I., Garganeeva A.A. et al. Myocardial imaging in patients with suspicious chronic myocarditis. // 6th Internat. Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, Opatija, Croatia, May 9–12, 2008, Р. 26.
8. Лишманов Ю.Б., Сазонова С.И., Чернов В.И. Современные возможности радионуклидной диагностики миокардитов. // Сердце, 2006, 5, № 3, С. 158–161.
9. Лишманов Ю.Б., Сазонова С.И. Радиофармпрепараты для сцинтиграфической визуализации очагов воспаления. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, 52, № 4, С. 73–82.

Поступила: 20.09.2010

Принята к публикации: 24.02.2011

Л.Я. Клеппер¹, Т.В. Юрьева²

**МОДЕЛИРОВАНИЕ СОЧЕТАННЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

L.Ia. Klepper¹, T.V. Iurieva²

Modelling the Combined Methods of Radiotherapy of Malignant Tumours

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ и разработка общей схемы планирования сочетанных методов лучевой терапии (ЛТ) злокачественных опухолей.

Материал и методы: Для описания и анализа неоднородных дозовых распределений, образующихся при сочетанной ЛТ (брахитерапия + дистанционная ЛТ) были использованы: дифференциальные гистограммы «доза–объем» (ДГДО), математическая модель преобразования ДГДО в эквивалентные по вероятностям возникновения лучевых осложнений (ВЛО) адекватные дозы однородного облучения тканей и математическая модель для расчета ВЛО в органах и тканях как функции дозы их однородного облучения и объема.

Результаты: Разработана общая схема планирования сочетанных методов ЛТ злокачественных опухолей. На простом примере приводится алгоритм ее реализации на практике. Обсуждаются проблемы, которые нуждаются в дополнительных исследованиях.

Ключевые слова: *сочетанная лучевая терапия, толерантные дозы*

ABSTRACT

Purpose: The analysis and development of the general circuit of planning of the combined methods of radiotherapy (RT) of malignant tumours.

Material and methods: For the description and the analysis non-uniform dose distributions formed at combined RT have been used: differential dose – volume histograms (DDVH), mathematical model of reduction DDVH in equivalent (on NTCP) adequate doses of homogeneous irradiation of tissues and mathematical model for calculation NTCP as dose function of a homogeneous irradiation and volume.

Results: The general circuit of planning of combined methods RT of malignant tumours is developed. On a simple example the algorithm for its realization in practice is resulted. Problems which require additional researches are discussed.

Key words: *combined radiotherapy, tolerant doses*

Введение

Сочетание двух способов облучения, а именно брахитерапии и дистанционной лучевой терапии (ЛТ), принято называть сочетанной лучевой терапией. Ее возникновение было связано с необходимостью создать в очаге опухолевого заболевания высокую терапевтическую дозу (с помощью брахитерапии) и облучить зоны возможной пролиферации опухолевых клеток (с помощью дистанционной ЛТ). Только брахитерапия не может быть использована для лучевого лечения опухолей большого объема, т.к. терапевтическая доза в контактных методах облучения определяется по минимальной дозе в мишени, а это приводит к тому, что значительный объем мишени оказывается облученным большими дозами. Они могут превышать терапевтические значения и резко увеличить вероятность возникновения лучевого осложнения как в стромальных тканях, образующих

ложе опухоли, так и в прилегающих к очагу опухолевого заболевания нормальных органах и тканях.

В настоящее время планирование сочетанной ЛТ носит эмпирический характер. Существующие методики ее применения были получены методом проб и ошибок. Развитие клинической радиобиологии привело к появлению чрезвычайно важных математических моделей [1–10]:

- для описания объемных неоднородных дозовых распределений в виде гистограмм «доза–объем» (ГДО);
- для преобразования ГДО в адекватные дозы однородного облучения органов и тканей, приводящих к таким же значениям вероятностей возникновения лучевых осложнений (ВЛО), как и неоднородные дозовые распределения;
- для описания ВЛО в органах и тканях как функции их объемов и доз однородного облучения.

¹ Центральный экономико-математический институт РАН, Москва. E-mail: klepper@cemi.rssi.ru

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

¹ Central Economic Mathematical Institute of RAS. Moscow, Russia. E-mail: klepper@cemi.rssi.ru

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

Эти модели впервые позволили с новых позиций подойти к проблеме планирования сочетанных методов ЛТ.

Цель работы заключалась в анализе особенностей сочетанных методов лучевой терапии (внутри-тканевая + дистанционная) и в разработке общей схемы (модели) ее планирования в лучевой терапии опухолевых заболеваний.

Материал и методы

В настоящее время зависимость толерантной дозы от объема облученной ткани принято описывать следующей формулой [3, 6]:

$$\frac{D_1(V_1)}{D_2(V_2)} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{-b}, \quad (1)$$

где $D_1(V_1)$, $D_2(V_2)$ – толерантные дозы для объемов V_1 и V_2 одной и той же облученной ткани, b – параметр, $0 < b < 1$. Из формулы (1) следует, что:

$$D_1(V_1)V_1^b = D_2(V_2)V_2^b = D(1) = \text{const}, \quad (2)$$

где $D(1)$ – толерантная доза для единичного объема ткани. Ее можно рассматривать как радиобиологическую характеристику ткани (константу).

Расчет ВЛО как функции дозы и объема однородно облученного органа или тканей. Ранее было показано, что для расчета ВЛО в ткани с учетом объема V ее однородного облучения дозой D при фиксированной схеме фракционирования дозы, может быть использована модифицированная функция распределения вероятностей Вейбулла [1–4]:

$$P(D, V) = 1 - Q(D, V) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right],$$

$$Q(D, V) = \exp \left[- \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad (3)$$

где $Q(D, V) = 1 - P(D, V)$ – вероятность отсутствия лучевого осложнения (ВОЛО) в ткани; A_1 , A_2 , b – параметры математической модели (ММ) (3). К числу достоинств ММ (1) относится тот факт, что любой радиологический параметр ММ, т.е. D , V и P может быть явно выражен через два других:

$$D(Q, V) = A_1 |\ln(1 - P)|^{1/A_2} V^{-b} = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b},$$

$$V(Q, D) = \left[\frac{A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}}{D} \right]^{1/b}. \quad (4)$$

Из (3), в частности, следует, что для обобщенных толерантных доз ($0 < Q < 1$) справедливо соотношение: $D_1(Q, V_1) / D_2(Q, V_2) = (V_1/V_2)^{-b}$,

где $D_1(Q, V_1)$, $D_2(Q, V_2)$ – дозы однородного облучения ткани объема V_1 и V_2 , которые приводят к равным значениям ВОЛО = Q (или $P = 1 - Q$). При $Q = 0,95$ ($P = 0,05$) получаем известную формулу зависимости толерантной дозы от объема облученной ткани (1). В [1–3] мы показали, что $A_1 > 0$, $A_2 \geq 0$.

Дифференциальные и интегральные гистограммы «доза – объем» (ДГДО и ИГДО). В настоящее время для описания неоднородных объемных дозовых распределений в органах и тканях используются гистограммы «доза–объем» (ГДО) [3, 4]. Различают дифференциальные и интегральные ГДО (ДГДО и ИГДО). Они описываются в виде множеств:

$$\text{ДГДО} = \{(D_1, v_1), \dots, (D_{N-1}, v_{N-1})\}, \quad (5)$$

$$\text{ИГДО} = \{(D_1, V_1), \dots, (D_{N-1}, V_{N-1})\}, \quad (6)$$

где v_i – объем ткани, облученный дозой D_i ; V_i – объем ткани, в которой доза больше или равна D_i , $i = 1, \dots, N-1$; $N-1$ – число интервалов, на которые делится дозовый интервал в рассматриваемом объеме ткани, $N = (D_{\max} - D_{\min}) / \Delta D + 1$; $D_{\max}$, $D_{\min}$ – минимальное и максимальное значение дозы в облучаемом объеме V ткани; ΔD – шаг разбиения дозового интервала.

При создании и использовании ГДО следует понимать, с какими характеристиками дозового поля мы имеем дело и как они отличаются от характеристик реального дозового поля. Элемент множества ДГДО представляет информацию о том, что объем ткани, который получит дозу от D_k до D_{k+1} , будет V_k . Элемент множества ИГДО дает возможность оценить объем облученной ткани V_k , который получит дозу, большую или равную D_k . В ИГДО объем облученной ткани V_k полностью содержит в себе объем V_{k+1} . При этом $D_k < D_{k+1}$, $k = 1, \dots, m-1$. ДГДО и ИГДО можно взаимно и однозначно преобразовать одну в другую. Процедура обработки реального дозового поля и замены его на ДГДО или ИГДО необратима. Невозможно, используя ДГДО или ИГДО, восстановить пространственную структуру реального дозового поля.

Необходимо обосновать утверждение о том, что все однородные и неоднородные дозовые поля в одной и той же ткани с одинаковыми ДГДО (или ИГДО) имеют равные (или близкие) значения ВЛО, т.е. эквивалентны по ВЛО.

Математическая модель преобразования ДГДО в адекватную дозу однородно облученной ткани, эквивалентную по ВЛО неоднородному дозовому распределению. Одна из наиболее распространенных математических моделей, которая описывает преобразование ДГДО в адекватную дозу (АД) однородного облуче-

ния ткани по критерию ВЛО, имеет следующий вид:

$$D_{\text{эл}}(D, V) = \left[(g/V) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2} = \left[(1/m) \sum_{i=1}^m D_i^{A_2} \right]^{1/A_2}, \quad (7)$$

где g – элементарный объем ткани; $V = m \times g$ – объем облученной ткани; m – число элементарных объемов, составляющих объем V ткани; $D = (D_1, \dots, D_m)$ – вектор, описывающий распределение доз в элементарных объемах. ВОЛО в ткани при ее неоднородном облучении описывается выражением:

$$Q(D, V) = \exp[-(D_{\text{эл}}(V) V^b / A_1)^{A_2}] = \exp[-(D_{\text{эл}}(1) / A_1)^{A_2}]. \quad (8)$$

В [2–4] было показано, что формула (7) при некоторых естественных предположениях может быть получена из (3).

Математическая модель для описания вероятности возникновения лучевых осложнений на коже при ее однородном облучении (некроз, изъязвление кожи). Для определения параметров ММ (5) мы воспользовались систематизированными клиническими данными о ВЛО на коже при различных площадях ее гамма-облучения, описанными в работах [7–9]. Площадь облученной кожи приводится в относительных единицах (единице соответствует 100 см² облученной кожи). Рассматривались стандартные схемы фракционирования дозы (пять облучений в неделю с разовой дозой 2 Гр). Параметры ММ (3) для кожи (A_1 , A_2 , b), определенные в результате решения соответствующей задачи, вместе с исходной клинической информацией приводятся в табл. 1.

Анализ табл. 1 свидетельствует об удовлетвори-

Таблица 1

Клинические и теоретические значения доз для кожи

ВЛО $P_{\text{клин}}$	S отн.ед.	$D_{\text{клин}}$ Гр	$D_{\text{теор}}$ Гр	ε , %	A_1	A_2	b
0,05	1/3	70	69,97	–0,04	72,43	10,76	0,22
0,05	2/3	60	60,08	0,13			
0,05	1.0	55	54,95	–0,09			
0,50	1.0	70	70,00	≈0			

Примечание:

Толерантные суммарные дозы уровня ВЛО = 0,05 и ВЛО = 0,50 в зависимости от площади облученной кожи взяты из [7–9]. Отклонение теоретической дозы от клинической – ε , %. Лучевые осложнения – некроз, изъязвление кожи. A_1 , A_2 , b – параметры модели (3).

тельном согласии между клиническими и теоретическими (модельными) значениями суммарных толерантных доз и ВЛО. Максимальное отклонение клинической дозы от теоретической составляет 0,13 %. Максимальное отклонение клинического значения

ВЛО от теоретического – 1,34 %. Значение параметра b лежит в установленных нами допустимых пределах [3], $b = 0,22 \in [0,182; 0,232]$. $S = 1$ соответствует облучению 100 см² кожи. ММ для расчета ВЛО на коже имеет следующий вид:

$$P(D, S) = 1 - Q(D, S) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{DS^{0,22}}{72,43} \right)^{10,76} \right]. \quad (9)$$

Результаты

Рассмотрим сочетанную ЛТ, состоящую из внутритканевой и дистанционной ЛТ. Будем считать, что цель планирования сочетанного метода облучения заключается в том, чтобы подвести к опухоли максимальную или заданную терапевтическую дозу.

Для анализа сочетанного метода ЛТ рассмотрим простой пример, в котором дозовое поле при внутритканевой ЛТ создается одним точечным источником излучения, который располагается в центре шаровой области G , состоящей из соединительной ткани (ее же можно рассматривать, например, как ложе опухолевой ткани). Будем считать, что это дозовое поле имитирует неоднородное дозовое поле, которое образуется при внутритканевой ЛТ. Оно может быть дополнено дистанционным (пусть, для простоты, однородным) облучением области G , образовав сочетанный метод ЛТ. Анализ суммарных дозовых полей позволит отчетливо понять необходимость и преимущества применения сочетанных методов облучения в ЛТ злокачественных опухолей.

Вероятность возникновения лучевого осложнения в области G при ее облучении точечным источником излучения. Предельные (толерантные) значения доз для соединительной ткани обычно отождествляют с кожей. Из работы [10] следует, что толерантная доза для соединительной ткани составляет 60 Гр, когда объем ткани равен 1000 см³. Поэтому мы можем уточнить математическую модель (9) для соединительной ткани, связав его с нормировочным множителем A_1 , который определим из условия:

$$\begin{aligned} P(60, 1000) &= 1 - Q(60, 1000) = \\ &= 1 - \exp \left[- \left(\frac{60 \times 1000^{0,22}}{A_1} \right)^{10,76} \right] = 0,05, \end{aligned}$$

откуда получаем: $A_1 = 361,44$. ВОЛО = 1 – ВЛО в ткани будет равно:

$$Q(60, 1000) = \exp \left[- \left(\frac{60 \times 1000^{0,22}}{361,44} \right)^{10,76} \right] = 0,95. \quad (10)$$

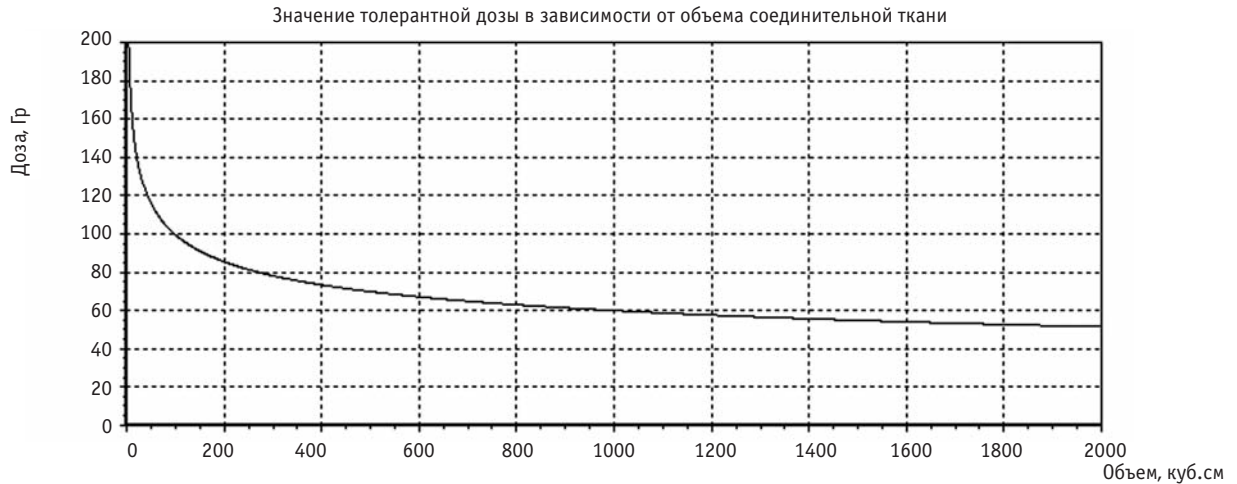


Рис. 1. Толерантные дозы для соединительной ткани (ВЛО = 0,05) в зависимости от объема ее однородного облучения

На рис. 1 приводится зависимость толерантной дозы (ВЛО = 0,05) от объема облученной соединительной ткани.

Пусть область G задается минимальным и максимальным значениями радиуса шара, $R_{\min} = 0,5$ см и $R_{\max} = 4$ см. Тогда объем области G будет равен $V_0 = (4\pi/3)(4^3 - 0,5^3) = 63,88$, а толерантная доза ее однородного облучения, вычисленная по формуле (4), будет равна:

$$D_T = 361,44 \times |\ln(0,95)|^{1/10,76} 63,88 = 109,89 \text{ Гр.}$$

Мощность дозы, образованную точечным источником излучения, как функцию расстояния до источника, будем для простоты описывать формулой: $d(r, t) = At/r^2$. Активность источника выберем таким образом, чтобы мощность дозы на расстоянии $r = 0,5$ см от источника была равна 100 Гр/мин, т.е. $d(r, t) = 25t/r^2$ Гр/мин.

Внутриканевая ЛТ. Построение ДГДО и расчет адекватной дозы. Дозовое поле в шаровой области G , в центре которой находится источник излучения, неоднородно (более неоднородно, чем это свойственно терапевтическим дозовым полям в контактной ЛТ на практике). Для того, чтобы определить адекватную дозу в G , построим дифференциальную гистограмму «доза–объем» (ДГДО) при $t = 1$. Для этого разделим шаровой объем на элементарные области, заключенные между двумя соседними изоцентрическими шаровыми поверхностями с радиусами r_i и $r_i + \Delta r$, $i = 1, \dots, 7$, будем считать, что распределения доз в элементарных областях однородны и равны значениям мощности дозы на внутренней шаровой поверхности радиуса r_i . Шаг сегментации радиуса возьмем равным $\Delta r = 5$ см. Значения радиусов вычисляются по формуле: $r_i = (i - 1) \times 0,5 + 0,5 = 0,5 \times i$, $i = 1, \dots, 7$.

(Элементарные области не равны между собой, и дозовые распределения в них не однородны, но это обстоятельство, как это станет ясно в дальнейшем, не очень влияет на тот качественный результат, который мы хотим получить.)

ДГДО состоит из 7 элементов. Объем i -го элемента равен $V_i = 4/3\pi(r_{i+1}^3 - r_i^3)$, а доза — $d_i = 25t/r_i^2$, $i = 1, \dots, 7$. Полный объем области G равен $V_0 = 63,88$. Адекватная доза как функция длительности экспозиции источника t может быть вычислена по формуле (7) с учетом (10):

$$\begin{aligned} d_{ad}(t) &= \left[\frac{4\pi}{3} \sum_{i=1}^7 \frac{r_{i+1}^3 - r_i^3}{63,88} (25t/r_i^2)^{10,76} \right]^{1/10,76} = \\ &= 25t \left(\frac{4\pi}{3 \times 63,88} \right)^{1/10,76} \left[\sum_{i=1}^7 (r_{i+1}^3 - r_i^3) \times r_i^{-2 \times 10,76} \right]^{1/10,76} = \\ &= 0,194 \times t \times \left[\sum_{i=1}^7 (r_{i+1}^3 - r_i^3) \times r_i^{-21,52} \right]^{1/10,76} = 76,67 \times t. \end{aligned} \quad (11)$$

Максимальная и минимальная мощность дозы в области G будет равна 100 Гр/мин (для $r = 0,5$ см) и 2,78 Гр/мин (для $r = 4$ см). Показатель однородности дозового поля ([1]) при любом значении t будет равен: $\Psi_{внт} = d_{\min} t / (d_{\max} t) = 0,028$.

Определение толерантной дозы при внутриканевой лучевой терапии. Найдем такую длительность экспозиции t_0 источника, чтобы значение ВЛО в области G соответствовало толерантному уровню облучения, т.е. ВЛО = 0,05. Ее можно определить,

разделив толерантную дозу 109,89 Гр на адекватную мощность дозы:

$$t_0 = 109,89/76,67 = 1,43 \text{ мин.} \quad (12)$$

Адекватная доза, которая приводит к ВЛО = 0,05, будет $d_{Ad}(t_0) = 76,67 \times 1,43 = 109,64$ Гр. При этом минимальная доза в области G будет равна $d_{\min} = 2,78 \times 1,43 = 3,98$ Гр, максимальная — $d_{\max} = 100,0 \times 1,43 = 143,0$ Гр. Коэффициент однородности дозового поля при этом, естественно, будет равен $\Psi_{\text{ВНТ}} = d_{\min}/d_{\max} = 3,98/143 = 0,028$.

Определение толерантной дозы при сочетанном облучении (внутриклеточная + дистанционная лучевая терапия). Предположим теперь, что мы хотим к дозовому полю, образованному единичной длительностью экспозиции точечного источника излучения ($t = 1$, дозовое поле фиксировано), добавить такое однородное дозовое поле, образованное дистанционным облучением, чтобы ВЛО в области G соответствовало толерантному уровню облучения. Это значит, что значение дозы для каждого элементарного объема области G при построении ДГДО будет равно: $d_i = 25/r_i^2 + d_{\text{дис}}$, $i = 1, \dots, 7$, где $d_{\text{дис}}$ — доза дистанционного облучения. Нас интересует, насколько изменятся характеристики дозового поля в области G при сочетанном методе ее толерантного облучения. Учтем, что к толерантному уровню облучения приводит доза 109,64 Гр, и тогда значение $d_{\text{дис}}$ мы можем определить из условия:

$$d_{Ad}(d_{\text{дис}}) = \left[\sum_{i=1}^7 \frac{4\pi}{3} \frac{(r_{i+1}^3 - r_i^3)}{63,88} (25/r_i^2 + d_{\text{дис}})^{10,76} \right]^{1/10,76} = 109,64. \quad (13)$$

Решаем уравнение (13), находим: $d_{\text{дис}} = 43,30$ Гр. Следовательно, при сочетанной лучевой терапии минимальная и максимальная доза будут равны: $d_{\min} = 2,78 + 43,30 = 46,08$ Гр, $d_{\max} = 100,0 + 43,30 = 143,30$ Гр. Коэффициент однородности дозового поля будет равен $\Psi_{\text{соч}} = 46,08/143,3 = 0,32$. Таким образом, при сочетанном облучении характеристика однородности дозового поля в G улучшается в 11,4 раза. В этом нет ничего удивительного, ведь, если в правильной дроби, которую представляет собой величина Ψ , к числителю и знаменателю прибавить одно и то же положительное число, значение дроби увеличится. Теперь читателю должно стать понятным, зачем мы выбрали «утрированный» метод внутриклеточной лучевой терапии. Он позволяет увидеть значимость сочетанного метода облучения и убедиться в том, что, помимо прочих достоинств, он обладает способностью сгладить эффект неоднородности дозового поля, образованного при внутриклеточной лучевой терапии. Заметим, что в действительности при дистанционной ЛТ объем облучения может быть больше или равным G .

Постановка и решение задач планирования сочетанных методов ЛТ. Описанный выше формализм может быть использован для решения различных задач планирования сочетанных методов ЛТ опухолевых заболеваний. Чтобы упростить расчеты, будем предполагать, что при дистанционной и при внутриклеточной ЛТ речь идет об облучении соединительной ткани. Реальная ситуация может оказаться намного сложнее, т.к. ложе опухоли могут образовывать различные органы и ткани организма, и в каждом конкретном случае необходимо корректно ставить задачу планирования ЛТ.

Рассмотрим наиболее простой случай. Предположим, что при дистанционной и внутриклеточной ЛТ облучаемый объем совпадает с объемом мишени, ложе опухоли образует соединительная ткань и ее объем равен объему мишени.

Задача 1. Доза дистанционного облучения в области G задана и равна $D_{\text{дис}}$. Необходимо для заданного размещения источников излучения в области G определить такую длительность их экспозиции $t_{\text{ВНТ}}$, чтобы доза сочетанного облучения не превышала толерантный уровень.

Решение. Рассчитываем ДГДО и определяем АД сочетанного облучения и длительность экспозиции источников $t_{\text{ВНТ}}$ таким образом, чтобы ВЛО в области G было бы меньше или равно толерантному уровню облучения. Для произвольного значения t АД будет равна:

$$d_{Ad}(D_{\text{дис}}, t) = \left[\sum_{i=1}^m \frac{v_i}{V} (d_i t + D_{\text{дис}})^{A_2} \right]^{1/A_2}. \quad (14)$$

Необходимо определить такое значение t , чтобы выполнялось условие:

$$P(D_{\text{дис}}, t) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{d_{Ad}(D_{\text{дис}}, t) \times V^{A_2}}{A_1} \right)^{A_2} \right] \leq \text{ВЛО}. \quad (15)$$

Предельное значение ВЛО задается лучевым терапевтом и может быть как выше, так и ниже толерантного значения ВЛО = 0,05.

Задача 2. Задано размещение источников излучения в области G и длительность их экспозиции t . Необходимо определить такую дозу дистанционного облучения $D_{\text{дис}}$, чтобы ВЛО в области G не превышала толерантное значение.

Решение. Для решения этой задачи также должны быть использованы формулы (14) и (15).

В работе [11] мы рассмотрели задачу определения оптимальной дозы облучения системы «опухолевая ткань — ложе опухоли». Такая задача может быть решена, если известны ММ, которые описывают вероятность локального излечения опухолевого заболевания и ВЛО в стромальной ткани в зависимости от доз

и объемов облучения. В рассматриваемом случае речь идет только об оценке лучевого воздействия на стромальные ткани. При таком подходе, например, может быть решена задача максимизации дозы в объеме мишени.

Более сложная задача возникает тогда, когда облучаемая область, которую следует учитывать при дистанционной ЛТ (G_1), превышает размеры мишени ($G_1 \supset G$) и ее следует учитывать при планировании сочетанной ЛТ. Пусть мишень представляет собой область G объема V . Дозовое поле в ней образуется контактными методами облучения, и размещение источников излучения задано. Уровень дозового поля определяется длительностью экспозиции источников t . Пусть дозовое поле, образованное дистанционным облучением, следует учитывать в области G_1 , превышающей область G и включающей ее в себя, т.е. $G_1 \supset G$. Объем области G_1 равен $V_1 > V$. Распределение мощности дозы в G_1 задано (можно считать ее постоянной, но мы рассмотрим общий случай). Пусть, для простоты, дистанционное облучение осуществляется с одного направления и уровень дозового поля определяется длительностью облучения T . Если план дистанционного облучения содержит несколько направлений облучения с разными длительностями экспозиции, тогда уровень дозового поля может задаваться специальным коэффициентом T , на который следует умножать все длительности экспозиции.

Задача 3. Необходимо определить такие длительности экспозиции t и T , чтобы ВЛО в области G_1 , включающей в себя мишень (область G), не превышала толерантного уровня (ВЛО = 0,05) или любого другого заданного уровня толерантности (ВЛО = P).

Решение задачи включает в себя несколько этапов.

Этап 1. Определяем адекватные мощности дозы для внутритканевой и дистанционной ЛТ:

$$AD_{внт}(d_{внт}, V, t) = \left[\sum_{i=1}^m (v_i / V) (d_i^{A_2} t) \right]^{1/A_2} =$$

$$= t \times \left[\sum_{i=1}^m (v_i / V) (d_i^{A_2}) \right]^{1/A_2} = AD_{внт}(d_{внт}, V, 1) \times t,$$

$$AD_{дис}(d_{дис}, V_1, T) = \left[\sum_{i=1}^{m_1} (v_i / V_1) (d_i^{A_2} T) \right]^{1/A_2} =$$

$$= T \times \left[\sum_{i=1}^{m_1} (v_i / V_1) (d_i^{A_2}) \right]^{1/A_2} = AD_{дис}(d_{дис}, V_1, 1) \times T,$$

где $d_{внт} = (d_1, \dots, d_m)$ – распределение мощности дозы при внутритканевой ЛТ в области G ; m – число элементарных объемов; $d_{дис} = (d_1, \dots, d_{m_1})$ – распределение мощности дозы при дистанционной ЛТ в обла-

сти G_1 ; m_1 – число элементарных объемов в области G ; $d_{внт} t$ – распределение дозы при внутритканевой ЛТ; $d_{дис} T$ – распределение дозы при дистанционной ЛТ.

Этап 2. Определяем эквивалентную дозу дистанционного облучения в объеме V мишени в результате приведения дозы $AD_{дис}(d_{дис}, V_1, T)$ к $AD_{дис}(d_{дис}, V, T)$. Это необходимо сделать потому, что только тогда мы можем корректно сложить значения адекватных доз и затем определить значение ВЛО [4] для сочетанного облучения:

$$AD_{дис}(d_{дис}, V, T) = AD_{дис}(d_{дис}, V_1, T) \times (V/V_1)^{-b} =$$

$$= AD_{дис}(d_{дис}, V_1, T) \times (V/V_1)^{-b} \times T.$$

Этап 3. Задаем начальные значения длительностей экспозиции t и T .

Этап 4. Определяем суммарную адекватную дозу, соответствующую сочетанному облучению, как функцию длительностей экспозиции, t и T :

$$D_{соч}(t, T) = AD_{внт}(d_{дис}, V_1, 1) \times t +$$

$$+ AD_{дис}(d_{дис}, V_1, 1) \times (V/V_1)^{-b} \times T.$$

Доза сочетанного облучения является линейной функцией длительностей экспозиции источников во внутритканевой и дистанционной ЛТ.

Этап 5. Определяем значение ВЛО в объеме мишени по формуле:

$$P(D_{соч}, V) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{D_{соч} \times V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right].$$

Этап 6. Осуществляем анализ сочетанного дозового распределения с учетом значения ВЛО, а при необходимости изменяем значения переменных и возвращаемся к этапу 4. В противном случае компромиссный план сочетанного облучения считаем достигнутым и переходим к этапу 7.

Этап 7. Конец решения задачи.

Обсуждение и выводы

В настоящее время существует несколько устоявшихся методик сочетанной ЛТ в онкогинекологии и внутритканевой ЛТ, которые были определены эмпирически, т.е. методом проб и ошибок. В данной работе предложена общая схема планирования сочетанных методов ЛТ, основанная на ММ клинической радиобиологии. Надежность предлагаемых методов планирования сочетанной ЛТ в значительной степени зависит от адекватности ММ, которые используются для оценки неоднородных дозовых распределений и расчетов ВЛО. Они зависят также от того, насколько удачно выбраны объем мишени и прилегающая к ней область возможной пролиферации

опухоли, от точности описания неоднородных дозовых полей в мишени и в прилегающих к ней нормальных органах и тканях. Успех планирования сочетанной ЛТ зависит также от выбранной опухолевой дозы и ограничений на значения доз в прилегающих к мишени нормальных органах и тканях.

Описанный метод формирования эффективного компромиссного плана сочетанной ЛТ базируется на двух физических планах облучения, соответствующих брахитерапии и дистанционной ЛТ. Мы полагаем их заданными, хотя в действительности они также могут быть изменены для того, чтобы образовать в опухоли, ложе опухоли и в прилегающих нормальных органах и тканях эффективные дозовые поля. Для заданных физических планов облучения рассчитываются распределения мощностей дозы в областях G и G_1 и определяются адекватные мощности дозы их однородного облучения. Поэтому задача построения сочетанного эффективного плана облучения сводится к определению эффективных значений длительностей экспозиции источников в брахитерапии — t , и в дистанционной ЛТ — T .

Возможны различные модификации задачи планирования сочетанной ЛТ. Если значение АД в области G задано, тогда определяется значение t , которое также считается заданным, и задача формирования компромиссного сочетанного плана облучения сводится к выбору значения параметра T . Такая же процедура осуществляется и в том случае, когда задано АД в области G_1 и задача сводится только к определению t .

В общем случае, когда оба значения, t и T , неизвестны, можно построить множество допустимых планов облучения (критерии допустимости определяются лучевым терапевтом и медицинским физиком), изменяя значения t и T , и использовать в качестве критериальных оценок планов сочетанной ЛТ значения ВЛО в ложе опухоли и в критических нормальных органах и тканях, окружающих мишень. Выбор эффективного плана сочетанного облучения из множества многокритериальных альтернативных планов ЛТ можно осуществить, используя методы системного анализа или методы экспертных оценок.

Следует отметить, что для внедрения описанных методов в практическую лучевую терапию специалистам необходимо решать непростые сопутствующие проблемы, связанные с определением объема ложа опухоли в мишени, объемов областей, соответствую-

щих зонам возможного распространения опухолевого процесса, и т.д. Однако предлагаемый метод моделирования сочетанных методов ЛТ впервые позволит более обоснованно определять и количественно оценивать перспективные планы сочетанной ЛТ.

Авторы статьи будут признательны читателям за пожелания и критические замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кленнер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными препаратами и аппликаторами. — М.: Энергоатомиздат, 1983.
2. Кленнер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 223 с.
3. Кленнер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1993, 273 с.
4. Кленнер Л.Я. Математические модели преобразования неоднородных распределений дозы в тканях в адекватные дозы их однородного облучения. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, **55**, № 6, С. 58–65.
5. Basic Clinical Radiobiology. Ed. by G. Steel. — London: Arnold, 2002.
6. Schultheiss T.E., Orton G.G., Peck R.A. Model in Radiotherapy. // Med. Phys. 1983, **10**, № 4. P. 410–415.
7. Burman C., Kutcher G.J., Emami B., Goiten M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, **21**, No. 1, P. 123–125.
8. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, **21**, No. 1, P. 109–122.
9. Fowler J.F., Denekamp J. Radiation effects on normal tissues. // In: Cancer. A comprehensive treatise. Vol. 6. — N.-Y., London, 1977,
10. Факторы время—доза—фракционирование и их использование в лучевой терапии злокачественных опухолей. Методические рекомендации. — М., ЦОЛИУ врачей, 1987, 37 с.
11. Кленнер Л.Я. Об определении оптимальной дозы облучения системы опухолевая ткань — нормальные ткани организма. // Мед. техника. 1997, №4, С.18–21.

Поступила: 05.04.2011

Принята к публикации: 16.06.2011

С.Д. Иванов**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗРАБОТКИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЕРОВ ОТВЕТА НА ЛУЧЕВУЮ И ХИМИОЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****S.D. Ivanov****Modern Tendencies in Development of Molecular Markers Predicting Response to Radiation and Radiochemotherapy in Cancer Patients**

РЕФЕРАТ

В последние годы возрос интерес к радиогеномике и характеристике молекулярных профилей экспрессии ДНК, по которым можно предсказать ответ на облучение опухолей и неопухолевых тканей (НТ). Проведенные к настоящему времени исследования, выполненные на банках образцов опухолей и НТ в различных странах мира, свидетельствуют, что в перспективе маркерами для предсказания ответа конкретного больного на планируемую лучевую терапию (ЛТ) могут явиться некоторые показатели апоптоза, спектр ряда специализированных белков, а также профили молекулярного считывания ДНК и определение полиморфизма одиночных нуклеотидов в геноме пациентов. К настоящему времени имеется лишь небольшое число надежных сообщений о молекулярных маркерах, предсказывающих ответ опухоли и НТ на облучение. В ближайшие годы можно ожидать результатов новых исследований и более полных испытаний. Необходимо определить методики и уточнить сферы их применения.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Методы анализа
Исследования в Европе
Деятельность Европейской организации исследования и лечения рака
Развитие исследований во Франции
Деятельность в Великобритании
Исследования в Канаде
Исследования в Австрии
Исследования в Индии
Национальные и региональные достижения в США
Проект Рад-геномики в Японии
Исследования в Китае
Исследования в России
Выводы

Ключевые слова: опухоли, неопухолевые ткани, эффективность лучевой терапии, предиктивное биотестирование, молекулярные маркеры, многоцентровые исследования

ABSTRACT

In recent years, there is an increasing interest to radiogenomics and characterization of molecular profiles of DNA expression that can predict tumor and non-tumor tissue response to radiation. Ongoing studies carried out worldwide in the banking of tumor and non-tumor samples give evidence that perspective markers for response prediction in individual patient to intended radiation therapy can be some apoptotic indexes, the spectrum of some specific proteins, and DNA-based microarray molecular profiling analysis as well as the determination of single nucleotide polymorphisms in genome of the patient. So far there are only a few robust reports of molecular markers predicting tumor and non-tumor tissue response to radiation. The results of new studies, which in future should be validated in larger definitive trials, are likely to see in nearest years. It is necessary to establish techniques and to identify more precisely areas of their applications.

CONTENTS

Introduction
Assay techniques
Investigations in Europe
Investigations in Canada
Investigations in Australia
Investigations in India
National and regional efforts in the United States
The RadGenomics project in Japan
Investigations in China
Investigations in Russian Federation
Conclusion

Key words: tumor and non-tumor tissues, efficacy of radiation therapy, predicting biotesting, molecular markers, multicenter studies

Введение

Согласно данным обзора от Королевского колледжа радиологов Великобритании, основной вклад в общую долю успешно пролеченных онкологических больных вносят хирургическое вмешательство — 49 % и радиологическое лечение — 40 %, а вклад химиотерапии составляет 11 % [1]. Вместе с тем подсчитано, что, несмотря на все технические усовершенствования, лучевая терапия (ЛТ) эффективна в среднем примерно у 52 % онкологических больных, которым проводится такой вид лечения самостоятельно или адъювантно [2].

Одной из причин низкой степени эффективности ЛТ может быть ее назначение без учета степени радиочувствительности опухолевых клеток у конкретного пациента, изменения активности системы репарации его ДНК после облучения, а также ряд других, связанных с ними параметров в процессе лечения. Чувствительность к химиопрепаратам уже принимается во внимание при некоторых видах таргетной химиотерапии (ХТ) онкологических больных (например, при назначении трастузумаба и тамоксифена). В ЛТ же ничего подобного не происходит, поскольку в клинической

практике отсутствуют соответствующие предиктивные способы биотестирования. Предсказание результата лечения с учетом радиочувствительности позволит не только отобрать тех больных, которые будут реагировать на протокольную схему терапии, но также определить, кому она не показана.

В 2002 г. проблема предиктивного тестирования радиочувствительности онкологических больных была представлена в виде проекта координации исследований этого направления Международным агентством по атомной энергии (МАГАТЭ) [3]. В 2005 г., когда возможности молекулярного тестирования уже нельзя было игнорировать, МАГАТЭ организовало встречу в Амстердаме, чтобы придать этой проблеме международное звучание. В сообщении об этой встрече были выделены лишь некоторые исследования такого рода, а также новые инициативные разработки, выполняющиеся в мире на банке образцов опухолей и неопухолевых тканей (НТ), которые могут способствовать развитию молекулярных маркеров для предсказания ответа пациента на ЛТ [4]. Исследователи исходили из ранее известных клинических тестов [см. например, 5], а также тестов, основанных на цитологических анализах, математически показывавших, что общий положительный результат лечения для совокупности больных теоретически может быть достигнут, если дозы облучения будут изменяться с учетом радиочувствительности клеток пациентов [6].

Однако к концу XX — началу XXI века уже стало ясно, что тестам, основанным на анализе клеток, к сожалению, не хватает чувствительности и специфичности. Например, миелосупрессия, будучи информативным предиктором при оценке эффективности комбинированной и адъювантной химиотерапии больных раком молочной железы (РМЖ) или лимфомой Ходжкина, оказалась менее значимым показателем при органосохраняющем лечении больных раком мочевого пузыря [7 — 11]. Кроме того, результат такого тестирования может быть получен лишь после начала лечения больного. В перспективе более надежными, имеющими более широкий спектр применения и способными к лучшей стандартизации представляются молекулярные тесты, как, например, [4, 12—14]. Затем в 2008 г. в Колумбийском университете Нью-Йорка было организовано совещание «Предсказание индивидуальной радиочувствительности: технологии настоящего и будущего» [15]. Одной из задач этой встречи явилось обсуждение значения индивидуальной радиочувствительности для разработки предикторных показателей ранних и отдаленных последствий облучения, которое произошло в результате радиационной аварии или применения ЛТ. Лучевые терапевты располагают достаточно большим числом таких наблюдений. Идентификация молекулярных маркеров предсказания ответа пациента на ЛТ становится центральной в этой области исследований.

Методы анализа

Результаты многочисленных количественных методов определения радиочувствительности, которые применялись для предсказания результатов ЛТ, к настоящему времени можно обобщить следующим образом. Часть такого рода тестов была направлена на предсказание степени повреждения НТ (принятых в качестве нормальных), тогда как в других пытались предсказать чувствительность самих опухолей. Вместе с тем, следует отметить, что если на гистологическом уровне исследования окружающая опухоль ткань определяется еще как нормальная, то уже на биохимическом (молекулярном) уровне в ней наблюдается ряд аномалий. В их числе нарушение метилирования [16, 17], укорочение теломера [18], измененный ответ на введение эстрадиола [19], потеря экспрессии бета-рецептора ретиноевой кислоты [20], что дает основание не считать ее нормальной.

Полученные в последние годы результаты сравнения полной экспрессии генов выявили различия транскрипции в ткани гистологически нормально выглядящего эпителия терминальных дуктально-лобулярных долей больных РМЖ, эпителии онкологических больных (ЭОБ) на расстоянии 1—2 см от новообразования и эпителии здоровых пациенток (ЭЗП) [21]. 82 % проб спектра считывания ДНК также поразному экспрессировались у ЭЗП и в CIS (*cancer in situ*), причем спектр ЭОБ был более близок к последнему, чем к спектру ЭЗП. При этом большинство генов транскрибировалось менее активно в ЭОБ, чем в ЭЗП. Авторы сделали заключение, что в эпителии онкологических больных, гистологически видимом еще как нормальный, уже на ранних этапах развития новообразования имеет место сходная с опухолью аномалия глобальной экспрессии генов и, следовательно, нарушение метаболизма. Эти аномалии могут быть маркерами скрыто протекающей патологии, ответа ткани на существующую опухоль или риска заболевания. Их выявление помогает обнаружить функциональные изменения уже на ранних этапах процесса канцерогенеза, повысить оценку риска опухолеобразования и установить чувствительность онкологических больных к той или иной терапии. Позднее другими авторами также было показано, что НТ больных РМЖ, представляющиеся гистологически нормальными, на биохимическом уровне уже отличаются от аналогичных здоровых тканей пациенток того же возраста [22]. При этом транскрипция 33 генов в 20 % ткани, окружающей опухоль и гистологически кажущейся нормальной, лишь количественно несколько отличалась от экспрессии ДНК соответствующих новообразований.

Периферическая кровь также является компонентом опухолевого микроокружения. Еще в 1990 г. в тотальной ДНК лейкоцитов крови крыс на 30-е сутки

после облучения с использованием системы двух флуоресцентных красителей (эпителий бромид/4, 6-диамидино-2-фенилиндола) было обнаружено относительное увеличение доли аденин-тимин обогащенных сегментов, причем только у животных, у которых впоследствии появлялись опухоли — плоскоклеточный рак легкого, лимфолейкозы, гепатоцеллюлярный рак [23]. Изменения в структуре ДНК нуклеотидов, выявленные путем определения коэффициента относительной флуоресценции (КОФ), свидетельствовали о повышении в ней числа гетерохроматиновых областей, что сопровождается, как известно, конденсацией ДНК и снижением общей экспрессии [24]. Полученные нами результаты затем были подтверждены данными [25], подводящими итоги использования показателя КОФ для ускорения отбора препаратов растительного происхождения, предотвращающих развитие РМЖ, а также данными других авторов о редукции спектра экспрессии ДНК НТ у больных РМЖ [21]. Вероятно, предсказание радиочувствительности осуществляется более успешно при сопоставлении результатов анализа всего генома и отдельных генов.

Затем было показано, что по ряду биохимических характеристик и показателям кинетики пострадиационной репарации ДНК, основные фракции лейкоцитов — лимфоциты и нейтрофилы — у онкологических больных отличаются от аналогичных клеток здоровых пациентов, а лучевое терапевтическое воздействие на них приводит лишь к определенной степени нормализации этих параметров [10, 26, 27]. У животных-опухоленосителей активность ряда ферментов в лейкоцитах также отличается от аналогичных показателей у здоровых особей [28]. Канцерогенным воздействиям подвергаются многие ткани и клетки организма (в том числе и крови как интегрирующей системы организма), а озлокачиваются в силу особенностей метаболизма лишь органы-мишени. Следовательно, лейкоциты крови онкологических больных, скорее всего, следует рассматривать не как нормальные, а как неозлокачественные. Это положение в определенной степени согласуется также с цитогенетическими данными о лимфоцитах онкологических больных [29].

Недавно проведенные определения профиля экспрессии ДНК мононуклеарных воспалительных клеток крови выявили существенные различия проанализированных спектров у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и у неонкологических пациентов [30]. По мнению этих авторов, реакция клеток крови позволяет быстро оценить изменения регуляции противоопухолевого иммунитета и может быть использована для предсказания прогноза заболевания у таких пациентов. Анализ экспрессии генов мононуклеаров крови больных немелкоклеточным раком лег-

кого (РЛ) в сопоставлении с такими же клетками больных незлокачественными легочными заболеваниями выявил их различия и показал, что использование этих профилей экспрессии возможно для идентификации ранних стадий немелкоклеточного РЛ при действии определенных факторов риска [31]. Оценка экспрессии тотальной РНК клеток крови больных раком органов системы пищеварения (рак прямой кишки, рак желудка, рак поджелудочной железы) выявила его отличия от спектра, который был получен из клеток крови здоровых пациентов [32]. Эти примеры свидетельствуют о том, что молекулярные параметры крови способны показать, в какой степени окружение опухоли (в частности, периферия системы гемопоеза) вовлечено в процесс системного поражения организма, а также о возможности использования профиля экспрессии ДНК клеток крови в качестве критерия для разработки новых тестов чувствительности онкологических больных к определенным видам терапии.

Ранее в работах, основанных на цитологических параметрах, были предприняты попытки оценить гибель клеток, поражения их ДНК или цитогенетические повреждения. К недостаткам этих методов следует отнести трудоемкость и продолжительность анализа, а также фактор субъективности в оценке результатов. Длительное время считали, что цитологические анализы могут иметь более непосредственное отношение к терапии, чем, например, экспрессия генов. И хотя цитологические тесты еще используются во многих исследованиях, в настоящее время, в общем, уже полагают, что в перспективе они будут играть менее существенную роль в повседневном (рутинном) анализе, но могут иметь значение для верификации новых методов и интерпретации результатов лечения.

Среди новых подходов более адекватными выглядят исследования ДНК, РНК или белка. Современные тенденции развития в этой области смещаются от цитологических тестов и оценок одиночных генов или продуктов генов в направлении высокопроизводительных методов, позволяющих охарактеризовать многокомпонентные процессы апоптоза, нарушения репарации ДНК, экспрессии генов или мутации [4].

Для определения возможных изменений ДНК (мутаций/полиморфизмов) используют секвенирование ДНК, электрофорез в денатурирующем градиенте геля, определение полиморфизма одиночных нуклеотидов (ПОН), а также пострадиационных модификаций в теломерах. Методы исследования изменений числа копий генов (их делеций или амплификаций) включают когнитивную гибридизацию генома для всего диапазона вариаций хромосом. Для оценки изменений экспрессии РНК используют методы гибридизации *in situ* или обратной транскрипции полиме-

разной цепной реакции (ПЦР), а также микроматрицы. Определение экспрессии белков представляется в принципе более адекватным, чем считывание РНК, причем корреляция между экспрессией РНК и белков, в частности, связанных с внеклеточными структурами, может быть слабой [33]. Для количественного анализа экспрессии белков можно применить иммуногистохимию, проточную цитометрию, вестерн-блот гибридизацию, а также различные протеомные методы, обычно включающие использование масс-спектрометрии или антитела/экстракты матриц. Примером маркерного белка, регулирующего (но не обязательно) программируемую гибель клеток, является, в частности bcl2; активно исследуется в настоящее время также такой ингибитор апоптоза в опухолях, как сурвивин [34, 35].

В отношении попыток анализа функции генов в предиктивном контексте следует сказать, что они предпринимались редко, поскольку такой анализ сложнее, чем просто анализы экспрессии. Однако необходимо отметить особую важность выяснения в предиктивном аспекте не только спектра синтезируемых белков, а действительной реализации их функций у конкретных пациентов. Известно, что различные индукторы синтеза белков могут привести к сходному результату. Например, ткани молочной железы дают различные ответы в спектре синтезируемых генов при индукции опухоли химическим канцерогеном — 7,12-диметилбенз[а]антраценом и облучением, а конечным результатом их действия является сходная патология — РМЖ [36]. Это свидетельствует о целесообразности разработки в качестве предиктивного маркера эффективности ЛТ не просто спектра экспрессии генов, а показателя функционального ответа на лучевое воздействие.

Ясно, что степень реакций опухоли и НТ на ионизирующее излучение зависит от многих факторов и множества генов, и маловероятно, что определение изменений активности только одного гена будет достаточно для надежного предсказания ответа у всех опухолей. Разработка новых критериев идет в направлении общегеномной стратегии, которая потенциально способна охватить все большее число биологических факторов, лежащих в основе различий в гипоксии, пролиферации и радиочувствительности. Тестирование активности множества генов должно повысить шанс вероятности предсказания. На уровне ДНК определение ПОН в сочетании с некоторыми высокоэффективными методами позволяет протестировать большое число генов-кандидатов. Например, с помощью ПЦР 96-луночного формата можно отсортировать тысячу образцов за один день. Методы анализа РНК, кДНК или микроматриц олигонуклеотидов быстро становятся стандартными в большинстве крупных лабораторий, позволяя тестировать од-

новременно весь геном человека. Определение профиля экспрессии генов уже показало свои возможности в диагностике лейкозов [37] и прогнозировании выживания больных РМЖ [38]. Тогда как анализ ПОН в пяти генах, вовлеченных в репарацию ДНК и в регуляцию клеточного цикла, выявил аномалии только у больных раком прямой кишки (РПК) и раком головы и шеи (РГШ), но не у больных РМЖ [39].

Из-за больших различий в поведении и химии белков, а также множества их посттрансляционных модификаций оценивать большое число генов на уровне белков труднее, чем на уровне ДНК или РНК. И хотя такие исследования на относительно ранней стадии сопоставимы с микроматричным анализом ДНК, но быстрее развиваются высокоэффективные протеомные методы, которые уже внедряются во многих клинических исследованиях, чаще всего имеющих дело с белками крови [40]. Испытываются также микроматрицы тканей, дающие возможность протестировать экспрессию одного гена во многих тканях/опухолях, если предметные стекла последовательно окрашивать разными антителами, позволяя экранировать экспрессию белка из большого числа генов (примерно 20) во множестве опухолей (150). Эффективность протокольных схем ЛТ и ХЛТ может быть оценена с помощью некоторых маркерных белков апоптоза. Кластерные анализы, выполненные, например, как микроматрицы кДНК или как высокопроизводительная количественная обратно-транскриптная ПЦР, также могут использоваться в виде профилей предиктивных генов [41, 42].

Все перечисленные показатели, полученные в результате анализов, могут быть выполнены на тканях опухолей. Сравнение профиля экспрессии генов после начала лечения с исходным профилем позволит определить, как опухоль ответит на терапевтическое воздействие. При анализе НТ могут возникнуть осложнения, т.к. для них не всегда имеются биоптаты или данные о том, как такая ткань/тип клеток наиболее вероятно ответят на повреждающее воздействие. Поэтому в ряде исследований проводили анализ такой реакции с использованием лимфоцитов периферической крови [26, 43, 44]. Весьма вероятно, что генетические факторы, затронутые в результате ЛТ, будут также отражаться и в реакциях клеток системы крови. Для предсказания токсичности в НТ, по-видимому, наиболее информативной будет оценка изменений их ДНК, иначе трудно объяснить, почему профиль экспрессии РНК или белка в лимфоцитах имеет отношение к развитию фиброза, например, в легком. Особенно привлекательным материалом для анализа представляются лейкоциты, поскольку пробы всегда могут быть получены быстро.

Предиктивный анализ предполагает включение в работу образца еще до начала лечения. Это возможно,

если материал, взятый от больного, анализируется после облучения и культивирования *in vitro*. Идеальная методика должна быть чувствительной, воспроизводимой, минимально инвазивной и быстрой, чтобы ее можно было повторить при необходимости несколько раз прежде, чем лечение будет завершено. Вместе с тем, известно, что индивидуальные показатели радиочувствительности онкологических больных не одинаковы [44]. Проходящие в настоящее время доклинические и клинические исследования в значительной степени связаны с решением этих проблем.

Для изучения различных аспектов молекулярно-генетических маркеров ответа при ЛТ был создан генетический проект предсказания эффектов облучения (GENEPI), который стимулировал развитие скоординированных исследований во многих научных центрах земного шара.

Исследования в Европе

GENEPI в Европе, в первую очередь, представляют Европейский банк опухолевых и НТ, а также проект базы данных. Первый из них был основан Европейским обществом терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO) в целях создания Европейского банка тканей, сопряженного с базой данных о результатах ЛТ больных РЛ, РПК, РГШ, РМЖ или предстательной железой (РПЖ) [45]. Основная база данных этого банка обеспечивает связь с существующими распределенными базами данных и банками тканей договаривающихся участников. Целью проекта является содействие оптимальному использованию и доступности имеющихся данных и материалов. Были разработаны протоколы оценки результатов, обработки тканей, а также применения и доступности инфраструктуры. На хранение в банк сдаются пробы (опухолей и НТ) онкологических больных, подвергшихся ЛТ, а также лимфоциты здоровых людей от 100 больших групп родственников. Сбор данных начался в 2004 г., основная база данных стала доступной с мая 2004 г. Хранение планируется минимум в течение 20 лет, так что материал будет доступен для длительных крупномасштабных исследовательских проектов, связанных с ЛТ.

Деятельность Европейской организации исследования и лечения рака. Целью Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) является повышение уровня клинических исследований путем улучшения взаимодействия между лабораторными и научными подразделениями. EORTC стремится сделать разработанные для внедрения научные данные неотъемлемой частью клинических испытаний. Содействовать ликвидации разрыва между фундаментальными и клиническими исследованиями должен Консультативный совет по межотраслевым исследованиям.

EORTC инициировала также проект Европейского банка опухолей с целью способствовать клинической апробации межотраслевых исследований, обеспечить быстрый доступ к опухолевым тканям и необходимым клиническим базам данных, а также улучшить использование гистологии — проект TuBafrost. Этот проект обеспечил материал для анализа матрицы ткани и спектров считывания ДНК и ПОН, но он не касался проблем сбора проб крови.

Развитие исследований во Франции. В радиобиологических исследованиях Франции, в соответствии с планами работ, задействован целый ряд учреждений, среди которых: Национальный институт медицинских исследований, Агентство по атомной энергии, Институт радиационной защиты и ядерной безопасности, а также несколько отдельных лабораторий в рамках системы университетов, таких как Институт Густава-Росси. Некоторые из этих лабораторий имеют тесные клинические контакты, их банки тканей могут быть использованы для исследования возможного ответа на облучение. Например, в Институте Густава-Росси образцы опухолей головы и шеи, а также пищеварительного тракта сохраняются для исследований, специально предназначенных для предсказания ответа на ЛТ. Система включает примерно 20 тысяч замороженных образцов опухолей и НТ (включая биоптаты и хирургический материал). Примерно 200 проб доступны специально для исследования радиочувствительности. Возможности Института Густава-Росси позволяют применять методы геномики, протеомики, включая матрицу антител, когнитивной геномной гибридизации и количественной ПЦР, исследовать микроматрицу РНК, а также проводить изобразительную фармакокинетическую/молекулярную диагностику для клинических испытаний. Проходящие в настоящее время проекты исследований по ответу на облучение включают: изучение теломер в связи с ответом опухолей на ионизирующее излучение, а также гиперчувствительности к облучению как основному ответу аномальной ткани у пациента. Материальное обеспечение включает биопсию кожи больных и линии фибробластов, иммортализованных вирусом SV40. В перспективе целью этой работы является выявление новых мишеней (генов), вовлеченных в ответ на облучение [46]. Хромосомные aberrации в лимфоцитах облученных больных изучаются с использованием методов флуоресцентной *in situ* гибридизации и преждевременной конденсации хромосом (с применением протонного и фотонного локального облучения и радиопротекторов).

Деятельность в Великобритании. В Великобритании была создана специальная группа клинических исследований ЛТ в Национальном онкологическом исследовательском институте с целью внедрения но-

вых идей в клинические испытания. Изучение возможности предсказания ответа на ЛТ является прямой задачей некоторых подразделений. Национальный НИИ онкологии создал группу оценки прогресса в ЛТ и связанной с ней радиобиологии, которая была укомплектована в 2003 г. В качестве приоритетной области работы этой группы с целью улучшения современных подходов предсказания результатов ЛТ/химио-ЛТ было определено исследование профиля молекулярной матрицы. Двумя такими исследованиями, связанными с ЛТ, являются RAPPER (радиогеномика: оценка полиморфизма для предсказания эффектов ЛТ) и RACE (лучевые осложнения и эпидемиология). В обоих исследованиях планируется изучать ПОН в генах, предположительно связанных с отдаленными эффектами ЛТ. В RAPPER планировалось внести в список 2000 больных РМЖ или РПЖ. В RACE имеется 300 больных РМЖ в исследовании «случай—контроль».

За последние годы европейскими специалистами в рамках проекта GENEPi проведены успешные исследования. Так, например, ученые из Швейцарии и Франции пришли к выводу о том, что низкая радиочувствительность лимфоцитов к тестирующему воздействию *in vitro* говорит о высоком риске развития неблагоприятных отдаленных эффектов ЛТ больных солидными новообразованиями различных локализаций [47, 48], а немецкие исследователи выявили роль повышенной экспрессии ингибитора апоптоза — сурвивина как маркера высокой опасности рецидивирования у больных РМЖ [34, 35].

Исследования в Канаде

Канадская ассоциация радиационных онкологов (CARO) признает важность сращивания молекулярной медицины с клинической практикой в радиационной онкологии. В 2002 г. CARO организовала специальную комиссию по изучению данного вопроса. Чтобы ускорить внедрение научных достижений в повседневную практику, эта комиссия рекомендовала создать децентрализованный межотраслевой банк тканей, связанный с результатами радиационной онкологии и данными испытаний. В 2004 г. CARO было профинансировано расширенное заседание Национальной объединенной ассоциации по радиационной онкологии и радиобиологии. Важным результатом этого заседания явилось обязательство ускорить клинические испытания научных достижений [49].

CARO профинансировал создание банка тканей в Эдмонтоне, предназначенного для исследования причин отсутствия гибели лимфоцитов периферической крови и фибробластов, полученных от больных с выраженными ранними и отдаленными реакциями после ЛТ. Большой удельный вес в сфере деятельности специалистов Ванкувера, Торонто, Калгари,

Монреаля и Эдмонта имеет исследование гипоксии. Обсуждение этой проблемы привело к созданию объединенного национального банка окрашенных предметных стекол для маркеров СА IX и HIF-1 РШМ в зависимости от клинического результата, с привлечением независимых групп подсчета биомаркеров. Исследования взаимосвязи результатов лечения со степенью гипоксии были запланированы для группы гинекологической онкологии Канадского отдела испытаний III фазы тирапазамина совместно с ЛТ при РШМ.

Существует также канадская программа (Ванкувер, Оттава, МакГилл, Торонто и Калгари), направленная на исследование генетических факторов, определяющих радиочувствительность опухолей и НТ. Еще одна программа (Эдмонтон, Торонто и Университет Королевы) занимается ПОН как детерминантом токсичности НТ или возможности лечения облучением, с использованием проб, полученных в ходе третьей фазы клинических испытаний ЛТ больных РМЖ и РПЖ. Аналогичный подход был применен недавно для протеомных исследований сыворотки крови как детерминанта ответа РПЖ с использованием методики SELDI-TOF (Surface Enhanced Laser Desorption/ Ionization — Time of Flight). Планировался совместный грант для центров, размещенных в Онтарио, с целью исследовать возможности этой технологии для оценки ответа на ЛТ опухолей и НТ.

Из вышеперечисленного списка планов Канады по разработке предиктивных молекулярных маркеров ответа на ЛТ позднее были опубликованы результаты исследования взаимосвязи ПОН в геноме (в генах или фланкирующих областях) больных РПЖ с отдаленными токсическими последствиями лечения, индуцированными радиацией в мочевом пузыре и прямой кишке [50]. Это дало возможность авторам в определенной степени объяснить вариабельность индивидуальной радиочувствительности различных тканей пациентов.

Исследования в Австралии

По крайней мере четыре австралийских центра внесли свой вклад в исследование молекулярных маркеров и способов предсказания исхода ЛТ. Проводимые в Брисбейне и Сиднее работы посвящены возможности предсказания отдаленных эффектов, с акцентом на роли мутации атаксии телангиэктазии (АТМ) [51]. В госпитале Ньюкасла (Новый Южный Уэльс) усилия были сконцентрированы на изучении значимости вовлечения в радиочувствительность цитокинов [52], причем сюда пациенты поступали также из Транс-Тасманской группы радиационной онкологии (клинических испытаний). Исследователи Ракового института Питера МакГаллума (Мельбурн) создали банк тканей примерно от 70 радиочувствительных па-

циентов с крайне тяжелыми осложнениями в ранние и отдаленные сроки после облучения (третья и четвертая степень по RTOG) с подобранными парно контролями по патологическим и лечебным параметрам. Желая исследовать цепочку ген–белок использовали эту возможность [53, 54], а в геномно-протеомных исследованиях изучали кДНК и микроматрицы. В результате было показано, что ряд генов, вовлеченных в ответ на облучение и определяющих радиочувствительность млекопитающих (такие как, BRCA1, BRCA2, CHK2, p53, ATM), играют также определенную роль в процессе канцерогенеза как в спорадическом, так и семейном контекстах.

Исследования в Индии

Исследования, проводимые в центре им. Тата, в настоящее время осуществляются на базе Тата-мемориального госпиталя и Центра передового лечения рака, исследования и образования (Мумбаи). Рак головы и шеи составляет около 30 % всего числа опухолей мужчин в Индии и занимает ведущее место в исследованиях Мемориального центра Тата (см. Hospital Cancer Registry, Tata Memorial Hospital, 2008). Работы по прогнозу рака ротовой полости включают изучение увеличения и потери части областей хромосом методами когнитивной гибридизации генома, обнаружения изменений в спектре и количестве онкогенов, генов суппрессии опухолей и репарации ДНК, а также метаболизма ксенобиотиков, протеомных профилей, роли белков интермедиатных филаментов в трансформации эпителиальных клеток и в молекулярных механизмах иммунного надзора. Кроме того, изменения состояния ПОН в генах, вовлеченных в репарацию ДНК, метаболизм ксенобиотиков и апоптоз оцениваются в связи с генетической предрасположенностью и риском развития вторичных опухолей. Для выявления взаимосвязи между радиационно-индуцированными повреждениями ДНК и состоянием ПОН используются линии лимфобластоидных клеток, полученных от больных с множественными первичными новообразованиями.

РМЖ и РШМ составляют примерно 25 % и 18 %, соответственно от общего числа опухолей у женщин в Индии и занимают следующие по важности места в исследованиях. Изучается, в частности, роль антител к вирусным белкам Е6, Е7 HPV при РШМ и естественные киллеры Т-клеток, а также предсказание ответа на облучение с использованием панели маркеров и микроэррейного профиля.

Молекулярные маркеры предсказания ответа на ЛТ изучаются также в других научных центрах Индии (Региональном раковом центре в Тхируванантхипураме и Раковом исследовательском центре Гуджарат в Ахмадабаде).

Национальные и региональные достижения в США

Несмотря на то, что целый ряд групп изучает молекулярные механизмы, лежащие в основе поражений, индуцированных радиацией в НТ на доклинических моделях (например, университет Техаса, Раковый центр М.Д. Андерсона, университет Питтсбурга, Уэйк Форест, университет Арканзаса, университет Рочестера, университет Калифорнии в Лос-Анжелесе, Дьюк-университет в Вандербилте, мемориальный раковый центр Слоан Кеттеринг), относительно немного работ проведено с использованием человеческого материала. Вплоть до недавнего времени усилия идентифицировать молекулярные или генетические маркеры ответа НТ на облучение в США были довольно ограничены. Эта работа проводилась в основном в университете Дьюка, университете Рочестера, Уэйк Форест, университете Мичигана, отделе радиационной онкологии Национального ракового института и в университете Техаса, Ракового центра М.Д. Андерсона. В качестве маркеров для больного при риске поражения легкого, индуцированного облучением, в плазме крови были идентифицированы уровни трансформирующего фактора роста β , интерлейкина 6 и макрофаг-ингибирующего белка 1 α . Особенно интенсивно в качестве предиктора лучевого фиброза легких изучался TGF β 1. Группы, проводящие исследования с использованием методов геномики (Рочестер, М.Д. Андерсон), протеомики (Дьюк, Национальный раковый институт – НРИ) и подсчета микроядер (в НРИ), предпринимали попытки охарактеризовать маркеры отдаленных эффектов, индуцированных радиацией [4].

На уровне кооперации отдельных групп ситуация сходная, хотя во многих совместных исследованиях хранение проб крови или тканей является частью особого протокола, включая RTOG, группу Б рака и лейкозов, а также юго-западную группу онкологии. RTOG представляется группой, ведущей себя наиболее активно в исследовании поражения НТ. Здесь тестировалась способность каптоприла (ингибитора ангиотензин-конвертирующего энзима) предотвращать поражение легких, индуцированное облучением. Методика включает сбор проб сыворотки крови для определения маркеров поражения легких (интерлейкинов 1 и 6, макрофаг-ингибирующего белка-1 и фактора некроза опухоли – TNF- α). Эти пробы могут использовать члены соответствующих скооперированных групп для изучения маркеров ответа на облучение.

RTOG имеет также комитет по внедрению исследований, распоряжающийся небольшим бюджетом, из которого выделяются деньги для лабораторных исследований, относящихся к работе местных комитетов по заболеваниям. Кроме того, поддерживалось изучение

поражения НТ отдельными отраслями фармакологической промышленности как в области фундаментальных исследований, так и на клиническом уровне. Профинансированное таким образом изучение аминифостина (Ethyol; Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, NJ) в качестве радиопротектора легкого и пищевода включало анализ проб крови с исследованием трансформирующего фактора β.

В Колумбийском университете Нью-Йорка был разработан анализатор дозозависимой экспрессии генов для оценки величины осуществленного радиационного воздействия [55]. Изменения экспрессии мРНК нескольких десятков генов в клетках крови оказалось достаточным для биодозиметрии, на основании которой затем может быть определена радиочувствительность этих клеток.

Таким образом, был предпринят целый ряд попыток найти предиктивный показатель радиочувствительности. Полагают, что он может определяться путем идентификации ПОН на уровне всего генома [56]. В последние годы внимание было сфокусировано на идентификации генетических факторов, связанных с радиочувствительностью, как основанием создания предиктивных тестов для лиц, имеющих повышенную степень риска осложнений, возникающих в результате лучевого воздействия. Однако ни один из разработанных тестов при необходимом уровне чувствительности и специфичности пока не соответствует требованиям, необходимым для повседневного использования.

Проект Рад-геномики в Японии

Ранее было высказано предположение, что клиническая радиочувствительность НТ является сложной характеристикой, зависящей от совокупных эффектов множества малых генетических детерминант [57]. Целью японского проекта исследований Рад-геномики явилось изучение ПОН в связи с радиочувствительностью НТ у онкологических больных, что, как полагают, позволит успешнее индивидуализировать ЛТ [58].

В список этого исследования было внесено 2320 больных РМЖ, РШМ, РПЖ, а также РГШ. Реакции НТ вплоть до трех месяцев после завершения лечения были запотоколированы с использованием общепринятых критериев токсичности в Национальном институте рака. Отдаленные эффекты классифицировались в соответствии с субъективными, объективными, программными и аналитическими системами подсчета группы онкологической лучевой терапии (RTOG)/EORTC и отдаленными эффектами в НТ. Больных ранжировали в соответствии с системами оценки радиочувствительности/радиорезистентности.

Японское исследование Рад-геномики включало анализ генов-кандидатов и селекцию генов на основе отбора данных *in vitro*, полученных на линиях клеток

человека и в моделях на животных. Радиочувствительность измеряли на 32 различных линиях культивируемых клеток опухолей человека и анализировали экспрессию их генов с применением микроматриц. Кроме того, были проанализированы профили экспрессии генов линий мышей с различной радиочувствительностью [59]. Затем отбирались гены по трем характеристикам: 1) с наличием профилей экспрессии, показывающих значимые взаимосвязи с клеточной радиочувствительностью; 2) с активностью, возрастающей или подавляющейся в результате облучения; 3) чья связь с радиочувствительностью общезвестна. Всего было отобрано 140 генов-кандидатов, у которых встречается, по крайней мере, один из этих признаков. Информация о 1300 ПОН для генов-кандидатов была получена из японской базы данных ПОН (<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>) и базы данных бдПОН (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). Типирование по ПОН включало белые клетки крови и аллель-специфическую термацию метода расширения праймера с использованием масс-спектрометрии MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight). Типирование 643 ПОН для 108 генов-кандидатов от 346 человек и одновариантный анализ позволили выявить у 284 больных РМЖ 25 маркеров ПОН, связанных с ранними кожными реакциями после облучения, и 22 маркера ПОН, связанных с лучевыми эффектами через три или шесть месяцев после облучения. Авторы полагают, что идентификация функционально значимых полиморфизмов в генах, отвечающих на радиационное воздействие, может выявить индивидуальные различия в радиочувствительности [60], что будет способствовать улучшению результатов ЛТ.

Исследования в Китае

Представители Китая не присутствовали на совещаниях, организованных GENEPI, однако работы по этой актуальной проблеме в стране проводятся, что нашло отражение, в частности, в публикациях об эффективности ЛТ у больных глиомами [61]. В предварительных работах с использованием биологически активных соединений было показано, что длина теломер и теломеразная активность имеют определенное отношение к радиочувствительности опухолевых клеток [61, 62]. Эти исследования привели к частичному пониманию молекулярных механизмов, ответственных за радиочувствительность клеток, однако полная картина оставалась неясной. Поскольку сложный механизм нельзя объяснить активностью отдельных генов, необходимо было собрать более обширную информацию о генах, вовлеченных в реакцию. Ранее сообщалось, что повышенная экспрессия генов MDM2 и CDC25B в клетках NIH 3T3 может быть ответственна за радиорезистентность и за опухо-

леобразование, индуцированное облучением [63]. В более поздних исследованиях было показано, что в радиорезистентной линии клеток Нер-2R ген белка-протектора теломер (POT1) экспрессировался в 3,4 раза больше, а ген подавления активности теломеразы (PINX1) — в два раза меньше, чем в чувствительной к облучению исходной линии клеток [64]. Следовательно, радиорезистентные клетки имели более высокую активность теломераз и более длинные теломеры, чем исходные клетки. По мнению авторов, теломерный маркер может быть новым критерием радиочувствительности клеток.

Исследования в России

Назначение ЛТ онкологическим больным в России пока основывается на комплексе клинических данных о характере опухолевого процесса, прогнозе его распространения, о состоянии самого больного, его возрасте, сопутствующих заболеваниях, а также на интуитивном решении врача, зависящем от его личного опыта. Учитываются также такие косвенные показатели, как радиочувствительность ткани, из которой возникла опухоль, индекс опухолевого роста, гематологические параметры, в том числе уровень гемоглобина, число лейкоцитов крови, групповые статистические данные и ряд других. Наряду с этим необходимо отметить, что биологические процессы в каждой опухоли даже одного гистопатологического типа чрезвычайно гетерогенны по своей реакции на облучение. Реакции опухолей и НТ на лучевое воздействие каждого пациента индивидуальны, что в итоге влияет на терапевтический эффект ионизирующего излучения у конкретного больного. Поэтому важна разработка объективных биологических маркеров, которые могли бы определить реакцию опухолей и организма конкретного пациента на планируемое лечение. Однако исследования по определению радиочувствительности клеток опухоли и организма при ЛТ носят в настоящее время эпизодический характер. Отсутствие оценки радиочувствительности вносит свой вклад в то, что лишь 20–40 % больных из всего числа пролеченных пациентов получают ЛТ наиболее адекватным образом [14], тогда как за рубежом этот показатель достигает 52 %. [2].

Вместе с тем, исследуются также различные способы радиомодификации и даже полирадиомодификации уровня радиочувствительности опухолей [65]. Можно полагать, что определение показателя собственной радиочувствительности НТ пациента позволит более обоснованно назначать радиомодификаторы и повысит эффективность их применения. Так, предсказывая радиочувствительность на генетическом уровне, можно помочь онкологическим больным избежать осложнения заболевания и даже сокра-

щения продолжительности жизни, возрастающих вследствие повреждения органов, второстепенных по отношению к ЛТ. Кроме того, такие данные позволят выявить радиочувствительных больных, для которых стандартные дозы облучения являются эффективными, и отдифференцировать этих больных от радиорезистентных пациентов. Разработанный показатель может определить, что устойчивых к облучению онкологических больных намного больше, чем обычно предполагалось на основании косвенных показателей. Такого рода данные могут обусловить необходимость увеличения дозы облучения или повышения радиочувствительности опухолей помощью модификаторов для лечения больных с относительно радиорезистентными новообразованиями. Таким образом, предиктивный показатель предоставит пациентам и врачам ценную информацию для формирования оптимальной схемы ЛТ.

В связи с этим заслуживают внимания экспериментальные данные о многократном увеличении цитотоксического действия полиморфноядерных лейкоцитов на опухолевые и неопухолевые клетки организма в процессе развития новообразования [66]. На основании полученных данных авторы полагают, что одной из причин гибели животных-опухоленосителей являлось цитотоксическое действие полиморфноядерных лейкоцитов на клетки организма, обусловленное гиперпродукцией реактивных форм кислорода. Затем было показано, что функциональные свойства нейтрофилов мышей изменяются в зависимости от типа, локализации и стадии онкологического процесса [28]. При этом нарушение функциональных свойств нейтрофилов крови является одним из основных проявлений окислительного стресса, развивающегося под влиянием растущей в организме опухоли. Вместе с тем, сопоставление процессов перекисного окисления липидов в злокачественных опухолях и НТ свидетельствует об однотипности изменений активности свободнорадикальных окислительных реакций в различных тканях онкологических больных, хотя и выраженных в разной степени [67].

Эти и вышеупомянутые в методической части настоящей статьи пояснения дали основание для разработки способа определения радиочувствительности с использованием ДНК крови в качестве анализируемого материала [68]. Исследования периферической крови больных и лиц контрольной группы помогли определить степень снижения содержания ДНК в пробах после их облучения *in vitro* в дозе 2 Гр и последующей инкубации в течение 3 ч. Применение разработанного метода позволило установить, что эффективность планируемой ЛТ и химиолучевой терапии РМЖ или комбинированной терапии РМП можно прогнозировать до начала лечения, определяя величину S-индекса — показателя степени радиационно-ин-

дуцированного апоптотического распада ДНК проб крови [10, 69, 70]. При значении S-индекса выше 1,0 (у радиочувствительных лиц) наблюдалась в полтора-два раза более длительная безрецидивная выживаемость, чем у радиорезистентных пациентов. В абсолютном выражении это составляло от пяти до 32 месяцев в зависимости от заболевания и контингента больных. Таким образом, к настоящему времени разработан достаточно эффективный, простой и быстрый предиктивный маркер отбора пациентов для успешного лечения, включающего ЛТ самостоятельно или адъювантно. Кроме того, была установлена также связь этого S-индекса со степенью лейкопении, которая может возникнуть в последующем процессе лечения у части больных РМЖ и лимфомой Ходжкина, как одним из показателей гематотоксического действия ЛТ или химиотерапии на организм пациента [7, 10, 71]. Исследования в этой сфере продолжаются, и в будущем можно ожидать расширения их сферы.

Выводы

Проведенные к настоящему времени исследования, выполненные в лабораториях различных государств на банках образцов опухолей и неопухолевых тканей, свидетельствуют о том, что в перспективе маркерами для предсказания ответа конкретного больного на планируемую ЛТ могут явиться показатели радиочувствительности ДНК крови в виде некоторых параметров пострадиационного апоптоза, спектра ряда специализированных белков, а также профиля молекулярного считывания ДНК пациента и определения ПОН в геноме. Сегодня имеется небольшое число надежных сообщений о молекулярных маркерах, предсказывающих ответ опухолей, НТ и нормальных клеток и тканей на облучение. В ближайшие годы можно ожидать результатов новых исследований, на основании которых в более полных испытаниях должны быть выбраны методики и уточнены области их применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соухами Р., Тобайс Дж. Рак и его лечение. Пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009, 437 с.
2. Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment. Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. // *Cancer*, 2005, **104**, No. 6, P. 1129–1137.
3. IAEA-TECDOC-1297. Predictive assays and their role in selection of radiation as the therapeutic modality. IAEA, Vienna, 2002, 234 pp.
4. West C.M.L., McKay M.J., Holscher T. et al. Molecular markers predicting radiotherapy response: Report and recommendations from an International Atomic Energy Agency technical meeting. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, **62**, No. 5, P. 1264–1273.
5. Hiotis K., Ye W., Sposto R., Skinner K.A. Predictors of breast conservation therapy. Size is not all that matters. // *Cancer*, 2005, **103**, No. 5, P. 892–899.
6. Mackay R.I., Hendry J.H. The modeled benefits of individualizing radiotherapy patients' dose using cellular radiosensitivity assays with inherent variability. // *Radiother. Oncol.*, 1999, **50**, No. 1, P. 67–75.
7. Ivanov S.D., Korytova L.I., Yamshanov V.A. et al. Leukopenia prognosis during radiation therapy in patients with Hodgkin's disease. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 1997, **16**, No. 4, P. 413–418.
8. Saarto T., Blomqvist C., Rissanen P. et al. Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer. // *Brit. J. Cancer*, 1997, **75**, No. 2, P. 301–305.
9. Иванов С.Д. Прогнозирование лейкопении на начальных этапах лучевой и химиотерапии больных лимфогранулематозом. // *Вопр. онкол.*, 2000, **46**, № 2, С. 129–135.
10. Иванов С.Д., Ямшанов В.А., Корытова Л.И. и соавт. Прогнозирование гематотоксичности при лучевой и химиотерапии больных раком молочной железы. // *Вопр. онкол.*, 2003, **49**, № 5, С. 601–607.
11. Mayers C., Panzarella T., Tannock I.F. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. // *Cancer*, 2001, **91**, No. 6, P. 2246–2257.
12. Rodel C., Grabenbauer G., Rodel F. et al. Apoptosis, p53, bcl-2, and Ki67 in invasive bladder carcinoma: possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, **46**, No. 5, P. 1213–1221.
13. Skasko E., Paszko Z., Mazur S. A new look at the prognostic value of the estrogen, progesterone and epidermal growth factor receptors in breast cancer tissue. // *Neoplasma*, 2005, **52**, No. 1, P. 10–17.
14. Иванов С.Д. Прогнозирование эффективности лучевой терапии при комбинированном лечении онкологических больных. // *Вопр. онкол.*, 2008, **54**, № 4, С. 483–489.
15. Ramakrishnan N., Brenner D. Predicting individual radiation sensitivity: current and evolving technologies. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 5, С. 666–675.
16. Holst C.R., Nuovo G.J., Esteller M. et al. Methylation of p16(INK4a) promoters occurs *in vivo* in histologically normal human mammary epithelia. // *Cancer Res.*, 2003, **63**, No. 6, P. 1596–1601.
17. Yan P. S., Venkataramu C., Ibrahim A. et al. Mapping geographic zones of cancer risk with epigenetic biomarkers in normal breast tissue. // *Clin. Cancer Res.*, 2006, **12**, No. 22, P. 6626–6636.
18. Meeker A.K., Hicks J.L., Gabrielson E. et al. Telomere shortening occurs in subsets of normal breast epithelium as well as *in situ* and invasive carcinoma. // *Amer. J. Pathol.*, 2004, **164**, No. 3, P. 925–935.

19. Khan S.A., Sanchdeva A., Naim S. et al. The normal breast epithelium of woman with breast cancer displays an aberrant response to estradiol. // *Cancer Epidem. Biomarker Prev.*, 1999, **8**, No. 3, P. 867–872.
20. Widschwendter M., Berger J., Daxenbichler G. et al. Loss of retinoid acid receptor beta expression in breast cancer and morphologically normal adjacent tissue but not in the normal breast tissue distant from the cancer. // *Cancer Res.*, 1997, **57**, No. 19, P. 4158–4161.
21. Tripathi A., King C., de la Morenas A. et al. Gene expression abnormalities in histologically normal breast epithelium of breast cancer patients. // *Int. J. Cancer*, 2008, **122**, No. 7, P. 1557–1566.
22. Schummer M., Beatty D., Urban N. Breast cancer genomics: normal tissue and cancer markers. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010, **1210**, P. 78–85.
23. Иванов С.Д., Ремизова И.В., Кованько Е.Г. и соавт. Структурные изменения ДНК нуклеотидов крови и развитие отдаленных последствий у облученных крыс. // *Бюл. exper. биол. мед.*, 1990, **CIX**, № 3, С. 296–299.
24. Dillon N. Heterochromatin structure and function. // *Biol. Cell*, 2004, **96**, No. 8, P. 631–637.
25. Ivanov S.D., Bepalov V.G., Kovanko E.G. et al. The prevention of breast cancer induction by plant extracts and the postradiation alteration of DNA structure. // *Eur. J. Cancer*, 2002, **38**, Suppl. 3, P. 119.
26. Gabelova A., Farkasova T., Gurska S. et al. Radiosensitivity of peripheral blood lymphocytes from healthy donors and cervical cancer patients; the correspondence of *in vitro* data with the clinical outcome. // *Neoplasma*, 2008, **55**, No. 3, P. 182–191.
27. Krishnamurthy V., Gunalan G., Haridas S., Thangamani V. Biochemical changes in neutrophils of cervical cancer treated with ⁶⁰Co. // *Current Sci.*, 2008, **94**, No. 9, P. 1195–1199.
28. Мальцева В.Н., Авхачева Н.В., Санталов Б.Ф., Сафронова В.Г. Наблюдение в динамике функциональной активности периферических нейтрофилов и ее регуляции при росте опухоли *in vivo*. // *Цитология*, 2006, **48**, № 12, С. 1000–1009.
29. Монахов А.С., Семглазов В.Ф., Вагнер Р.И. и соавт. Цитогенетический контроль здоровья человека и его лечения при онкологических заболеваниях. // *Вопр. онкол.*, 2008, **54**, № 5, С. 565–572.
30. Sakai Y., Honda M., Fujinaga H. et al. Common transcriptional signature of tumor-infiltrating mononuclear inflammatory cells and perypheral blood mononuclear cells in hepatocellular carcinoma patients. // *Cancer Res.*, 2008, **68**, No. 24, P. 10267–10279.
31. Showe M. K., Vachani A., Kossenkov A. V. et al. Gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells can distinguish patients with non-small cell lung cancer from patients with nonmalignant lung disease. // *Cancer Res.*, 2009, **69**, No. 24, P. 9202–9210.
32. Honda M., Sakai Y., Yamashata T. et al. Differential gene expression profiling in blood from patients with digestive system cancer. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010, **400**, No. 1, P. 7–15.
33. Nishizuka S., Charboneau L., Young L. et al. Proteomic profiling of the NCI-60 cancer cell lines using new high-density reverse-phase lysate microarrays. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, **100**, No. 28, P. 14229–14234.
34. Weiss C., von Romer F., Capalbo G. et al. Survivin expression as a predictive marker for local control in patients with high-risk T1 bladder cancer treated with transurethral resection and radiochemotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, **74**, No. 5, P. 1455–1460.
35. Capalbo G., Dittman K., Weiss C. et al. Radiation-induced surviving nuclear accumulation is linked to DNA damage repair. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **77**, No. 1, P. 226–234.
36. Lee H.-J., Lee Y.-J., Kang C.-M. et al. Differential gene signatures in rat mammary tumors induced by DMBA and those induced by fractionated radiation. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 5, P. 579–590.
37. Nasedkina T.V., Zharinov V.S., Isaeva E.A. et al. Clinical screening of gene rearrangements in childhood leukemia by using a multiplex polymerase chain reaction-microarray approach. // *Clin. Cancer Res.*, 2003, **9**, No. 12, P. 5620–5629.
38. van de Vijver M.J., He Y.D., van't Veer L.J. et al. A gene-expression signature as a prediction of survival in breast cancer. // *N. Engl. J. Med.*, 2002, **347**, No. 6, P. 1999–2009.
39. Jelonek K., Gdowicz-Klosok A., Pietrowska M. et al. Association between single-nucleotide polymorphisms of selected genes involved in the response to DNA damage and risk of colon, head and neck, and breast cancer in a Polish population. // *J. Appl. Genet.*, 2010, **51**, No. 3, P. 343–352.
40. Espina V., Mehta A.I., Winters M.E. et al. Protein microarrays: Molecular profiling technologies for clinical specimens. // *Proteomics*, 2003, **3**, No. 6, P. 2091–2100.
41. Buffa F.M., Bentzen S.M., Daley F.M. et al. Molecular marker profiles predict locoregional control of head and neck squamous cell carcinoma in a randomized trial of continous hyperfractionated accelerated radiotherapy. // *Clin. Cancer Res.*, 2004, **10**, No. 11, P. 3745–3754.
42. Eriksen J.G., Buffa F.M., Alsner J. et al. Molecular profiles as predictive marker for the effect of overall treatment time of radiotherapy in supraglottic larynx squamous cell carcinomas. // *Radiother. Oncol.*, 2004, **72**, No. 1, P. 275–282.
43. Streffer C., Bauch T.H., Stuben G. et al. Predictive assays for individualization of cancer therapy. // *Progr. Radio-Oncology*, 1998, **VI**, P. 501–507.
44. Borgmann K., Hoeller U., Nowack S. et al. Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may predict the risk of acute reaction after radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **71**, No. 1, P. 256–264.

45. Baumann M., Holscher T., Begg A.C. Towards genetic prediction of radiation responses: ESTRO's GENEPI project. // *Radiother. Oncol.*, 2003, **69**, No. 1, P. 121–125.
46. Vozenin-Brotans M.C., Milliat F., Linard C. et al. Gene expression profile in human late radiation enteritis obtained by high-density cDNA array hybridization. // *Radiat. Res.*, 2004, **161**, No. 1, P. 299–311.
47. Ozsahin M., Crompton N.E., Gourgou S. et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. // *Clin. Cancer Res.*, 2005, **11**, No. 18, P. 7426–7433.
48. Azria D., Ozsahin M., Kramar A. et al. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. // *Clin. Cancer Res.*, 2008, **14**, No. 17, P. 6284–6288.
49. Bristow R.G. Recommendations for the future of translational radiobiology research: A Canadian perspective. // *Radiother. Oncol.*, 2004, **70**, No. 1, P. 159–164.
50. Damaraju S., Sehwat B. S., Carandang D. et al. Candidate and whole-genome SNP association studies of late radiation toxicity in prostate cancer patients. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 5, C. 671–672.
51. Khanna K.K., Lavin M.F., Jackson S.P. et al. ATM, a central controller of cellular responses to DNA damage. // *Cell Death Differ.*, 2001, **8**, No. 5, P. 1052–1065.
52. Wratten C., Kilmurray J., Nash S. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **59**, No. 1, P. 160–167.
53. Leong T., Whitty J., Mifsud S. et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 cancer predisposition genes in radiation hypersensitive cancer patients. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, **48**, No. 3, P. 959–965.
54. Severin D., Leong T., Cassidy B. et al. Novel DNA sequence variants in the hHR23 radiation repair gene in patients with adverse responses to radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, **50**, No. 4, P. 1323–1331.
55. Brenner D.J. Possible high-throughput screening logistics: Integrating high-throughput radiation biodosimetry with high-throughput assays for radiation sensitivity. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 5, P. 668.
56. Rosenstein B. S. International consortium to create a biorepository/databank for the performance of genome-wide SNP association studies. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 5, P. 670–671.
57. Andreassen C.N., Alsner J., Overgaard J. Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis – where and how to look for it? // *Radiother. Oncol.*, 2002, **64**, No. 2, P. 131–140.
58. Iwakawa M., Imai T., Harada Y. et al. RadGenomics project. // *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2002, **62**, No. 2, P. 484–489.
59. Iwakawa M., Imai T., Ohta T. et al. Strain dependent differences in a histological study of CD44 and collagen fibers with expression analysis of inflammatory response related genes in irradiated murine lung. // *J. Radiat. Res.*, 2004, **45**, No. 2, P. 423–433.
60. Imai T., Iwakawa M. Multiple genetic variants associated with risk of adverse reactions after radiotherapy in cancer patients: A large-scale candidate gene approach. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 5, C. 674.
61. Zhou F.-X., Liao Z. K., Dai J. et al. Radiosensitization effect of zidovudine on human malignant glioma cell. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, **354**, No. 2, P. 353–356.
62. Ji X. M., Xie C. H., Fang H. et al. Efficient inhibition of human telomerase activity by antisense oligonucleotides sensitizes cancer cells to radiotherapy. // *Acta Pharmacol. Sci.*, 2006, **27**, No. 5, P. 1185–1191.
63. Kang C. M., Cho H. N., Ahn J. M. et al. Alteration of gene expression during radiation-induced resistance and tumorigenesis in NIH3T3 cells revealed by cDNA microarrays: involvement of MDM2 and CDC25B. // *Carcinogenesis*, 2004, **25**, No. 1, P. 123–132.
64. Zhou F.-X., Xiong J., Luo Z.-G. et al. cDNA expression analysis of a human radiosensitive-radioresistant cell line model identifies telomere function as a hallmark of radioresistance. // *Radiat. Res.* 2010, **174**, No. 5, P. 550–557.
65. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и соавт. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации. // *Вопр. онкол.*, 2008, **54**, № 3, С. 350–353.
66. Поцелуева М.М., Пустовидко А.В., Ковалева Е.В. и соавт. Цитотоксическое действие полиморфноядерных лейкоцитов на опухолевые и нормальные клетки *in vitro* и *in vivo*. // *Цитология*, 2005, **47**, № 1, С. 57–63.
67. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. // *Клин. лаб. диагностика*, 2010, № 6, С. 28–44.
68. Иванов С.Д., Ямшанов В.А., Маслюкова Е.А. Способ определения показаний к проведению органосохраняющего лечения больных раком мочевого пузыря. / Пат. на изобр. № 2319963. Оpubл. 20.03.2008, Бюлл. № 8.
69. Иванов С.Д., Маслюкова Е.А., Карелин М.И. и соавт. Прогнозирование эффективности органосохраняющего лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря. // *Вопр. онкол.*, 2006, **52**, № 5, С. 565–570.
70. Иванов С.Д. Отбор онкологических больных для лучевой и химиолучевой терапии. // Сб. мат. III Евразийского конгр. по мед. физике и инженерии «Медицинская физика–2010», 2010, Т.2, С. 247–249.
71. Ivanov S., Korytova L., Yamshanov V. et al. Radiosensitivity prognosis by radiation therapy of patients with Hodgkin's disease. // *Progress in Radio-Oncology*, 1998, **VI**, P. 569–573.

Поступила: 17.12.2010

Принята к публикации: 12.05.2011

А.А. Ларенков, Г.Е. Кодина, А.Б. Брускин

РАДИОНУКЛИДЫ ГАЛЛИЯ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ИЗОТОПА ^{68}Ga

A.A. Larenkov, G.E. Kodina, A.B. Bruskin

Gallium Radionuclides in Nuclear Medicine: Radiopharmaceuticals Based on ^{68}Ga

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Радионуклиды галлия в ядерной медицине

Генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Радиофармацевтическая химия галлия

Хелатирующие агенты для галлия

Радиофармпрепараты на основе БХА-конъюгированных соединений ^{68}Ga

Визуализация нейроэндокринных опухолей

^{68}Ga -DOTA-TOC

^{68}Ga -DOTA-NOC

^{68}Ga -DOTA-TATE

Сравнительные исследования

^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN - пептид для двойной визуализации опухолей, экспрессированных интегриновыми и гастрин-высвобождающими пептидными рецепторами.

^{68}Ga -DO₂A-(OBu-L-tyr)₂: новое тирозин-производное — потенциальный ПЭТ-индикатор.

Разработка специфичного радиофармпрепарата на основе ^{68}Ga -DOTA-Re(Arg11)CCMSH, аналога MC1-рецепторов, экспрессируемых клетками меланомы

^{68}Ga -DOTA — связанный пептид белка сосудистой адгезии (VAP-1): потенциальный ПЭТ-индикатор для диагностики остеомиелимита

Заключение

Ключевые слова: ядерная медицина, галлий, ^{68}Ga , радиофармацевтические препараты, ПЭТ

CONTENTS

Introduction

Gallium radionuclides in nuclear medicine

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators

Radiopharmaceutical chemistry of gallium

Gallium chelating agents

Radiopharmaceuticals based on BHA conjugated compounds of ^{68}Ga

Neuroendocrine tumour visualization

^{68}Ga -DOTA-TOC

^{68}Ga -DOTA-NOC

^{68}Ga -DOTA-TATE

Comparative studies

^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN peptide for double visualization of tumours expressed by integrin and gastrin releasing peptide receptors.

^{68}Ga -DO₂A-(OBu-L-tyr)₂: new tyrosine derivate of PET indicator potential.

Development of specific radiopharmaceutical based on ^{68}Ga -DOTA-Re(Arg11)CCMSH, the analogous of MC1 receptors expressed by melanoma cells

^{68}Ga -DOTA bind peptide of vascular adhesion (VAP-1): potential PET indicator for osteomyelitis diagnosis

Conclusion

Key words: nuclear medicine, radiogallium, ^{68}Ga , radiopharmaceuticals, PET

Введение

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является атравматичной медицинской диагностической технологией, позволяющей визуализировать с высоким разрешением различные физиологические процессы. Основные области применения ПЭТ — это диагностика онкологических заболеваний (до 90 %), предоперационная диагностика кардиологических заболеваний и дифференциальная диагностика неврологических заболеваний. Общеизвестно, что с начала широкого применения ПЭТ в онкологии прогноз выживания пациентов увеличился в два раза. Внедрение позитронно-излучающих радионуклидов в определенные биомолекулы позволяет получать высокоспецифичные изображения тканей, органов и молекулярных процессов. Нехватка циклотронов в медицинских учреждениях и их дорогостоящая эксплуатация стимулировали ученых к разработке

ПЭТ-маркеров на основе более доступных генераторных радионуклидов.

В течение 2004–2010 гг. в мировой научной периодике появилось большое количество публикаций, посвященных получению и клиническому изучению препаратов ^{68}Ga . В настоящее время коммерческое производство генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ началось в нескольких странах мира. Большой период полураспада материнского ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270,9$ сут) обеспечивает продолжительный срок эксплуатации генератора, а малый период полураспада ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,7$ мин) позволяет использовать радиофармпрепараты (РФП) необходимой активности, не создавая при этом значительной дозовой нагрузки на пациента. Кроме того, катион $^{68}\text{Ga}^{3+}$ может формировать устойчивые комплексные соединения со многими лигандами, что делает его пригодным для синтеза большого количества комплексов и макромолекул

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна (ФМБЦ) ФМБА России, Москва.
E-mail: anton.larenkov@gmail.com

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (FMBC) FMBA of Russia, Moscow. E-mail: anton.larenkov@gmail.com

различного функционального назначения. При этом уже показано, что в диагностике целого ряда достаточно распространенных онкологических заболеваний методом ПЭТ РФП с ^{68}Ga являются более информативными, чем, например, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ). По мнению некоторых экспертов, не исключено, что в условиях продолжающегося «молибденового кризиса» усилия исследователей будут направлены на разработку новых РФП с ^{68}Ga , которые со временем заменят РФП с $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Радионуклиды галлия в ядерной медицине

На сегодняшний день известно 34 изотопа галлия – от ^{56}Ga до ^{86}Ga , два из которых стабильны и встречаются в природе: ^{69}Ga (60,1 % природного содержания) и ^{71}Ga (39,9 % природного содержания) [1]. Радиоактивные изотопы галлия в природе не встречаются. Из всех известных радиоактивных изотопов галлия три – ^{66}Ga , ^{67}Ga и ^{68}Ga , – благодаря своим ядерно-физическим свойствам нашли применение в ядерной медицине [2, 3].

^{67}Ga ($T_{1/2}=78$ ч) является чистым γ -излучателем – 93 кэВ (36 %), 185 кэВ (20 %), 300 кэВ (16 %) и 394 кэВ (5 %), – распадается электронным захватом в стабильный ^{67}Zn , и используется в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). ^{67}Ga получают на циклотроне по реакции $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$ [4]. Основной областью применения ^{67}Ga является визуализация очагов воспаления и новообразований, когда 2–5 мКи ^{67}Ga -цитрата вводится внутривенно (^{67}Ga -сцинтиграфия, “Galliumscan”). Несмотря на большой срок использования ^{67}Ga в повседневной клинической практике (более 30 лет) [5], количество работ, посвященных РФП на основе биоконъюгированных производных ^{67}Ga , сравнительно мало [6].

Два других изотопа – ^{66}Ga ($T_{1/2}=9,45$ ч) и ^{68}Ga ($T_{1/2}=68,1$ мин), – распадаются эмиссией позитрона и электронным захватом.

^{66}Ga (ЭЗ: 43,5 % E_{γ} : 833 – 1039,5 кэВ; β^+ : 56,5 % $E_{\max\beta^+}=4,2$ МэВ) может быть получен на циклотроне по реакции $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$. Интерес к данному радионуклиду вызван его большим (чем, например, у ^{68}Ga) периодом полураспада при возможности его применения в ПЭТ [7], а также в радионуклидной терапии [8, 9].

И лишь для получения ^{68}Ga нет необходимости в циклотроне. Радионуклид получают на месте применения элюированием из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

Радионуклиды галлия были одними из первых (вместе с изотопами йода и фосфора), которые ядерная медицина взяла на вооружение для диагностики и лечения злокачественных новообразований [10].

Отправным моментом в истории применения радионуклидов галлия в медицине можно считать 1949 год, когда Г. Дадли с коллегами проводил исследования токсикологических характеристик стабильного галлия в различных химических формах. Они изучали распределение галлия в тканях живых организмов, используя сначала стабильный галлий, а затем ^{72}Ga , полученный в ядерном реакторе в Оак-Ридже [11]. Было обнаружено, что галлий имеет тенденцию накапливаться в местах повышенного метаболизма костной ткани (остеогенной активности). Г. Дадли предположил, что ^{72}Ga (и, следовательно, другие радионуклиды галлия) может быть использован для обнаружения остеогенной саркомы и других злокачественных поражений скелета, а также высказал возможность применения радионуклидов галлия в терапевтических целях. Исследования Дадли привели в 1951–1952 гг. к началу клинического изучения ^{72}Ga в целях использования для диагностики и лечения рака.

В ходе дальнейших исследований было признано, что ^{72}Ga имеет далеко не самые лучшие ядерно-физические характеристики для ядерной медицины. Несмотря на высокие значения коэффициентов дифференциального накопления (КДН) – опухоль/здоровая ткань 10:1, дозовая нагрузка на пациента является чрезмерной, и гораздо эффективнее было бы использовать ^{67}Ga , исследования которого начались параллельно с ^{72}Ga . Однако производство ^{67}Ga является дорогим в связи с необходимостью использования циклотрона, поэтому преимущество еще достаточно долго оставалось на стороне ^{72}Ga , получаемого в реакторе. Первичные сравнительные данные о сравнении ^{67}Ga и ^{72}Ga были крайне неутешительными: значение КДН резко упало, выведение из организма значительно увеличилось, возросло накопление в печени и почках. Единственным плюсом ^{67}Ga была высокая удельная активность. Однако дальнейшие исследования показали, что при добавлении к ^{67}Ga стабильного галлия, результаты оказались ничуть не уступающими результатам, полученным с ^{72}Ga , а преимущества ^{67}Ga сохранялись. В течение некоторого времени ^{67}Ga с добавлением стабильного галлия успешно применялся в ядерной медицине. Однако споры между сторонниками применения того или иного радионуклида не прекратились, что, в свою очередь, привело к значительному снижению интереса к радионуклидам галлия практически на десятилетия [10].

Новый пик роста внимания исследователей к перспективам клинического применения радионуклидов галлия относится к началу 60-х годов XX века – периоду активных работ по созданию генераторов медицинского назначения, в том числе и генератора

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Позитронно-излучающий ^{68}Ga был признан перспективным для ПЭТ. Однако технология ПЭТ в то время была развита плохо, и интерес медиков вновь вернулся к ^{67}Ga — наиболее приемлемому на тот момент радионуклиду для статической гамма-топографии. До сегодняшнего дня сцинтиграфия с цитратом ^{67}Ga является рутинной методикой в онкологической практике и используется для визуализации злокачественных лимфом, при оценке распространенности патологического процесса, оценке эффективности противоопухолевого лечения и выявлении рецидивов заболевания. Кроме того, в последние годы с развитием методов радионуклидной терапии ^{67}Ga рассматривают в качестве возможного кандидата для создания терапевтических РФП, поскольку распад радионуклида сопровождается испусканием большого количества низкоэнергетических электронов Оже и внутренней конверсии. В этом направлении достаточно перспективным считают и ^{68}Ga . При этом оба радионуклида обеспечивают возможность визуализации патологического очага в процессе лечения методами ОФЭКТ (^{67}Ga) или ПЭТ (^{68}Ga).

Благодаря работам М. Тер-Погосяна [12], приведшим к развитию и усовершенствованию ПЭТ, преимущества ^{68}Ga стали неоспоримыми: удобный и экономичный генераторный способ получения, хорошие ядерно-физические свойства и химические свойства в целом, высокая точность исследования.

Генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Генетическая система $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ является весьма благоприятной для использования в радионуклидном генераторе. ^{68}Ge ($T_{1/2} = 67,71$ мин) распадается путем электронного захвата (ЭЗ) (10 %) и испускания позитронов (90 %, $E_{\beta^+} = 1900$ кэВ). Распад сопровождается испусканием аннигиляционных квантов ($E_{\gamma} = 511$ кэВ, выход 180 %) и γ -квантов с энергией $E_{\gamma} = 1077,4$ кэВ (выход 2,93 %) — см. рис. 1.

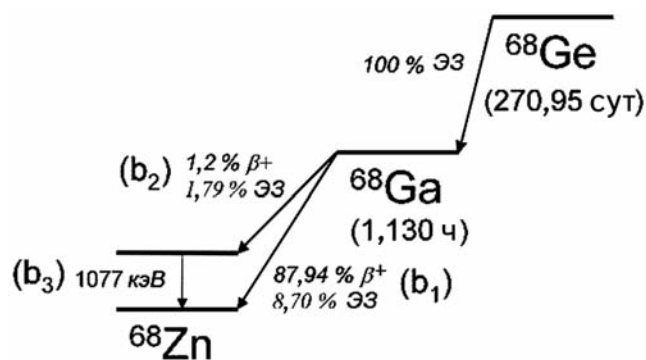


Рис. 1. Схема распада в генетической системе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Материнский радионуклид ^{68}Ge ($T_{1/2} = 271$ сут) распадается только путем ЭЗ (100 %) [13]. Получение ^{68}Ge осуществляют на циклотронах по реакциям: $^{69}\text{Ga}(p,2n)$, $^{71}\text{Ga}(p,4n)$, $^{69}\text{Ga}(d,3n)$, $^{66}\text{Zn}(^3\text{He},n)$, $^{67}\text{Zn}(^3\text{He},2n)$, $^{68}\text{Zn}(^3\text{He},3n)$. Большой период полураспада материнского нуклида может обеспечить продолжительный срок службы генератора, а соотношение периодов полураспада материнского и дочернего радионуклидов позволяет элюировать ^{68}Ga несколько раз в день (уже через два-три часа после элюирования накопление новой порции ^{68}Ga составляет более 70 % от максимального) [14, 15]. Время достижения равновесия составляет 14,23 часа (табл. 1).

Таблица 1

Накопление активности дочернего радионуклида в генераторе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

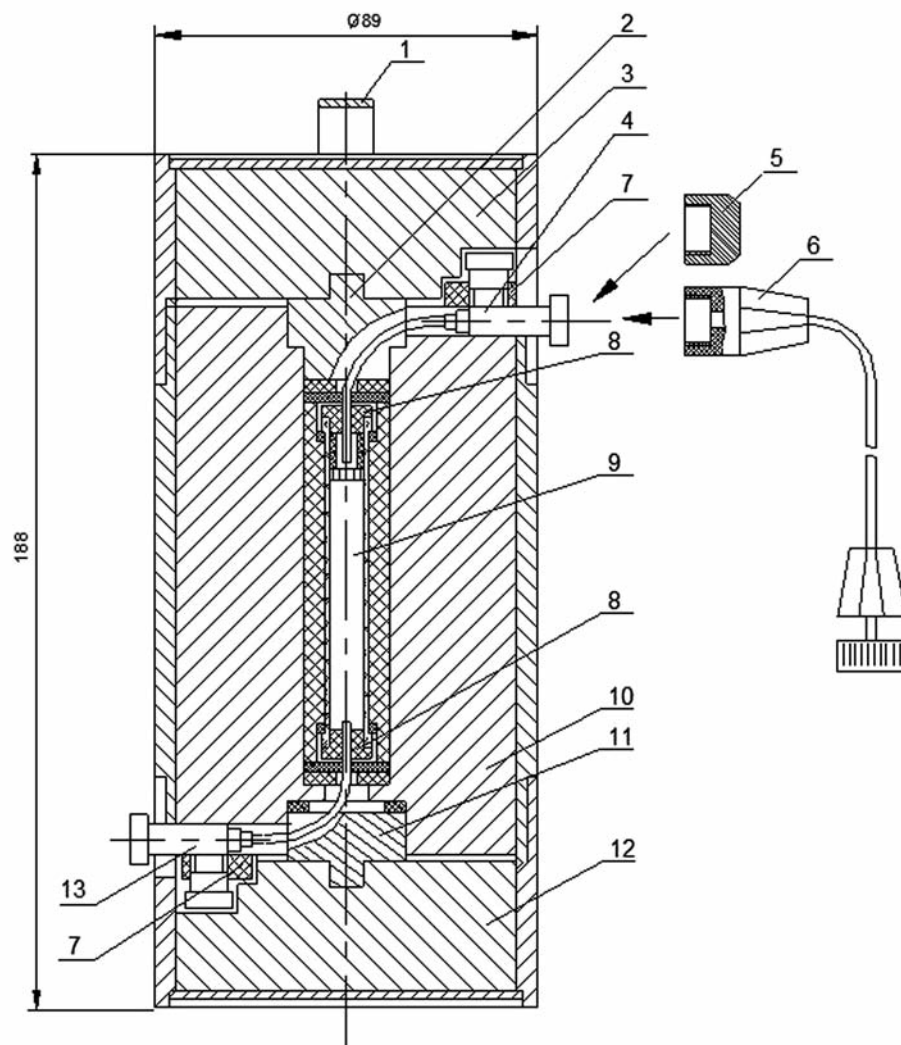
Время, ч	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14
^{68}Ga , %	45,6	70,4	83,9	91,2	95,2	97,4	98,6	99,2	99,8	99,95	99,997

Впервые идея создания генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ была предложена в 1960 году Дж. Глисоном [16], затем подтверждена и реализована в 1961 г. М. Грином и У. Такером [17], и 1964 г. на ее основе Ю. Яно и Х. Энджером [18] был создан первый генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, пригодный для медицинского применения. В качестве сорбента для ^{68}Ge использовали оксид алюминия, а элюентом являлся 0,005 М водный раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), т.е. в получаемом элюате радионуклид находился в форме комплекса ^{68}Ga -ЭДТА. Выход ^{68}Ga составлял ~70 %, а примесь материнского радионуклида $^{68}\text{Ge} \sim 3 \cdot 10^{-4}$ %. Впоследствии был опубликован ряд работ, где предлагались различные технологические решения по созданию генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ [19].

Работы по созданию генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ с приемлемым для медицины качеством велись в Институте биофизики МЗ СССР еще с середины 60-х годов прошлого столетия. Позднее, в 80-х годах, были выполнены исследования сорбции германия и галлия на большом количестве сорбентов, практически всех, которые в то время были доступны в СССР. В результате было установлено, что наиболее перспективным является сорбент, представляющий собой диоксид титана, модифицированный 4–8 % диоксида циркония, с размером частиц (диаметром) 0,2–0,4 мм. В итоге был разработан генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, обеспечивающий элюирование ^{68}Ga в ионном состоянии (в форме хлоридных комплексов) 0,1 М HCl_{aq} . Впоследствии генератор был доработан совместно с ЗАО «Циклотрон» (Обнинск) и защищен патентом РФ № 2126271 [20]. Схема конструкции генератора представлена на рис. 2. Промышленный выпуск таких ге-

Рис. 2. Схема конструкции генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, производитель — ЗАО «Циклотрон» (г. Обнинск):

1 — ручка; 2 — верхняя защитная вставка (заглушка верхняя); 3 — верхняя крышка защитного контейнера; 4 — канюля катетера линии элюента; 5 — заглушка катетера; 6 — удлинительная линия; 7 — прижим (фиксатор) канюли катетера; 8 — перфорируемая пробка; 9 — генераторная колонка; 10 — корпус защитного контейнера; 11 — нижняя защитная вставка; 12 — нижняя крышка защитного контейнера; 13 — канюля катетера линии элюата



нераторов начат в 2000 г. ЗАО «Циклотрон». Следует отметить, что подавляющее большинство опубликованных к настоящему времени работ по синтезу и исследованию соединений, меченных ^{68}Ga , в том числе цитируемых в данном обзоре, выполнено с использованием российского генератора.

Радиофармацевтическая химия галлия

Элемент галлий относится к четвертому периоду Периодической системы и является элементом третьей группы (главная подгруппа). На сегодняшний день не известно ни одного естественного физиологического процесса с участием этого элемента.

Наиболее устойчивая степень окисления галлия в водных растворах составляет +3 (рис. 3) [4].

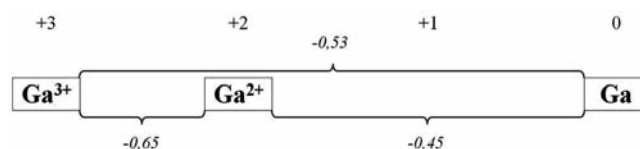
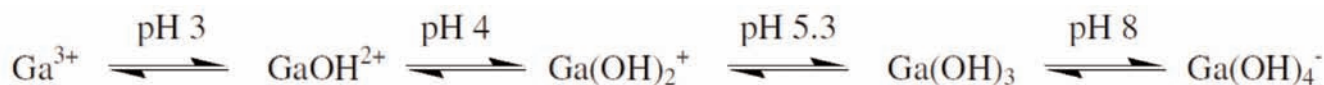


Рис. 3. Стандартные окислительно-восстановительные потенциалы галлия (В)

В свободном состоянии катион Ga^{3+} может существовать в водном растворе только при $\text{pH} < 3$. В интервале pH от 3 до 7 Ga^{3+} , без присутствия стабилизирующих лигандов, постепенно гидролизуетсся с образованием нерастворимого гидроксида $\text{Ga}(\text{OH})_3$:



При физиологических pH (7,4) $\text{Ga}(\text{OH})_3$ превращается в растворимый комплексный анион $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$. При этом возможно достижение концентрации $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^- \sim 2,5 \times 10^{-6}$ моль/л без образования нерастворимого $\text{Ga}(\text{OH})_3$ [21, 22].

Катион Ga^{3+} благодаря высокой плотности заряда и малому ионному радиусу (0,62 Å) может быть классифицирован как сильная кислота по Льюису. Поэтому в его хелатах доминируют связи с соединениями, классифицируемыми как сильные неполяризуемые основания по Льюису, т.е. такими, которые содержат азот и кислород как атомы-доноры. Наиболее часто Ga^{3+} образует гексадентатные комплексы и октаэдрическую координационную сферу [4, 6].

Хелатирующие агенты для $^{68}\text{Ga}^{3+}$. Для применения в РФП комплексы Ga^{3+} должны отвечать ряду основных условий, а именно: быть термодинамически устойчивыми при физиологических значениях pH и/или кинетически стабильными в течение периода, соответствующего времени медицинского обследования; комплекс Ga^{3+} не должен вступать в обмен с белком плазмы крови трансферрином, у которого имеется два центра, связывающих железо [13]. Сходство координационной химии трехвалентных галлия и же-

леза должно учитываться при выборе хелатирующих агентов для галлия, поскольку велика вероятность лигандного обмена с трансферрином (константы связывания равны: $\log \beta_1 = 20,3$ и $\log \beta_2 = 39,6$ для Ga^{3+} , а для Fe^{3+} : $\log \beta_1 = 22,8$ и $\log \beta_2 = 44,3$ [6, 23]).

Большинство меченых молекулярных визуализирующих агентов содержит лигандную систему, которая связывает радионуклид и имеет функциональные группы, способные конъюгировать комплекс с биомолекулой. Оптимальные условия реакции конъюгирования включают значения pH, близкие к физиологическим, короткое время реакции и минимальную необходимость очистки [24]. Однако выбор подходящего хелатирующего агента является далеко не единственной задачей в создании ^{68}Ga -РФП. Повышение специфичности связывания меченых соединений с пораженным органом/тканью является одной из основных задач, стоящих перед разработчиками РФП. Одним из возможных путей решения этой задачи является использование молекул с высоким сродством к тем или иным клеточным фрагментам. К таким молекулам относятся, в первую очередь, моноклональные антитела (МКАТ), их фрагменты и аналоги. Главный недостаток МКАТ — их долгое нахождение в

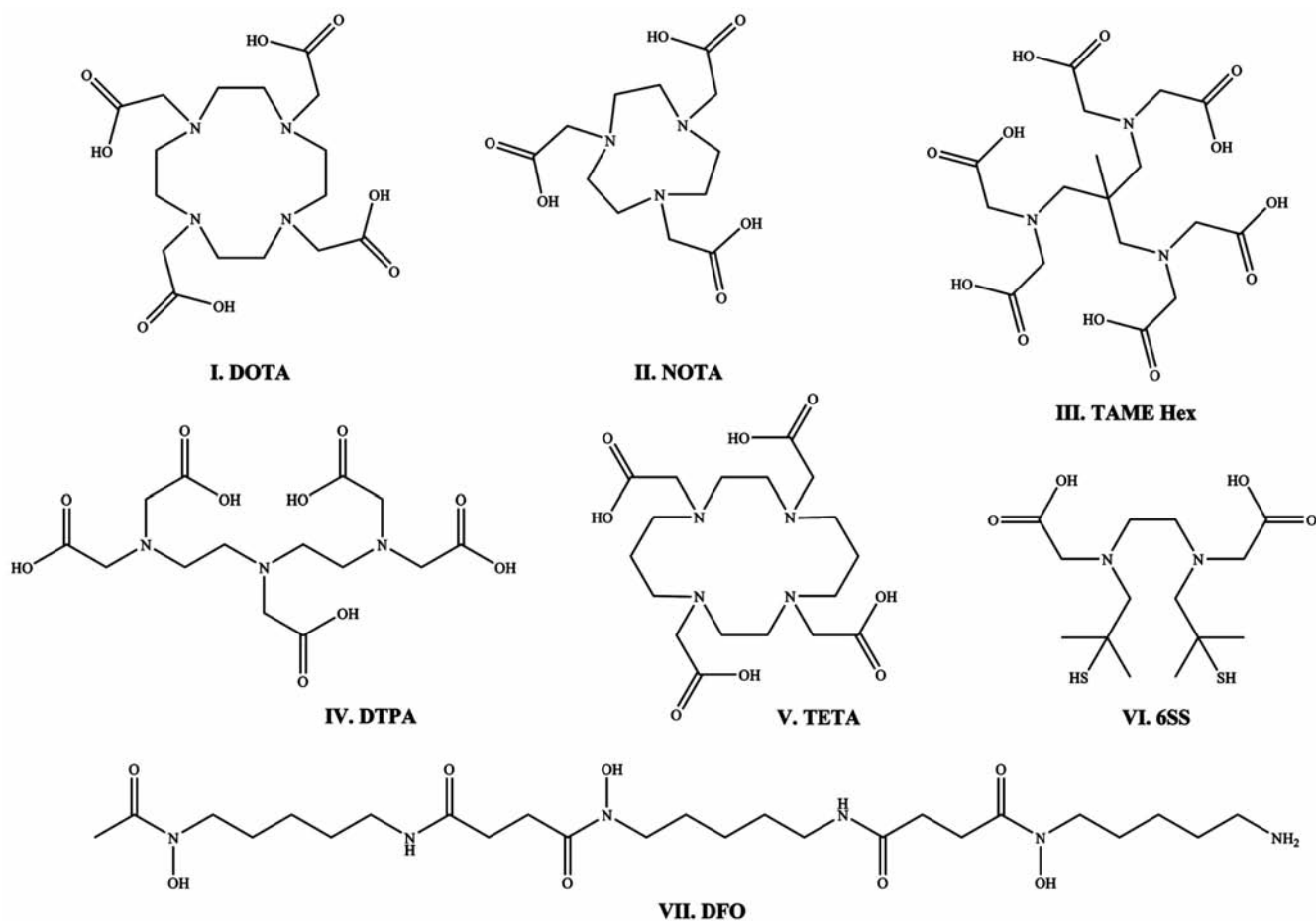


Рис. 4. Бифункциональные хелатирующие агенты различных структурных типов

крови и низкая скорость достижения мишени, что значительно увеличивает дозовую нагрузку на организм пациента. Меньшие по размеру молекулы пептидов, особенно короткие пептиды, лишены этих недостатков и потому привлекают к себе все большее внимание [25, 26, 27].

Открытие в опухолевых клетках рецепторов, способных взаимодействовать с природными пептидами, а также развитие химии и технологии синтетических пептидов обусловили появление нового класса РФП — меченых пептидов.

Обычно специфичные к рецепторам биомолекулы (за редким исключением) не способны образовывать прочные связи с металлами. Таким образом, задача получения рецепторспецифичного РФП, содержащего радионуклид-металл, сводится к модификации молекулы пептида посредством введения дополнительной хелатирующей группировки для связывания радионуклида. Для этих целей и используются так называемые бифункциональные хелатирующие агенты (БХА). В последние годы БХА различных структурных типов (см. рис. 4) с высокой селективностью и стабильностью были предложены для связывания Ga^{3+} *in vivo* [6, 19, 25, 28].

Наиболее известными БХА являются лиганды NOTA и DOTA, имеющие одну дополнительную карбоксильную группу на каждом атоме азота макроцикла.

Исторически DOTA (1,4,7,10-тетра-азациклодекан-*N*, *N'*, *N''*, *N'''*-тетра-уксусная кислота) была первым полиаза-макроциклом (раньше NOTA и ее производных), примененным для комплексования катионов металлов в биологических целях. Благодаря простому синтезу, сегодня DOTA является одним из наиболее широко используемых БХА в медицине для получения визуализирующих агентов на основе различных металлов из-за достаточно высокой стабильности получаемых комплексов. Например, она используется в комплексе с гадолинием как контраст для МРТ («Дотарем») [29, 30], а также в комплексе с γ -излучающими радионуклидами, такими как ^{111}In , для сцинтиграфии злокачественных новообразований [31]. Но наибольшее внимание на данный момент уделяется комплексам DOTA с ^{68}Ga в целях разработки новых РФП для ПЭТ [32, 33].

В кристаллических структурах $Ga(DOTA-D-Phe-NH_2)$ и $Ga(DOTA) Ga^{3+}$ координирован донорной группой N_4O_2 , в которой катион заключен цис-псевдооктаэдрическим образом с помощью группировок лиганда DOTA, в то время как одна карбоксильная группа непротонирована и не координирует металл. Оставшиеся карбоксильные группировки также связаны с аминокислотой через амид в $Ga(DOTA-D-Phe-NH_2)$ или вообще не связываются с металлом.

Незадействованная амидная связь, следовательно, может демонстрировать большую гибкость, а свободная карбоксильная «рука» играет роль разделителя между пептидом и хелатором (подобная координационная модель может в значительной мере повышать качественные характеристики РФП) [32, 33].

Комплекс $Ga-NOTA$ стабильнее, чем $Ga-DOTA$ вследствие того, что маленький катион Ga^{3+} хорошо проходит в полость девятичленного триаза-макроцикла NOTA [34]. Переход к 12-членным циклам в случае DOTA приводит к нежелательно широкой координационной геометрии и, следовательно, к пространственной деформации скелета лиганда и снижению стабильности. NOTA связывает $Ga(III)$ слабдеформированной псевдооктаэдрической донорной группировкой *fac*- N_3O_3 , как показано с помощью кристаллической структуры родственного NOTA соединения NODASA (1,4,7-триазациклононан-*N*-янтарная кислота-*N'*, *N''*-диуксусная кислота). Бифункциональное производное NOTA с боковой карбоксильной группой для связывания также доступно. Другим бифункциональным аналогом NOTA является NODAGA (1,4,7-триазациклононан-*N*-глутаминовая кислота-*N'*, *N''*-диуксусная кислота) [35, 36, 37, 38]. Оба лиганда обеспечивают более высокую эффективность мечения по сравнению с DOTA и образуют более устойчивые комплексы галлия. Наиболее полный обзор БХА для ^{68}Ga был сделан профессором Ф. Решем [39].

РФП на основе БХА-конъюгированных соединений ^{68}Ga

Визуализация нейроэндокринных опухолей. На сегодняшний день изучено большое количество всевозможных соединений с ^{68}Ga , позволяющих визуализировать методом ПЭТ различные физиологические процессы — от ^{68}Ga -цитрата и ^{68}Ga -апотрансферрина для визуализации инфекционных очагов и воспалений до сложных макроциклических биоконъюгатов, меченных ^{68}Ga и стабилизированных нерадиоактивными элементами [40, 41]. Однако большинство работ в направлении рецепторспецифичных РФП (в частности, с ^{68}Ga) посвящено получению и исследованию меченых синтетических аналогов природного циклического пептида соматостатина (Cс).

Cс (соматотропин-релизинг-ингибирующий фактор, гормон) в организме животных и человека синтезируется в клетках гипоталамуса и внегипоталамических областей ЦНС, в поджелудочной железе, а также в желудочно-кишечном тракте. В организме Cс вначале синтезируется в виде высокомолекулярного белка-предшественника препросоматостатина, состоящего из 116 аминокислотных остатков, кото-

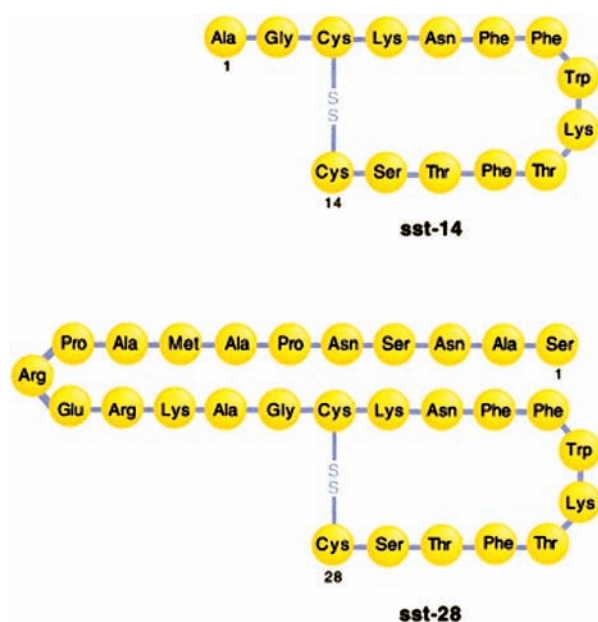


Рис. 5. Биологические формы соматостатина

рый в результате посттрансляционного процессинга превращается в просоматостатин (92 аминокислотных остатка). Из последнего путем специфического протеолиза образуется Сс. В организме млекопитающих Сс существует в двух формах, которые образуются из общего предшественника – собственно Сс (Сс-14, Sst-14) и полипептида, состоящего из 28 аминокислотных остатков (т. н. Сс-28, Sst-28; в нем аминокислотная последовательность Сс соответствует фрагменту 15–28) – рис. 5 [42].

Перерождение здоровой ткани, содержащей рецепторы Сс (pCc, sst), в раковую сопровождается резким увеличением количества рецепторов на поверхности клетки. Эта сверхэкспрессия является основой для визуализации и терапии опухолей с использованием радионуклидов. Основоположниками данного направления являются Е. Кренинг, В. Бейкер и В. Бриман [43], разработавшие его в 1989 году. Считают, что сверхэкспрессия pCc является отличительной особенностью нейроэндокринных опухолей (НЭО). Однако, исследования, проведенные Е. Кренингом, показали, что сверхэкспрессия pCc может быть обнаружена и в ряде других заболеваний (см. табл. 2) [44].

Таблица 2

Обнаружение pCc при НЭО и других заболеваниях: *in vivo* скинтиграфия с ^{111}In -[DTPA-D-Phe¹]-октреотидом по сравнению с *in vitro* авторадииографией pCc*

Название заболевания	<i>In vivo</i> скинтиграфия		<i>In vitro</i> авторадииография	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
<i>Нейроэндокринные опухоли</i>				
GH-продуцирующая опухоль гипофиза	7/10	70	45/46	98
TSH- продуцирующая опухоль гипофиза	2/2	100	—	—
Нефункциональная опухоль гипофиза	12/16	75	12/22	55
Гастроиннома	12/12	100	6/6	100
Инсулинома	14/23	61	8/11	72
Глюкагонома	3/3	100	2/2	100
Неклассифицируемая апудома	16/18	89	4/4	100
Параганглиома	33/33	100	11/12	92
Медулярный рак щитовидной железы	20/28	71	10/26	38
Нейробластома	8/9	89	15/23	65
Феохромоцитом	12/14	86	38/58	73
Карциноид	69/72	96	54/62	88
Мелкоклеточный рак легких	34/34	100	4/7	57
<i>Ненейроэндокринные опухоли</i>				
Немелкоклеточный рак легких	36/36	100	0/17	0
Менингиома	14/14	100	54/55	98
Рак молочной железы	37/50	74	33/72	46
Экзокринные опухоли поджелудочной железы	0/24	0	0/12	0
Астроцитом	4/6	67	14/17	82
<i>Другие заболевания</i>				
Неходжкинская лимфома	59/74	80	26/30	87
Ходжкинская лимфома	23/24	96	2/2	100
Саркоидоз	23/23	100	3/3	100
Гранулематоз Вегенера	4/4	100	—	—
Туберкулез	6/6	100	2/2	100

*Примечание: *in vivo* и *in vitro* данные получены у разных групп пациентов

РСС являются рецепторами, сопряженными с G-белками, и интернализируются после специфического связывания с лигандами [45]. В организме человека было идентифицировано шесть типов sst рецепторов (sst1, sst2 /2A, 2B/, sst3, sst4, sst5). К. Бой с соавт. [46] представил данные (посредством ^{68}Ga -конъюгированных аналогов Сс) об экспрессии различных типов рСС в нормальных тканях человека, а С. Фрадево были представлены данные об экспрессии различных типов рСС в различных опухолях [47].

НЭО — гетерогенные медленно растущие опухоли, образующиеся у 1–4 из 100000 человек в год [48, 49, 50]. Клетки НЭО происходят из эндокринных клеток [51] и характеризуются эндокринным механизмом и типичной патологической структурой. Несмотря на то, что НЭО могут появиться в любом месте организма (нейроэндокринные клетки широко распространены в теле человека), наиболее часто встречающимся местом образования НЭО являются бронхи/легкие и желудочно-кишечный тракт [52]. Низкая скорость метаболизма НЭО, небольшой размер и различные анатомические локализации представляют основные сложности для диагностики очагов новообразования. Комбинация радиационных процедур морфологической визуализации, включающих КТ, УЗИ, МРТ, с функциональной визуализацией с помощью гамма-камеры (метод получил название «сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов» — ССР) обеспечила более высокую, чем только КТ, точность диагностики НЭО как при первичной, так и при метастатической локализации. Развитие новых, специфичных для НЭО ПЭТ-РФП, стало революционным диагностическим подходом [44, 53, 54].

В последние 20 лет, некоторые ПЭТ-РФП для визуализации НЭО получили развитие, в основном, вследствие неоднозначной роли ^{18}F -ФДГ в оценке этих опухолей [55]. Высокодифференцированные НЭО характеризуются низкой скоростью метаболизма и, соответственно, низким потреблением глюкозы, делающим ^{18}F -ФДГ неподходящей для оценки высокодифференцированных форм, в то время как ее роль все еще может быть весьма ценной при пролиферирующих недифференцированных опухолях или в случаях опухолей с низкой выработкой рСС (например, медулярного рака щитовидной железы). П. Антунес с соавт. [56] показали, что мечение ^{68}Ga имеет преимущества по сравнению с другими изотопами.

Поскольку Сс претерпевает быстрое энзиматическое расщепление в крови и его биологический период полувыведения составляет всего несколько минут (период полураспада S-14 у человека около 1 мин, S-28 — около 3 мин) [57], то данную молекулу нельзя использовать для создания РФП. Поэтому большое число исследований было направлено на

поиски более устойчивого аналога Сс. Путем укорачивания молекулы при сохранении ее циклической структуры и введения правовращающих изомеров аминокислот, был получен октреотид (рис. 6), а впоследствии и его производные.

На сегодняшний день существует несколько DOTA-конъюгированных аналогов Сс, успешно применяющихся в повседневной медицинской практике, общая структурная формула которых представлена на рис. 7. Структура ^{68}Ga -DOTA-пептидов может быть обобщена следующим образом: (1) — активная часть, связывающаяся с sst (ТОС, НОС, ТАТЕ), (2) — хелатор (DOTA) и (3) — изотоп (^{68}Ga).

Наиболее значимое различие между этими соединениями состоит в разном сродстве к типам sst [56]: все могут связывать sst2 и ss5, только DOTA-НОС демонстрирует хорошее сродство к sst3. Это еще не получило прямой клинической корреляции и является предметом многих исследований, в которых изучаются преимущества клинического применения того или иного аналога Сс.

Общая тенденция была обнаружена в отношении связывающей способности Ga(III) по сравнению с другими Me(III)-DOTA-пептидами (In, Lu, Y). Что касается sst2, то связывающая способность была значительно выше у пептидов, меченных Ga(III), чем у Me(III)-DOTA-пептидов ($p < 0,0125$). Разница

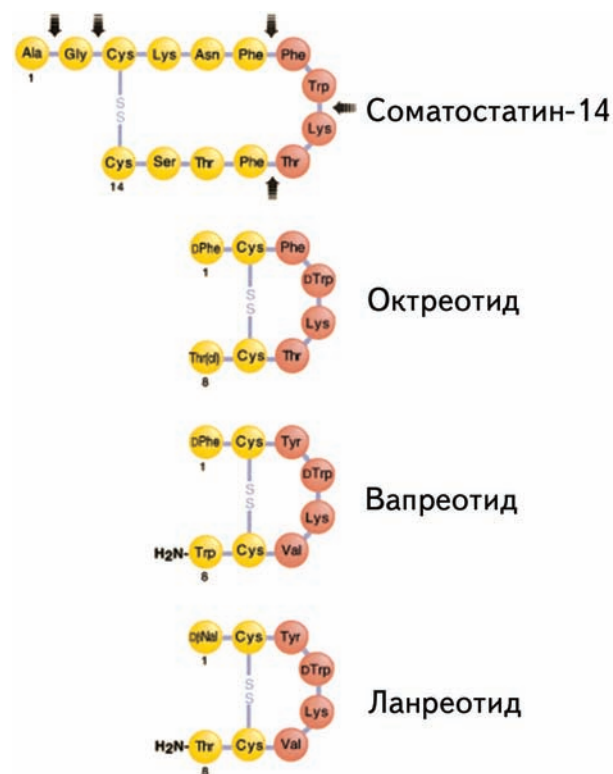


Рис. 6. Соматостатин-14 (стрелками показаны места энзиматического расщепления); октреотид и его аналоги

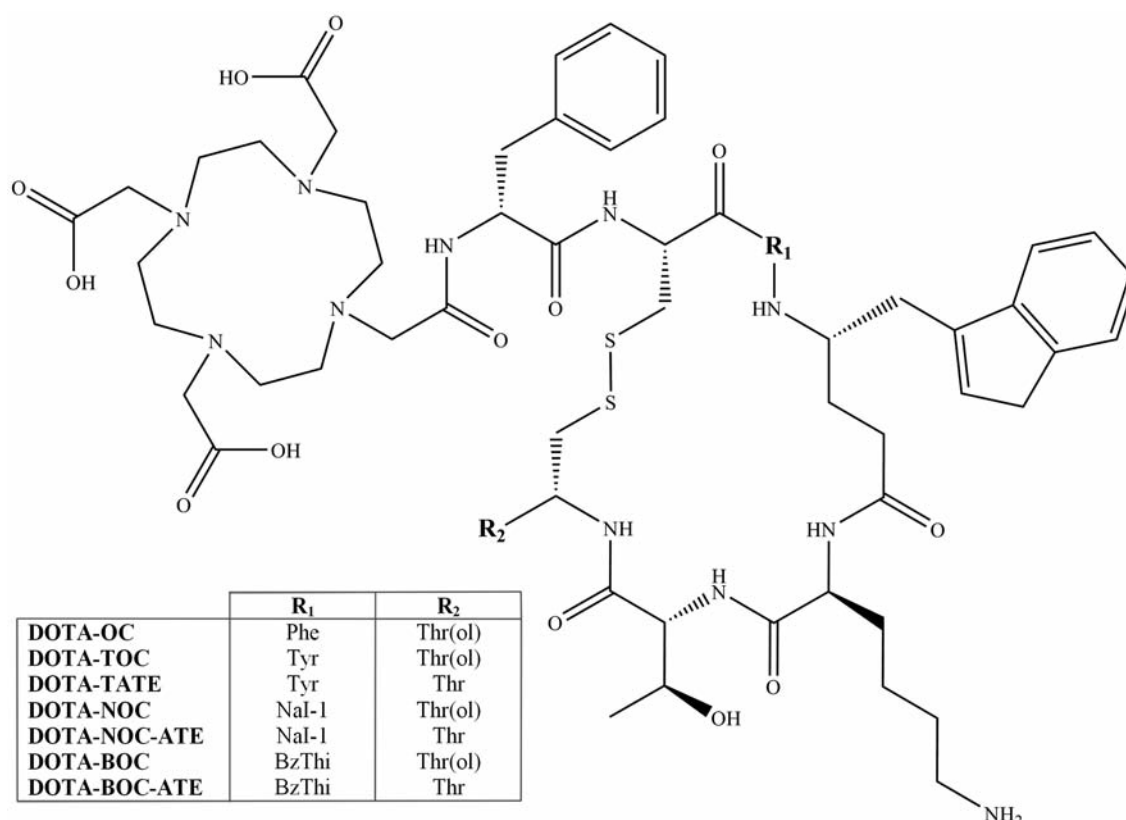


Рис. 7. DOTA-конъюгированные аналоги соматостатина

была незначительной для [Ga(III)-DOTA]-NOC-ATE по сравнению с [Y(III)-DOTA]-NOC-ATE ($p \geq 0,124$), с другой стороны, производные Ga(III) имели от двух до восьми раз большее связывание. На sst3 была обнаружена обратная тенденция: связывание комплексов пептидов с Ga(III) было в два-пять раз ниже. На sst5 не было обнаружено четкой тенденции. Ни один из пептидов не показал связывания с sst1, но, что удивительно, некоторое обнадеживающее связывание с sst4 было обнаружено, особенно у комплексов Ga(III). На сегодняшний день остается неясным, какие структурные особенности отвечают за последний факт.

Преимущество Ga-DOTA-пептидов обнаруживается при изучении скорости интернализации в различные клеточные линии. В клетках, экспрессирующих sst2, все меченные ^{67}Ga пептиды показали высокую и специфичную интернализацию со значительно более высокой скоростью, чем аналоги ^{111}In . Разница между двумя радионуклидами становится более значительной при исследовании клеток HEK-sst2, которые экспрессируют большее количество рСс по сравнению с клетками AR4-2J. Интернализация в HEK-sst3 была сравнительно низкой, без накопления [$^{67}\text{Ga}/^{111}\text{In}$]-DOTA]-TOC, как ожидалось, и сопро-

вождалась очень низкой связывающей способностью этих двух пептидов к sst3. В противоположность результатам по sst2, общая тенденция для пептидов, меченых ^{111}In , показала более эффективную интернализацию в sst3, кроме [^{67}Ga -DOTA]- и [^{111}In -DOTA]-NOC, которые интернализировались с равной скоростью, не соответствующей пятикратной разнице в связывающей способности. Ни один из меченых пептидов не интернализировался в sst5, что, скорее всего, связано с внутренними свойствами этого рецептора [58].

Анализ биораспределения *in vivo* за 4 и 24 ч показал значительно большее накопление в опухоли [^{67}Ga -DOTA]-NOC, чем [^{111}In -DOTA]-NOC. Вероятно, более быстрая кинетика интернализации, наблюдаемая в условиях *in vitro*, способствует возрастанию накопления *in vivo*. Ранее было обнаружено, что в группе из шести октапептидов на основе Сс, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{111}In , существует хорошая корреляция между накоплением в опухоли и поджелудочной железе *in vivo* и скоростью интернализации в клетки AR4-2J [59]. Накопление в других рСс-положительных тканях, таких как надпочечники, желудок и кишечник, следует этой же тенденции.

При сравнении *in vivo* [^{67}Ga -DOTA]- и [^{111}In -DOTA]-NOC, оба пептида показали высокое соотношение (КДН — коэффициент дифференциального накопления) опухоль/кровь, но самое высокое значение было у [^{67}Ga -DOTA]-NOC. Кроме того, КДН опухоль/почка, равный 4,5 через 4 ч и 5,1 через 24 ч является, вероятно, самым высоким из всех, опубликованных до сих пор результатов по меченым пептидам. С другой стороны, КДН опухоль/печень для [^{67}Ga -DOTA]-NOC был самым низким. Этот результат обусловлен почти в пять раз большим накоплением [^{67}Ga -DOTA]-NOC в печени по сравнению с [^{111}In -DOTA]-NOC, что оказалось несколько удивительным, учитывая более высокую гидрофильность [^{67}Ga -DOTA]-NOC по сравнению с [^{111}In -DOTA]-NOC. Неясно, связано ли возрастание накопления в печени с активными механизмами, в которых участвуют переносчики органических анионов. Самым интересным результатом является то, что радионуклид действительно влияет на фармакологические свойства пептидов. Мечение пептидов с помощью $^{67}/^{68}\text{Ga}$ приводит к лучшим биологическим результатам, чем для тех же пептидов, меченных ^{111}In , ^{177}Lu , ^{90}Y . Наиболее очевидным объяснением этого эффекта является разница в координационной геометрии различных Me-комплексов [32, 33, 56].

^{68}Ga -DOTA-пептиды не участвуют в метаболизме клеток (по сравнению, например с ^{18}F -DOPA), могут быть легко синтезированы и предоставляют значимую информацию об экспрессии sst, имеющую непосредственное значение для выбора терапии. В настоящее время наиболее часто используемыми DOTA-конъюгированными пептидами являются ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE.

^{68}Ga -DOTA-TOC. ^{68}Ga -DOTA-TOC был первым агентом, предложенным для визуализации НЭО. Этот агент обеспечивает высокие КДН опухоль/здоровая ткань, а также более высокую чувствительность по сравнению со сцинтиграфией (ССР, ^{111}In -октреотид) [60, 61]. В исследовании с наибольшим числом пациентов (84 пациента с НЭО) было сообщено о том, что чувствительность к определению очагов НЭО для ПЭТ с DOTA-TOC (97 %) была выше, чем у КТ (61 %) и ССР (52 %), особенно в случае небольших опухолей на уровне лимфоузлов и скелета [62]. В исследовании 51 пациента с хорошо дифференцированными НЭО, ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC показало лучшие результаты, чем КТ и ССР для раннего обнаружения вторичных очагов НЭО в костях (чувствительность 97 %, специфичность 92 %) [63].

^{68}Ga -DOTA-NOC. ^{68}Ga -DOTA-NOC также все больше используется в медицинских центрах по всему миру: по сравнению с DOTA-TOC, DOTA-NOC обладает более высоким сродством к sst3 [56] и об-

уславливает меньшие лучевые нагрузки [64]. Сравнительно высокая чувствительность ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC была отмечена для случаев небольших очагов, в частности, на уровне лимфоузлов и костей [65] или в случае необычной анатомической локализации [66].

ПЭТ/КТ исследование с ^{68}Ga -DOTA-NOC также более информативно, чем КТ и ССР, для определения неизвестных первичных опухолей у пациентов с хроническими вторичными очагами НЭО [67, 68]. Несмотря на то, что большинство исследователей сообщают о превосходстве ПЭТ/КТ с помощью ^{68}Ga -DOTA-NOC над традиционной визуализацией для оценки НЭО, за нахождением большего количества очагов не обязательно следует изменение в определении стадии заболевания или терапии. Наоборот, определение непредвиденного метастатического заболевания или локального рецидива (по сравнению с традиционной визуализацией), обнаружение скрытой первичной опухоли или подтверждение выработки pCc на клетках опухоли являются условиями, которые могут изменить терапевтический подход [69].

^{68}Ga -DOTA-TATE. ^{68}Ga -DOTA-TATE характеризуется очень высоким сродством к sst2 [56], значительно большим, чем у ^{111}In -DTPA-октреотида [70].

Недавно описано исследование ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE на 51 пациенте (35 отрицательных и 16 неоднозначных результатов по накоплению на ССР). ПЭТ с помощью ^{68}Ga -DOTA-TATE показала значительно большее количество очагов, чем ССР всего тела, и изменила план лечения у 36 пациентов (70,6 %), для которых в дальнейшем была сочтена применимой радионуклидная терапия пептидных рецепторов (PRRT) [71].

Сравнительные исследования. В нескольких исследованиях сравнивали чувствительность ^{68}Ga -DOTA-пептидов у пациентов с НЭО с другими с визуализирующими агентами: ^{18}F -FDG и ^{18}F -DOPA.

В единственном доступном исследовании с прямым сравнением ^{68}Ga -DOTA-NOC и ^{18}F -DOPA изучалось ограниченное количество пациентов (13): DOTA-NOC показал большее количество очагов (71 против 45) и в большем количестве случаев идентифицировал скрытые первичные опухоли (шесть против двух в случае неоперированных больных) [65].

^{68}Ga -DOTA-TATE также сравнивали с ^{18}F -DOPA [72] и получили схожие результаты: у 25 исследованных пациентов с хорошо дифференцированными НЭО при исследовании с обоими агентами полученная чувствительность для ^{68}Ga -DOTA-TATE была выше (96 % против 56 %).

Следует отметить, что в недавней публикации [73] были представлены исследования о возможности мечения аналогов Cc ^{18}F (в форме алюмофторида) при использовании в качестве линкера NOTA. В

статье приведены исследования *in vivo* на безволосых мышцах ^{18}F -NOTA-конъюгированного октреотида в сравнении с аналогичным препаратом, меченным ^{68}Ga . Результаты исследования показали высокую селективность полученного препарата к рСс (высокое отношение опухоль/здоровая ткань), сопоставимую с аналогичными характеристиками для ^{68}Ga -NOTA-конъюгированного октреотида.

Различные варианты накопления РФП (^{68}Ga -DOTA-пептиды по сравнению с ^{18}F -FDG) были описаны в клинической практике в областях одних и тех же очагов опухолей или различных очагов одних и тех же пациентов [74]. Было обнаружено, что применение в ПЭТ ^{68}Ga -DOTA-TATE гораздо более информативно для оценки хорошо дифференцированных НЭО, чем ^{18}F -FDG [75, 76] — рис. 8.

Стоит отметить, что в последнее время появи-

лись исследования, указывающие на то, что БХА-конъюгированные антагонисты рСс могут иметь преимущества в диагностике НЭО по сравнению с уже привычными агонистами (БХА-ТОС, НОС, ТАТЕ, ВОС и др.). Хотя для антагонистов отсутствует интернализация, для них характерно более высокое накопление в опухоли и более удобная фармакокинетика (быстрое выведение из организма, что позволяет уменьшить накопление в почках и печени, тем самым повышая контрастность изображения при ПЭТ) [77, 78]. Но в данный момент подобные исследования находятся на начальной стадии и их число невелико, так что говорить об их реальной клинической значимости пока рано.

DOTA-конъюгированные аналоги Сс, меченные ^{68}Ga , занимают основную часть разработок в области радиофармацевтических соединений ^{68}Ga . Однако в

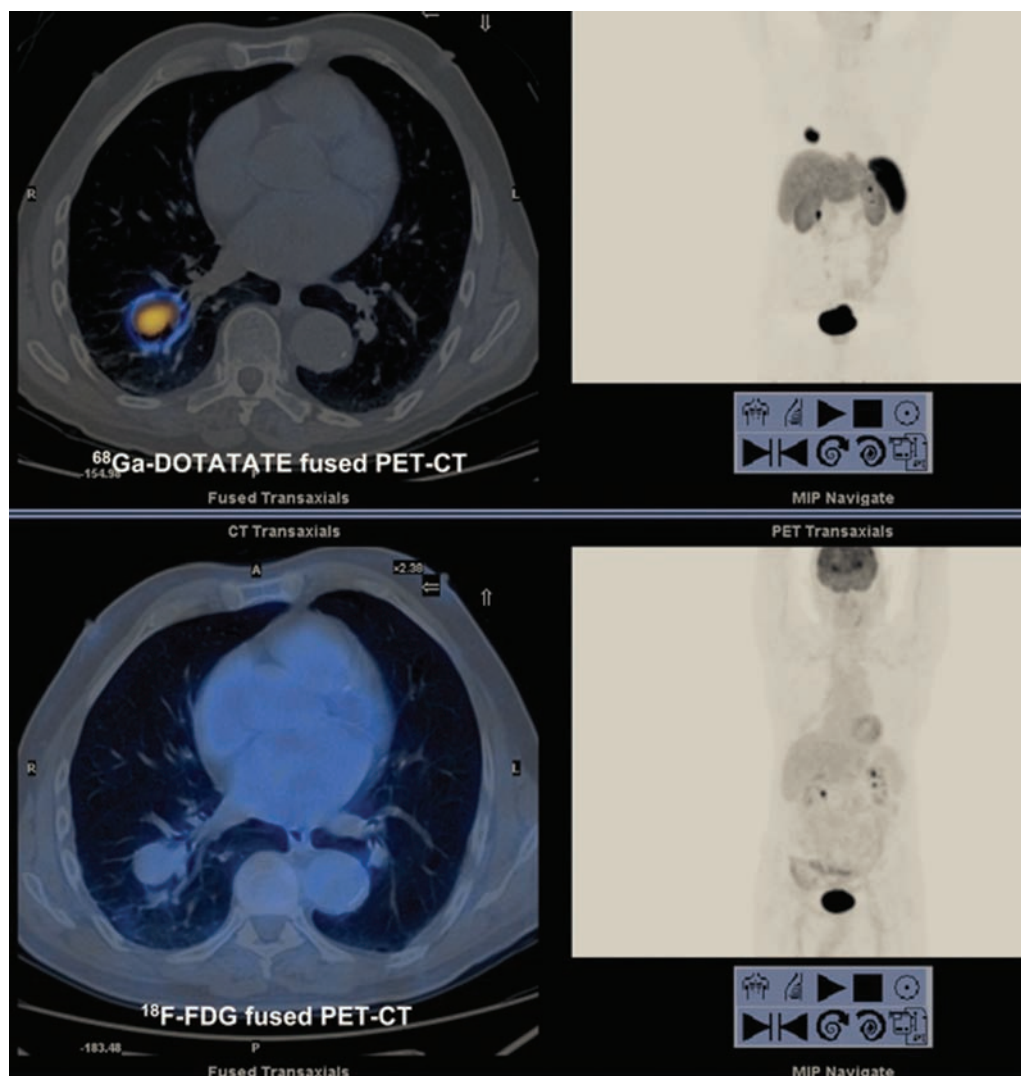


Рис. 8. ПЭТ/КТ изображение 85-летнего мужчины с типичным бронхиальным карциноидом в правой нижней доле. Опухоль показывает высокое накопление ^{68}Ga -DOTA-TATE и минимальное накопление ^{18}F -FDG

мире ведутся разработки все новых и новых соединений, мечение которых ^{68}Ga позволит визуализировать самые разнообразные физиологические процессы.

^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN — пептид для двойной визуализации опухолей, экспрессированных интегриновыми и гастрин-высвобождающими пептидными рецепторами

Гастрин-высвобождающие рецепторы (GRPR) экспрессируются на поверхности клеток рака легкого, толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, молочной железы и простаты. Интегриновые $\alpha_3\beta_3$ рецепторы также экспрессированы на поверхности клеток злокачественных новообразований, определяя их форму.

Пептид Arg-Gly-Asp (RGD) был разработан для визуализации интегрин-экспрессирующих опухолей в ПЭТ и ОФЭКТ (тропность и специфичность RGD к $\alpha_3\beta_3$ была доказана изначально в отношении [^{18}F]АН111585 и [^{18}F]galacto-RGD в клинической практике) [79–84].

В свою очередь, меченый бомбезин Pyg-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂ (BBN) является препаратом, селективно осаждающимся на гастрин-высвобождающих рецепторах (особенно в отношении опухолей, локализующихся в пищеварительном тракте).

Мономерные меченые RGD- и BBN-пептиды имеют некоторые ограничения, препятствующие их широкому применению в радионуклидной диагностике: во-первых, сродство к тем или иным рецепторам у мономерных пептидов зачастую крайне мало, во-вторых, *in vivo* фармакокинетика мономерных пептидов может быть субоптимальной, например, некоторые производные бомбезина метаболизируются в печени с последующей экскрецией, что препятствует их применению для визуализации опухолей, локализующихся в брюшной полости.

Используя эффект поливалентности хелатных комплексов, исследователи из Китайского национального онкологического института [85] синтезировали гетеродимер NOTA-RGD-BBN.

Испытания нового соединения, меченного ^{68}Ga и связывающегося уже с двумя типами рецепторов, проводились *in vitro* на клеточных линиях PC-3 — карциномы предстательной железы человека, MDA-MB-435 меланомы человека и U87MG глиомы человека, а также на животных и одновременно сравнивались с мономерами NOTA-RGD и NOTA-BBN, меченными ^{68}Ga . Авторы подробно описывают процесс приготовления ^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN надлежащего качества. Время синтеза РФП 30 мин, выход реакции мечения 98 %. Полученный препарат обла-

дает низким накоплением в печени и низкой почечной задержкой (быстрый клиренс РФП, так что через два часа после введения 100 мКи препарата основная детектируемая активность относилась непосредственно к опухоли). Контрастность опухоли увеличивалась со временем. РФП экскретировался, главным образом, через почки, что доказано более высоким почечным поглощением в ранних точках кривой «время—активность» и экскреции через мочевой пузырь. Почечное поглощение достигло пика приблизительно через десять минут после инъекции и затем уменьшалось со временем. КДН опухоль/печень и опухоль/почки NOTA-RGD-BBN были значительно выше, чем аналогичные КДН для NOTA-RGD и NOTA-BBN. Изменение КДН опухоль/мышцы соответствовало ряду BBN > RGD-BBN > RGD. Двойная связывающая способность биоконъюгата ^{68}Ga -NOTA-RGD-BBN с рецепторами интегрин $\alpha_3\beta_3$ и (GRPR) была подтверждена реакциями блокирования. Таким образом, высокое сродство, специфичность и улучшенные показатели фармакокинетики ^{68}Ga -гетеродимера RGD-BBN делают его перспективным для молекулярной визуализации опухолей, экспрессирующих интегрин $\alpha_3\beta_3$ - и GRPR-рецепторы.

^{68}Ga Ga-DO₂A-(OBu-L-tyr)₂: новое тирозин-производное — потенциальный ПЭТ-индикатор

Группой ученых из Института ядерной химии (Германия) и Национальной клиники ядерной медицины (Германия) [86] был разработан и *in vitro* протестирован (клеточная линия F98-глиобластомы) новый неспецифический ПЭТ-индикатор, совмещающий транспортные свойства метаболизма аминокислоты L-тирозина и ядерные свойства ^{68}Ga .

Проникновение аминокислот в активно пролиферирующие клетки происходит посредством специфических трансмембранных транспортеров, например, А для натрий-зависимых и АС для натрий-независимых систем. Чтобы удовлетворить потребность быстро разрастающихся клеточных образований, особенно в неэндогенных аминокислотах, аминокислотные транспортные системы повышено продуцируются в некоторых клеточных линиях новообразований. Этот биохимический процесс может *in vivo* визуализироваться при помощи ПЭТ. Для выявления поглощения и инкорпорации аминокислоты в функциональные белковые соединения было предпринято несколько попыток создания подходящего ПЭТ-индикатора, как, например, (S)-2-амино-4-([^{11}C] метилтио)-бутановой кислоты (ограниченная пригодность в медицинском применении). Затем была синтезиро-

вана (S)-2-амино-3-(2 [^{18}F] фтор-4-гидроксифенил)-пропановая кислота, где ^{18}F с более долгим периодом полураспада лучше подходит для ПЭТ-исследований, однако этот индикатор долго не находил систематического применения. Дальнейшим шагом стало создание (S)-3-(4-(2 [^{18}F]-фторэтокси) фенил)-2-аминопропановой кислоты (FET), структура которой не встраивается в белки, а только отображает трансмембранный перенос аминокислоты.

Проведенные работы позволили доказать, что встраивание меченой аминокислоты в структуру функциональных белков необязательно для визуализации злокачественных образований при помощи ПЭТ. Оказалось достаточным использовать соединения, специфичные к трансмембранным транспортерам, для визуализации активно пролиферирующих клеточных образований за счет их повышенного метаболизма аминокислот. Это расширило номенклатуру применимых для данной диагностики соединений, в частности, комплексов с радионуклидами-металлами. Однако синтез таких биоконъюгатов не должен приводить к снижению биологической активности аминокислоты. В случае большинства металлов, используемых в ядерной медицине, ковалентная связь между катионом и аминокислотой оказывается нефункциональной. Проблему решает применение хелатирующих агентов, а L-тирозин является наиболее перспективной аминокислотой для синтеза подобных макромолекул.

В синтезе $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ -производного L-тирозина в качестве хелатирующего агента впервые была применена 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диуксусная кислота (DO_2A), посредством двух атомов азота в гетероцикле присоединяющая две молекулы аминокислоты (молекулярная «распорка» в виде алкила). Разработан также метод синтеза прекурсора ($\text{DO}_2\text{A}-(\text{OBu-L-tyr})_2$).

Процедура мечения прекурсора ^{68}Ga происходит в водном растворе при 90°C с 50 мкл кондиционированного (предварительно очищенного от примесей и сконцентрированного) элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Выход реакции мечения составлял $94 \pm 2\%$ через пять минут. Радиохимическая чистота продукта после твердофазной экстракции составляла более 98 % (радио-ТСХ). Полученный препарат растворяли в фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$) и пропускали через стерилизующий фильтр. *In vitro* испытания на клеточной линии глиобластомы F98 показали неспецифическое непрерывно увеличивающееся клеточное поглощение [^{68}Ga] $\text{Ga-DO}_2\text{A}-(\text{OBu-L-tyr})_2$ в течение 90 мин, которое снижалось в присутствии смеси L-триптофана, L-серина и 2-аминобицикло-(2,2,1)-гептан-2-карбоксимовой кислоты (BCH). Предложенный авторами химический подход и результаты

испытаний служат весомыми аргументами в пользу разработки новых ПЭТ-индикаторов, визуализирующих опухоли по их аминокислотному метаболизму.

Разработка специфичного радиофармпрепарата на основе ^{68}Ga -DOTA-Re(Arg11)CCMSH, аналога MC1-рецепторов, экспрессируемых клетками меланомы

Меланома – самый агрессивный вид эпителиальной опухоли. К сожалению, существующие на сегодняшний день средства в большинстве случаев не позволяют обнаружить меланому на ранних стадиях, когда лечение может быть максимально эффективным. α -Меланоцит-стимулирующий гормон (α -MSH) регулирует биологическую выработку пигментов в эпидермисе, коже и роговице глаза. Этот гормон заинтересовал исследователей ввиду его способности связываться с рецепторами меланокортина-1, экспрессируемого клетками меланомы. Первые исследования были проведены Бугатти с соавт. [87], Бардом с соавт. [88] и Врейгтом с соавт. [89], породив интерес многих исследователей к использованию различных аналогов α -MSH для диагностики меланомы. Исследования синтеза меченых производных α -MSH начались с ДТПА-конъюгированного α -MSH, меченного ^{111}In , затем был синтезирован ^{111}In -DOTA- α -MSH. Многие из синтезированных аналогов показали неспецифическое связывание, высокое почечное накопление и нефротоксичность.

Фрадево и соавт. [90] проанализировали в своей работе различные варианты конъюгирования (различные комплексные модели с хелатирующими агентами (DOTA), гидрофобность и полный заряд DOTA-NAPamide) для определения негативных свойств ^{111}In -DOTA- α -MSH и возможности снижения его почечного накопления. Ченг и др. [91] на биологических моделях показали потенциальную возможность использования ^{64}Cu -DOTA-NAPamide для клинического скрининга больных и терапии меланомы.

Исходя из проведенных исследований, наибольший интерес представляет металлоциклический- α -MSH пептид – 11-аминокислотный аналог α -MSH гормона в комплексе с неактивным металлом рением, присутствие которого делает это соединение не только химически и протеолитически устойчивым, но и крайне биологически активным. Кроме того, в данном соединении лизин в положении 11 был заменен аргинином, что позволило значительно снизить неспецифическое почечное накопление при неизменном накоплении в опухоли. Это соединение, конъюгированное с DOTA, показало чрезвычайно высокое и специфичное накопление в клетках мела-

номы и низкую почечную задержку при мечении радионуклидами ^{212}Pb и ^{177}Lu , что говорит о возможности их применения для радионуклидной терапии метастазов меланомы. Проведенные группой колумбийских ученых исследования [92] показали, что биоконъюгат ^{68}Ga -DOTA-Re(Arg11)CCMSH является потенциальным ПЭТ-индикатором для раннего обнаружения метастазов меланомы. Из всех возможных меченых соединений DOTA-Re(Arg11)CCMSH, его комплекс с ^{68}Ga показал самые высокие значения КДН опухоль/мышцы, опухоль/кожа и опухоль/кровь (при подобных КДН опухоль/почки). Авторы детально проработали эффективную методику мечения и очистки РФП. Радиохимическая чистота всегда была выше 92 %. Синтезированный РФП устойчив при комнатной температуре более четырех часов. Также авторы отмечают, что существуют лучшие хелатирующие агенты для ^{68}Ga , но их поведение с α -MSH еще не изучено.

^{68}Ga -DOTA-связанный пептид белка сосудистой адгезии (VAP-1): потенциальный ПЭТ-индикатор для диагностики остеомиелита

Своевременная идентификация и локализация очагов инфекционно-воспалительных заболеваний в организме крайне важны для успешного лечения. Традиционные методики (КТ, МРТ и УЗИ) не способны идентифицировать такие очаги на ранних стадиях, когда лечение может оказаться наиболее эффективным. Хотя сцинтиграфическое отображение инфекционных очагов при помощи ^{67}Ga -цитрата и находит свое применение, «золотым стандартом» такого рода диагностики считается визуализация при помощи меченых лейкоцитов. Однако процесс мечения лейкоцитов занимает достаточно долгое время и представляет риск для медперсонала при контакте с кровью, инфицированной, например, ВИЧ или гепатитом В. За два прошедших десятилетия было синтезировано немалое количество соединений для идентификации инфекционно-воспалительных очагов, но ни одно из них не обладало требуемыми диагностическими и биологическими свойствами. Особенно сложной задачей является диагностика ранних стадий остеомиелита.

Белок сосудистой адгезии (VAP-1) играет ключевую роль в цитологическом обороте и «привлечении» лейкоцитов (в частности, Т-лейкоцитов) к очагам воспалительных процессов. VAP-1 практически не присутствует в эндотелии здоровых тканей, однако при наличии воспалительного процесса происходит его перемещение из внутриклеточных источников к поверхности клеток. Такая специфическая функциональность этого белка сделала его объектом синтеза РФП. Группе исследователей из Финляндии удалось

синтезировать биоконъюгат ^{68}Ga -DOTA-VAP-P1 (VAP-P1 — наиболее селективный аналог белка) [93]. Разработчики освоили технологию синтеза РФП (радиохимическая чистота $\geq 95\%$; время синтеза 17 мин), а также провели *in vivo* и *in vitro* исследования динамики распространения и накопления препарата. Препарат обнаружил высокую гидрофильность. Стабильность препарата в физиологическом растворе, человеческой и крысиной плазме после четырехчасового инкубирования составила 93 %, 88 % и 87 % соответственно. 80 %-ная экскреция препарата почками наблюдалась через 15 мин после инъекции. *In vivo* распределение ^{68}Ga -DOTA-VAP-P1 было определено посредством динамической ПЭТ и показало высокую скорость накопления в почках, печени и мочевом пузыре. Временные кривые изменения активности в сердце, печени, почках и мочевом пузыре показали быструю почечную экскрецию препарата. Кроме того, ПЭТ выявила явное накопление препарата в лимфоидных органах и слизистой оболочке носовой полости.

In vivo накопление ^{68}Ga -DOTA-VAP-P1 в очаге инфекционного воспаления было продемонстрировано на биологической модели остеомиелита. Наблюдалась четкая визуализация очага воспаления с низким фоновым отношением. Максимальный уровень накопления препарата наблюдался через 10 мин после инъекции (в то время как для ^{18}F -ФДГ это время составило 50 мин). Таким образом, полученный РФП показал высокую специфичность, быстрое накопление в очагах инфекционного воспаления, их визуализацию и быстрое выведение из организма.

Заключение

Результаты, получаемые при испытаниях тех или иных меченых биоконъюгатов на биологических моделях (главным образом, крысах), не гарантируют аналогичного поведения этих веществ в человеческом организме. Однако интересные наработки и оптимистичные первичные результаты в области синтеза и исследования различных ^{68}Ga -РФП дают надежду на то, что в скором времени появятся реальные и по-новому эффективные препараты, которые будут иметь огромное значение и займут достойное место в клинической практике.

Результаты Первого всемирного конгресса по ^{68}Ga и пептидной рецепторной терапии (*1st World Congress on Ga-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT)*), прошедшего с 23 по 26 июня 2011 года [41], показывают, что с каждым годом интерес к РФП на основе ^{68}Ga растет в геометрической прогрессии и все больше научных и медицинских центров во всем мире подключаются к этим исследованиям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. *Lederer C.M., Shirley V.S.* Table of Isotopes. 7th Ed., 1978, 1632 pp.
2. *Audi G., Bersillon O., Blachot J. A. et al.* The Nubase evaluation of nuclear and decay properties. // Nucl. Phys. A, 2003, **729**, No. 1, P. 3–128.
3. Health Physics & Radiological Health Handbook. 3rd ed. – Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998, P. 6–53.
4. *Bartholoma M. D., Louie A. S., Valliant J. F., Zubieta J.* Technetium and gallium derived radiopharmaceuticals: comparing and contrasting the chemistry of two important radiometals for the molecular imaging era. // Chem. Rev. 2010, **110**, P. 2903–2920.
5. *Edwards C.L.* Tumor scanning with ⁶⁷Ga citrate. // J. Nucl. Med., 1969, **10**, No. 2, P. 103–105.
6. *Green M.A.; Welch M.J.* Gallium radiopharmaceutical chemistry. // Int. J. Rad. Appl. Instrum., 1989, **16**, P. 435–438.
7. *Ugura O., Kotharib P.J., Finnb R.D. et al.* Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatin receptor positive tumors. // Nucl. Med. and Biol., 2002, **29**, P. 147–157.
8. *Zweit J., Sharma H., Downey S.* Production of gallium-66, a shortlived, positron emitting radionuclide. // Int. J. Rad. Appl. Instrum. A, 1987, **38**, P. 499–501.
9. *Valk P.E., Bailey D.L., Townsend D.W., Maisey M.N.* Metal radionuclides for PET imaging. // In: «Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice». – London Ltd.: Springer-Verlag, 2003, P. 251–264.
10. *Raymond L.H.* The medical use of gallium radionuclides: a brief history with some comments. // Semin. Nucl. Med., 1978, **8**, No. 3, P. 183–191.
11. *Dudley H.C. et al.* Deposition of radiogallium ⁷²Ga in skeletal tissues. // J. of Pharmacol. Exp. Ther., 1949, **96**, P. 224–227.
12. *Ter-Pogossian M.M., Raichle M.E., Sobel B.E.* Positron emission tomography. // Sci. Amer. 1980, **243**, P. 170–181.
13. *Maecke H.R., Andru J.P.* ⁶⁸Ga-PET radiopharmacy: a generator-based alternative to ¹⁸F-radiopharmacy in book PET chemistry. // Ernst Schering Res. Found. Workshop, 2007, **64**, P. 215–242.
14. *Левин В.И.* Получение радиоактивных изотопов. – М., 1972.
15. *Левин В.И., Соколов С.В.* Генератор галлия-68. // Радиохимия, 1970, № 12, С. 505–509.
16. *Gleason G.I.* A positron cow. // Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 1960, **8**, P. 90–94.
17. *Green M.W., Tucker W.D.* An improved gallium-68 cow. // J. Appl. Radiat. Isotop., 1961, **12**, P. 62–64.
18. *Yano Y., Anger H.O.* A gallium-68 positron cow for medical use. // J. Nucl. Med., 1964, **5**, P. 484–487.
19. *Fani M., Andre J.P., Maecke H.R.* ⁶⁸Ga-PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals. // Contrast Media Mol. Imaging, 2008, **3**, No. 2, P. 67–77.
20. *Кодина Г.Е., Козлова М.Д., Малинин А.Б. и соавт.* Патент РФ № 2126271 «Радионуклидный генератор ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga для получения физиологически приемлемого раствора». Приоритет от 14.05.1998; рег. 20.02.99, бюлл. № 5.
21. *Schibli R., Schwartzbach R., Alberto R. et al.* Steps toward high specific activity labeling of biomolecules for therapeutic application: preparation of precursor [¹⁸⁸Re(H₂O)₃(CO)₃]⁺ and synthesis of tailor-made bifunctional ligand systems. // Bioconjugate Chem., 2002, **13**, P. 750–755.
22. *Harris W.R., Pecoraro V.L.* Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. // Biochemistry, 1983, **22**, P. 292–299.
23. *Struthers H., Spingler B., Mindt T.L., Schibli R.* “Click-to-Chelate”: design and incorporation of triazole-containing metal-chelating systems into biomolecules of diagnostic and therapeutic interest. // Chemistry-A Eur. J., 2008, **14**, P. 6173–6183.
24. *Bandoli G., Dolmella A., Tisato F. et al.* Mononuclear six-coordinated Ga(III) complexes: A comprehensive survey. // Coord. Chem. Rev., 2009, **253**, P. 56–77.
26. *Yang D.J., Azhdarinia A., Kim E.E.* Tumor specific imaging using Tc-99m and Ga-68 labeled radiopharmaceuticals. // Curr. Med. Imaging Rev., 2005, **1**, P. 25–34.
26. *Anderson C.J.; Welch M.J.* Radiometal-labeled agents (non-technetium) for diagnostic imaging. // Chem. Rev., 1999, **99**, No. 9, P. 2219–2234.
27. *Liu S.* Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. // Adv. Drug Delivery Rev., 2008, **60**, P. 1347–1370.
28. *Waldherr C., Pless M., Maecke H.R. et al.* Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumor after 7.4 GBq Y-DOTATOC. // J. Nucl. Med., 2002, **43**, P. 610–616.
29. *Chapon C., Lemaire L., Franconi F. et al.* Assessment of myocardial viability in rats: Evaluation of a new method using superparamagnetic iron oxide nanoparticles and Gd-DOTA at high magnetic field. // Magn. Reson. Med., 2004, **52**, P. 932–936.
30. *Gari H., Sieckman G.L., Hoffman T.J. et al.* // Bioconj. Chem., 2002, **13**, P. 224–231.
31. *Heppeler A., Froidevaux S., Maecke H.R. et al.* Radiometal labeled macrocyclic chelator derivatised somatostatin analogue with tumor targeting properties and

- potential for receptor mediated internal radiotherapy. // Chemistry-A Eur. J., 1999, **5**, P. 1974–1981.
32. Viola N.A., Rarig R.S.Jr., Ouellette W., Doyle R.P. Synthesis, structure and thermal analysis of the gallium complex of 1,4,7,10 tetraazacyclo-dodecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA). // Polyhedron, 2006, **25**, P. 3457–3462.
 33. Delgado R., da Silva F. Metal complexes of cyclotetraazatetraacetic acids. // Talanta, 1982, **29**, P. 815–822.
 34. Andre J.P., Maecke H.R. et al. 1,4,7-Triazacyclononane-1-succinic acid-4,7-diacetic acid (NODASA): a new bifunctional chelator for radio gallium-labelling of biomolecules. // Chem. Commun., 1998, **12**, P. 1301–1302.
 35. Andre J.P., Maecke H.R., Kaspar A. et al. // Inorg. Biochem., 2002, **88**, P. 1–6.
 36. Andre J.P., Maecke H.R. NMR spectroscopy of group 13 metal ions: biologically relevant aspects. // J. Inorg. Biochem., 2003, **97**, No. 4, P. 315–323.
 37. Velikyan I., Beyer G.J., Bergström-Pettermann E. et al. Microwave-supported in the performance of ^{68}Ga -labeled peptide. // Nucl. Med. Biol., 2008, **35**, P. 529–536.
 38. Rösch F., Riss P.J. The renaissance of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuclide generator initiates new development in ^{68}Ga radiofarmaceutical chemistry. // Current Topics in Med. Chem., 2010, **10**, P. 1633–1668.
 39. Fania M., Andre J.P. and Maecke H.R. ^{68}Ga -PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals. // Contrast Media Mol. Imaging, 2008, **3**, P. 67–77.
 40. Abstracts of 1st World Congress on Ga-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT). // World J. Nucl. Med., 2011, **10**, No. 1, P. 25–107.
 41. Булатов А.А. Эндокринология и метаболизм. Т. 1–2. Пер. с англ. – М., 1985, 763 с.
 42. Krenning E.P., Bakker W.H., Breeman W.A.P. et al. Localisation of endocrine-related tumors with radioiodinated analogue of somatostatin. // Lancet, 1989, **1**, P. 242–244.
 43. E.P. Krenning, D.J. Kwekkeboom, W.H. Bakker et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [^{111}In -DTPA-D-Phe] - and [^{123}I -Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. // Eur. J. Nucl. Med., 1993, **20**, P. 716–731.
 44. Cescato R., Schulz S., Waser B. et al. Internalization of sst2, sst3, and sst5 receptors: effects of somatostatin agonists and antagonists. // J. Nucl. Med., 2006, **47**, P. 502–511.
 45. Boy Ch., Heusner T.A., Poeppel T.D. et al. ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1–sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUV_{max} . // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2011, **38**, No. 7, P. 1224–1236.
 46. Froidevaux S., Eberle A.N. Somatostatin analogs and radiopeptides in cancer therapy. // Biopolymers (Peptide Sci.), 2002, **66**, P. 161–183.
 47. Ambrosinia V., Campanab D., Tomassettib P. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-peptides in NET: An overview. // Eur. J. Radiol., doi:10.1016/j.ejrad.2010.07.022 (Article in Press).
 48. Modlin I.M., Kidd M., Latich I. et al. Current status of gas- trointestinal carcinoids. // Gastroenterology, 2005, **128**, No. 6, P. 1717–1751.
 49. Taal B.G., Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. // Neuroendocrinol., 2004, **80**, No. 1, P. 3–7.
 50. Reubi J.C. Neuropeptide receptors in health and disease: the molecular basis for *in vivo* imaging. // J. Nucl. Med., 1995, **36**, P. 1825–1835.
 51. Jensen R.T. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. // In: “Harrison’s Principles of Internal Medicine.” Ed. by D.L. Kasper, A.S. Fauci, D.L. Longo et al. – McGraw-Hill, No. 16, 2005, 105 pp.
 52. Sundin A., Garske U., Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, **21**, P. 69–85.
 53. Ramage J.K., Davies A.H., Ardill J. et al. UKNET work for neuroendocrine tumours, guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. // Gut, 2005, **54**, No. 4, P. 1–16.
 54. Adams S., Baum R., Rink T. et al. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors. // Eur. J. Nucl. Med., 1998, **25**, P. 79–83.
 55. Antunes P., Ginja M., Zhang H. et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2007, **34**, P. 982–993.
 56. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гройзик К.Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспектива. // Вестник интенсивной терапии, 1998, № 3, С. 19–24.
 57. Cescato R., Schulz S., Waser B. et al. Internalization of sst2, sst3, and sst5 receptors: effects of somatostatin agonists and antagonists. // J. Nucl. Med., 2006, **47**, P. 502–511.
 58. Storch D., Behe M., Walter M.A. et al. Evaluation of [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ /EDDA/HYNIC0]octreotide derivatives compared with [^{111}In -DOTA0,Tyr3,Thr8]octreotide and [^{111}In - DTPA0]octreotide: does tumor or pancreas uptake correlate with the rate of internalization. // J. Nucl. Med., 2005, **46**, P. 1561–1569.
 59. Hofmann M., Maecke H., Burner R. et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET ra-

- dioligand ^{68}Ga -DOTATOC: preliminary data. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, **28**, P. 1751–1757.
60. Kowalski J., Henze M., Schuhmacher J. et al. Evaluation of positron emission tomography imaging using ^{68}Ga -DOTA- D Phe (1)-Tyr (3)-Octreotide in comparison to ^{111}In -DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. // *Mol. Imaging Biol.*, 2003, **5**, P. 42–48.
 61. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. // *J. Nucl. Med.*, 2007, **48**, P. 508–518.
 62. Putzer D., Gabriel M., Henninger B. et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. // *J. Nucl. Med.*, 2009, **50**, P. 1214–1221.
 63. Pettinato C., Sarnelli A., Di Donna M. et al. ^{68}Ga -DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 72–79.
 64. Ambrosini V., Tomassetti P., Castellucci P. et al. Comparison between ^{68}Ga -DOTA-NOC and ^{18}F -DOPA PET for the detection of gastro-entero- pancreatic and lung neuroendocrine tumours. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 1431–1438.
 65. Fanti S., Ambrosini V., Tomassetti P. et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of ^{68}Ga -DOTA-NOC PET. // *Biomed. Pharmacother.*, 2008, **62**, P. 667–671.
 66. Prasad V., Ambrosini V., Hommann M. et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using ^{68}Ga -DOTA- NOC receptor PET/CT. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, **37**, P. 67–77.
 67. Raber M.N., Faintuch J., Abbruzzese J.L. et al. Continuous infusion 5-fluorouracil, etoposide and cis-diamminedichloroplatinum in patients with metastatic carcinoma of unknown primary origin. // *Ann. Oncol.*, 1991, **2**, P. 519–520.
 68. Ambrosini V., Campana D., Bodei L. et al. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. // *J. Nucl. Med.*, 2010, **51**, P. 669–673.
 69. Reubi J.C., Schar J.C., Waser B. et al. Affinity profiles for humansomatostatin receptor subtypes sst1-sst5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, P. 273–282.
 70. Srirajaskanthan R., Kayani I., Quigley A.M. et al. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In -DTPA octreotide scintigraphy. // *J. Nucl. Med.*, 2010, **51**, P. 875–882.
 71. Haug A., Auernhammer C.J., Wängler B. et al. Intraindividual comparison of ^{68}Ga -DOTA-TATE and ^{18}F -DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, **36**, P. 765–770.
 72. Laverman P., William J. McBride. A novel facile method of labeling octreotide with ^{18}F -fluorine. // *J. Nucl. Med.*, 2010, **10**, P. 315–317.
 73. von Falck C., Boerner A.R., Galanski M., Knapp W.H. Neuroendocrine tumour of the mediastinum: fusion of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT datasets demonstrates different degrees of differentiation. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007, **34**, P. 812.
 74. Kayani I., Bomanji J.B., Groves A. et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (DOTA-DPhe1, Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG. // *Cancer*, 2008, **112**, P. 2447–2455.
 75. Koukouraki S., Strauss L.G., Georgoulas V. et al. Comparison of the pharmacokinetics of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{18}F -FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for ^{90}Y -DOTATOC therapy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2006, **33**, P. 1115–1122.
 76. Fani M., Del Pozzo L., Abiraj K. Development of ^{64}Cu - and ^{68}Ga -somatostatin receptor antagonists for improved PET imaging. // *J. Nucl. Med.*, 2011, **52**, P. 1491–1496.
 77. Maecke H. Ga-68-labeled peptides targeting G-protein coupled receptors: agonists versus antagonists. Abstracts of 1st World Congress on Ga-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT). // *World J. Nucl. Med.*, 2011, **10**, No. 1, P. 31–35.
 78. Beer A.J., Grosu A.L., Carlsen J. et al. [^{18}F]galactorGD positron emission tomography for imaging of $\alpha_v\beta_3$ expression on the neovasculature in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. // *Clin. Cancer Res.*, 2007, **13**, P. 6610–6616. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0528.
 79. Beer A.J., Haubner R., Sarbia M. et al. Positron emission tomography using [^{18}F]Galacto-RGD identifies the level of integrin $\alpha_v\beta_3$ expression in man. // *Clin. Cancer Res.*, 2006, **12**, P. 3942–3949. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0266.
 80. Haubner R., Weber W.A., Beer A.J. et al. Noninvasive visualization of the activated $\alpha_v\beta_3$ integrin in cancer patients by positron emission tomography and [^{18}F]galacto-RGD. // *PLoS Med.*, 2005, **2**, P. 70. doi:10.1371/journal.pmed.0020070.
 81. Kenny L.M., Coombes R.C., Oulie I. et al. Phase I trial of the positron-emitting Arg-Gly-Asp (RGD) peptide radioligand ^{18}F -AH111585 in breast cancer patients. // *J. Nucl. Med.*, 2008, **49**, P. 879–886. doi:10.2967/jnuclmed.107.049452.

82. Cornelio D.B., Roesler R., Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. // *Ann. Oncol.*, 2007, **18**, P. 1457–1466. doi:10.1093/annonc/mdm058.
83. Dimitrakopoulou-Strauss A., Hohenberger P., Haberkorn U., Macke H.R. et al. ^{68}Ga -labeled bombesin studies in patients with gastrointestinal stromal tumors: comparison with ^{18}F -FDG. // *J. Nucl. Med.*, 2007, **48**, P. 1245–1250. doi:10.2967/jnumed.106.038091.
84. Zhao Fei Liu, Gang Niu, Fan Wang, Xiaoyuan Chen. ^{68}Ga -labeled NOTA-RGD-BBN peptide for dual integrin and GRPR-targeted tumor imaging. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2009, **36**, P. 1483–1494.
85. Burchardt C., Riss P.J., Roesch F. et al. [^{68}Ga]Ga-DO2A-(OBU-L-tyr)2: Synthesis, ^{68}Ga -radiolabeling and *in vitro* studies of a novel ^{68}Ga -DO2A-tyrosine conjugate as potential tumor tracer for PET. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, P. 3498–3501.
86. Bagutti C., Stolz B., Albert R. et al. ^{111}In -DTPA labeled analogues for alpha-melanocyte-stimulating hormone for melanoma targeting: receptor binding *in vitro* and *in vivo*. // *Int. J. Cancer.*, 1994, **58**, P. 749–750.
87. Bard D.R., Knight C.G., Page-Thomas D.P. A chelating derivative of α -melanocyte stimulating hormone as a potential imaging agent for malignant melanoma. // *Brit. J. Cancer.*, 1990, **62**, P. 919–922.
88. Wraight E.P., Bard D.R., Maughan T.S., Knight C.G., Page-Thomas D.P. The use of a chelating derivative of alpha-melanocyte stimulating hormone for the clinical imaging of malignant melanoma. // *Brit. J. Radiol.* 1992, **65**, P. 112–118.
89. Froidevaux S., Calame-Christe M., Tanner H. et al. A novel DOTA- α -melanocyte-stimulating hormone analog for metastatic melanoma diagnosis. // *J. Nucl. Med.*, 2002, **43**, P. 1699–706.
90. Cheng Z., Xiong Z., Subbarayan M. et al. ^{64}Cu -labeled alpha-melanocyte-stimulating hormone for micro-PET imaging of melanocortin 1 receptor expression. // *Bioconjug. Chem.*, 2007, **18**, P. 765–72.
91. Cantorias M.V., Figueroa S.D., Quinn T.P. et al. Development of high-specific-activity ^{68}Ga -labeled DOTA-rhenium-cyclized α -MSH peptide analog to target MC1 receptors overexpressed by melanoma tumors. // *Nucl. Med. Biol.*, 2009, **36**, P. 505–513.
92. Ujula T., Salomäki S., Virsu P. et al. Synthesis, ^{68}Ga labeling and preliminary evaluation of DOTA peptide binding vascular adhesion protein-1: a potential PET imaging agent for diagnosing osteomyelitis. // *Nucl. Med. Biol.*, 2009, **36**, P. 631–641.

Поступила: 19.04.2011

Принята к публикации: 14.09.2011

С.В. Яргин**К ВОПРОСУ О ЗАВЫШЕННОЙ ОЦЕНКЕ МЕДИЦИНСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС: ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ****S.V. Jargin****On the Overestimation of Chernobyl Consequences: Motives and Mechanisms**

РЕФЕРАТ

После аварии на ЧАЭС появилось большое число публикаций, в которых заболевания на загрязненных территориях или среди ликвидаторов без достаточных оснований рассматривались как радиогенные. В частности, причинно-следственная связь с радиацией считается доказанной для рака щитовидной железы у больных, подвергшихся облучению в детском или подростковом возрасте. Высокий процент раков щитовидной железы на поздних стадиях, обнаруженных в ранние сроки после аварии, можно объяснить скрининг-эффектом, а также учетом необлученных больных как пострадавших от аварии. Имевшая место интерпретация запущенных случаев в качестве радиогенных раков с коротким латентным периодом и агрессивным течением означает, что предполагаемые маркеры радиогенного «чернобыльского» рака в среднем характеризуют более позднюю стадию опухолевой прогрессии. Поэтому результаты некоторых исследований с применением иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов требуют переосмысления. С учетом изложенного выше предполагаемое на сегодняшний день количество раков, индуцированных аварией на ЧАЭС, можно считать завышенным. Кроме того, обсуждаются аргументы против применения линейной беспороговой концепции к дозам, сравнимым с получаемыми от естественного радиационного фона.

Ключевые слова: Чернобыль, радиоактивность, рак щитовидной железы

ABSTRACT

Chernobyl accident was followed by numerous publications overestimating its medical consequences. In such publications, interpretations of spontaneous diseases as radiation-induced ones can be found. Among medical consequences of the accident, cause-effect relationship between ionizing radiation and thyroid cancer in patients exposed during childhood or adolescence is largely regarded to be proven. Significant incidence increase of pediatric thyroid cancer started 4 years after the accident, coinciding to the onset of large-scale screening programs. High percentage of advanced cancers few years after the accident can be explained by the screening effect with detection of neglected cancers and by the fact that patients from non-contaminated areas were registered as Chernobyl victims. Therefore, supposedly characteristic features of post-Chernobyl cancers must characterize on average a later stage of the tumor progression. Accordingly, some data on molecular or immunohistochemical characteristics of supposedly radiogenic cancers require re-evaluation and new interpretation. Considering the above, the quantity of radiogenic thyroid cancers as consequence of the Chernobyl accident has been overestimated. Furthermore, arguments against applicability of the linear non-threshold theory to the doses comparable to those received from the natural radiation background are discussed in the article.

Key words: Chernobyl, radioactivity, thyroid cancer

В работах [1–4] были рассмотрены причины и механизмы повышения заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) после аварии на ЧАЭС, не связанные с ионизирующей радиацией. К опубликованному ранее можно добавить следующее. При рассмотрении причин роста заболеваемости РЩЖ не всегда принимается во внимание неравномерность распределения ресурсов здравоохранения и интенсивности скрининга. Скрининг и другие диагностические мероприятия преимущественно проводились на загрязненных территориях, где были сконцентрированы специалисты и диагностическое оборудование [5], причем особое внимание уделялось детям и подросткам [6]. Соответственно, зарегистрированная заболеваемость РЩЖ преимущественно возрастала в загрязненных областях среди лиц молодого возраста, что было еще раз продемонстрировано в недавнем исследовании [7]. Неудивительно, что значительный прирост заболеваемости РЩЖ совпал с широкомасштабными скрининговыми мероприя-

тиями в 1989–91 гг. [6] Считается [8], что основные доказательства причинно-следственной связи между радиацией и повышением заболеваемости РЩЖ после аварии на ЧАЭС представлены в эпидемиологических исследованиях, например [9, 10].

Ниже следует несколько замечаний относительно организации и проведения этих работ, послуживших предметом дискуссии [4, 8]. Например, исследование по методу «случай–контроль» [9] было основано на ретроспективных оценках индивидуальных доз путем опросов. Исследование не было слепым; отношение к опросам было неодинаковым у пациентов, перенесших операцию по поводу РЩЖ, и у здоровых лиц: в статье отмечен низкий уровень участия (low participation) контрольной группы [9], очевидно, в связи со слабой мотивацией. С другой стороны, пациенты после операции могли сознательно или подсознательно стремиться к завышению дозы. Оперированные больные, вероятно, лучше помнили обстоятельства, связанные с облучением (recall bias).

Все это ограничивало сравнимость опытной и контрольной групп. Еще одна деталь: назначение антиструмина (йодид калия) сопровождалось трехкратным снижением риска РЩЖ [9]. Сроки йодной профилактики в статье [9] четко не обозначены, в одном месте говорится о месяцах, в другом — о днях (эвакуированные дети) после аварии. С учетом периода полураспада йода-131 (около восьми дней), по поводу столь выраженного профилактического эффекта высказывались сомнения [11].

Схема исследования [10] включала, при наличии показаний, направление пациентов на обследование в центральные клиники Киева. Больные с относительно высокими оценочными значениями доз могли быть более заинтересованными в дальнейшем обследовании. Как известно, объем обследования нередко зависит от инициативы пациента. Большинство испытуемых (9878 из 13127) получили дозы облучения щитовидной железы менее 0,75 Гр, при которых возникновение радиогенного рака маловероятно. При использовании йода-131 с медицинскими целями даже в значительно более высоких дозах канцерогенный эффект не выявлялся [11–15]. Вместе с тем, расчет зависимости «доза—эффект» был основан на диапазоне доз до 6,5 Гр [10]. Среди 9878 испытуемых с оценочными значениями доз менее 0,75 Гр было выявлено 40 случаев РЩЖ (0,4 %), а среди 1613 лиц с дозами более 2 Гр — 17 случаев (1 %) [10]. Таким образом, выводы о зависимости «доза—эффект» были преимущественно основаны на малой части когорты с высокими оценочными значениями доз, где заинтересованность испытуемых в медицинских обследованиях должна была в среднем быть выше.

Эти соображения относятся также к аналогичной работе [16], где с помощью скрининга в когорте из 11970 человек было выявлено 87 случаев РЩЖ. В статье отмечается, что «все субъекты были подвергнуты скринингу по стандартному протоколу» [16]. Однако из текста следует, что 53 из 87 случаев РЩЖ были выявлены вне скрининга в результате самообращения больных, причем уровень дозы у них был значительно выше среднего. Сами авторы отмечают в дискуссии, что самообращение больных могло зависеть от дозы [16]. Все это должно было отрицательно сказаться на объективности исследований.

В работе [10] о самообращении ничего не говорится, однако, по аналогии с [16], оно могло также иметь место. Далее, кривая зависимости «доза—эффект» ($p < 0,001$) была наиболее крутой в области минимальных доз (график 2 в статье [16]) и становилась все более пологой по мере их увеличения. Кривая достигает плато, т.е. зависимость полностью исчезает на уровне доз около 3 Зв. О зависимости «доза—эффект» с подобной конфигурацией кривой сообщалось ранее [17], но уменьшение и исчезновение зависимости наблюдалось при дозах выше 10 Гр. Сниже-

ние прироста риска по мере увеличения дозы объясняют эффектом гибели клеток [11, 18]. Однако уменьшения зависимости «доза—эффект» не было отмечено, например, в клиническом исследовании [19] при дозах внешнего облучения до 10 Гр. В серии экспериментальных работ на крысах канцерогенный эффект от внешнего облучения щитовидной железы в дозе 11 Гр соответствовал таковому от введения йода-131 с суммарной активностью 1,1 ГБк. Доза внутреннего облучения щитовидной железы от введения такого количества йода-131 равняется примерно 100 Гр; таким образом, канцерогенный эффект йода-131 был во много раз меньше, чем внешнего облучения [20]. Канцерогенное действие имело место, несмотря на то, что при дозе 100 Гр можно ожидать выраженного эффекта гибели клеток [20].

С учетом этих сведений, концепция гибели клеток неприменима к дозам внутреннего облучения около 3 Зв от йода-131, когда опухолевое поле сохраняется, т.е. основная масса облученного фолликулярного эпителия остается жизнеспособной. Соответственно, наиболее вероятными причинами как зависимости «доза—эффект» в области минимальных доз, так и ее исчезновения в области более высоких доз [16], послужили не связанные с радиацией факторы. Интересно, что те же авторы [21] выявили среди лиц, подвергшихся облучению в детском или подростковом возрасте, зависимость «доза—эффект» также для фолликулярной аденомы щитовидной железы — доброкачественной опухоли, которая по патогенезу отличается от папиллярного рака.

Здесь следует отметить, что причина необычно высокой частоты папиллярного рака среди всех РЩЖ после аварии на ЧАЭС понятна патологоанатомам, знакомым с практикой тех лет: достоверная диагностика фолликулярного РЩЖ может потребовать изготовления большого числа гистологических срезов из области капсулы узла. Нужно количество препаратов изготовлялось не всегда: по техническим причинам, а также в связи с недостаточной осведомленностью о минимально инвазивном фолликулярном РЩЖ, не описанным в литературе на русском языке. Таким образом, если в отношении папиллярного РЩЖ имела место гипердиагностика [2–4], то фолликулярный РЩЖ, по-видимому, иногда оставался нераспознанным.

Вскоре после аварии на ЧАЭС было зарегистрировано большое число РЩЖ на поздней стадии, которые были интерпретированы как агрессивные радиогенные раки. Высокий процент далеко зашедших случаев отмечен в исследовании, проведенном сразу после аварии (1986–1991 гг.) [22]: инвазия за пределами железы в 60,5 %, метастазы в регионарные лимфатические узлы в 74 %, отдаленные метастазы в 7 % из 86 наблюдений детского РЩЖ у жителей радиационно-загрязненных областей Белоруссии. В другом ис-

Таблица 1

Рак щитовидной железы у детей и подростков на Украине согласно TNM-классификации; из таблиц 5 и 6 статьи [24]. Число больных (%)

TNM	1981–1985	1986–1990	1991–1995	1996–1996	Всего
T ₁ (дети)	—	—	4 (2, 7)	1 (1, 6)	5 (2, 0)
T ₂ (дети)	3 (100)	9 (31, 0)	49 (32, 4)	18 (28, 6)	79 (32, 4)
T ₃ (дети)	—	6 (20, 7)	27 (18, 2)	6 (9, 5)	39 (16, 0)
T ₄ (дети)	—	14 (48, 3)	69 (46, 3)	38 (60, 3)	121 (49, 6)
N ₂ (дети)	1 (33, 3)	9 (31, 0)	45 (30, 2)	22 (34, 9)	77 (31, 5)
T ₄ (подростки)	3 (42, 8)	5 (71, 4)	18 (66, 7)	10 (66, 6)	36 (65, 5)

следовании, охватывающем период 1991–92 гг. (84 ребенка из Белоруссии), сообщается: «Микроскопически эти опухоли обычно были агрессивными, часто с интрагландулярной диссеминацией (92 %), с инфильтрацией капсулы щитовидной железы и окружающих мягких тканей (89 %), с метастазами в шейные лимфатические узлы (88 %)» [23].

В работе [24] представлены данные о TNM-классификации РЩЖ у детей и подростков на Украине (табл. 1). Из таблицы видно, что стадия T₄ была диагностирована приблизительно в 50 % из 241 случая детского РЩЖ, развившегося после аварии на ЧАЭС. Еще более красноречивы цифры по подросткам: РЩЖ на стадии T₄ составил от 71,4 % (1986–1990 гг.) до 66,6 % (1996–1996 гг.) от общего числа 49 случаев, зарегистрированных после аварии (табл. 1). Высокий процент опухолей на стадии T₄ в ранние сроки после аварии может быть объяснен скрининг-эффектом [25] с выявлением запущенных случаев, этиологически не связанных с радиацией, которые были интерпретированы как радиогенный рак с коротким латентным периодом.

Согласно отчету НКДАР 2000, «агрессивность РЩЖ в зоне Чернобыля, часто с перигландулярным ростом и отдаленными метастазами, свидетельствует против того, что их обнаружение обусловлено только скринингом» [26]. Соответственно, есть и другие причины: появление запущенных случаев РЩЖ вскоре после аварии было обусловлено также тем, что необлученных пациентов иногда регистрировали как пострадавших от аварии [27]. Это означает, что некоторые предполагаемые маркеры радиогенного рака [28, 29] в среднем должны характеризовать более позднюю стадию опухолевой прогрессии. Например, «выраженный солидный компонент и более агрессивное течение, характеризующие опухоли с более коротким латентным периодом» [30], очевидно, в среднем представляют собой характеристики более старых раков. Именно поэтому «короткий ла-

тентный период ассоциирован с опухолевым фенотипом, который значительно менее дифференцирован структурно, сопровождается меньшим перифокальным фиброзом и значительно более выраженной инвазией по сравнению с опухолями с более продолжительным латентным периодом» [31]. Вероятно, перестройки протоонкогена *RET* (в особенности, *RET/PTC3*), которые предлагалось интерпретировать как возможные маркеры радиогенного рака [32], также связаны с опухолевой прогрессией или с возрастным патоморфозом папиллярного РЩЖ [33], а не с радиацией.

Подводя итог обзору литературы, следует отметить, что после аварии на ЧАЭС появилось большое число публикаций, в которых заболевания на загрязненных территориях или среди ликвидаторов а priori рассматривали как радиогенные [34–38]. Ранее мы критиковали подобные работы [39–41]. Недостоверность других можно предположить по аналогии, поскольку мотивации и подход к проблеме остались прежними: повышенный интерес к теме делал возможным защиту большого числа диссертаций, облегчал финансирование и международное научное сотрудничество. В настоящее время повышенный интерес к чернобыльской теме используется для организации экскурсий в зону отчуждения, рекламу которых можно найти в Интернете. Очевидно, что массовый скрининг в областях, где детский РЩЖ раньше диагностировали редко, при наличии в гистологических лабораториях устаревшего оборудования, в условиях повышенной онкологической настороженности и нехватки современной литературы неизбежно должен был привести к завышению заболеваемости.

В заключение несколько слов о линейной беспороговой концепции (ЛБК), которая послужила теоретической основой преувеличения последствий аварии на ЧАЭС [1]. Согласно ЛБК, прямая, отражающая линейную зависимость «доза–эффект», может быть продолжена в область минимальных доз (ссылки см. в [41]). В пользу ЛБК выдвигаются следующие аргументы: действие ионизирующего излучения имеет стохастический характер; чем больше частиц или фотонов с высокой энергией попадут в клеточное ядро, тем большим будет повреждение ДНК и, соответственно, риск малигнизации [42]. Однако повреждение и репарация ДНК — это процессы, находящиеся в динамическом равновесии. В ходе эволюции живые организмы адаптировались к естественному радиационному фону, как это имеет место в отношении ультрафиолетовых лучей, температуры, атмосферного давления и др., когда отклонение в большую или меньшую сторону неблагоприятно. Для ионизирующего излучения это подтверждается данными в пользу гормезиса [43–45], а также отсутствием сведений об учащении онкологических или других радиационно-обусловленных заболеваний в

местностях со значительным повышением естественного радиационного фона [1, 46]. Естественный отбор — медленный процесс; адаптация к меняющемуся фактору внешней среды должна отставать от изменений данного фактора. Поэтому сегодняшняя адаптация живых организмов к радиационному фону должна соответствовать некоему среднему уровню прошлых времен. Представляется вероятным, что за время существования жизни на Земле радиационный фон постепенно снижался в результате распада радионуклидов на земной поверхности и накопления в атмосфере кислорода с формированием озонового слоя [41]. Таким образом, живые организмы должны быть адаптированы к более высокому фоновому уровню радиации, чем тот, который существует сегодня.

Соответственно, зависимость «доза—эффект» при уровне радиоактивности, близком к естественному радиационному фону, должна исчезать или приобретать характер обратной зависимости вследствие гормезиса. График зависимости «доза—эффект», построенный на основании имеющихся экспериментальных данных, с прогибом кривой в диапазоне доз от 0,1 до 700 мГр ниже фоновому уровню риска возникновения злокачественной опухоли (как отражение гормезиса) представлен в обзоре [44]. Благоприятное действие облучения в малых дозах было показано среди жертв атомных бомбардировок в Японии [47], хотя, возможно, одной из причин этого послужило более высокое качество диагностики и лечения в данной группе населения. Часть исследований на эту тему была закрытой, не все опубликованные сведения представляются достоверными [40].

На основании литературных данных непросто дать ответ на вопрос, какая доза является «практическим порогом», когда канцерогенный эффект настолько маловероятен [48], что этой вероятностью по практическим соображениям можно пренебречь. В обзорах [49, 50] была приведена цифра 200 мЗв. Сообщалось также о более низких уровнях доз, обладающих канцерогенным эффектом; однако их обоснованность ставилась под сомнение [44, 51]. Отмечается, что с помощью эпидемиологических методов не удастся доказать канцерогенное действие облучения в дозах менее 100–200 мЗв [45], тогда как после облучения в однократной дозе до 100 мЗв должен преобладать эффект гормезиса [44, 52]. Не исключено, что «практические пороги» у человека выше 200 мЗв, поскольку эпидемиологические исследования стохастических эффектов малых доз могут сопровождаться завышением оценки риска [53, 54].

У мелких лабораторных животных канцерогенные дозы радиации часто находятся в диапазоне тысяч или нескольких сотен мЗв [44, 51, 55–57]. При этом нужно учитывать, что кратковременное облучение при данной дозе более эффективно, чем длитель-

ное облучение [57, 58], а инкорпорированный йод-131 обладает меньшим канцерогенным действием, чем внешнее облучение [20].

В связи с изложенным выше ЛБК неприменима к дозам радиации, близким к получаемым от естественного радиационного фона [39], что важно для реалистической оценки антропогенного повышения фона. Средние индивидуальные дозы, полученные различными категориями граждан в результате аварии на ЧАЭС, представлены в отчете НКДАР 2008 [59]. Сопоставление этих цифр с данными литературы о канцерогенном действии малых доз и гормезисе не дает оснований полностью отрицать возможность развития радиогенных РЩЖ в результате аварии на ЧАЭС. Однако с учетом приведенных в предыдущем письме [2] соображений их предполагаемое на сегодняшний день количество следует считать завышенным.

Учитывая ограниченность данных дозиметрии, дальнейшее исследование чернобыльского материала вряд ли добавит что-либо существенное по данному вопросу. Уточнить уровни минимальных доз, сопровождающихся тем или иным риском, можно с помощью широкомасштабных экспериментов на животных. Изучение действия различных вредных факторов, в особенности химических и радиационных, представляет собой актуальную задачу. Основным препятствием для объективной оценки действия таких факторов на сегодняшний день является недостаточная координация научных исследований, которые часто выполняются на ограниченном материале, иногда под влиянием коммерческих или иных посторонних интересов [60]. Анализируя литературу, бывает трудно определить, какие данные достоверны, а какие нет. Наверное, в будущем следует стремиться к созданию крупного международного исследовательского центра для изучения стохастических и иных вредных эффектов на больших популяциях животных.

В заключение необходимо отметить, что преувеличение медицинских последствий аварии на ЧАЭС может привести к неверным представлениям о канцерогенном действии некоторых радионуклидов, прежде всего, йода-131.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jaworowski Z. Observations on the Chernobyl Disaster and LNT. // Dose-Response, 2010, 8, P. 148–171.
2. Яргин С.В. О завышенной оценке заболеваемости раком щитовидной железы среди лиц, подвергшихся в детском возрасте радиоактивному облучению при аварии на ЧАЭС. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, 55, № 2, С. 65–69.
3. Jargin S.V. Thyroid carcinoma in children and adolescents resulting from the Chernobyl accident: possible causes of the incidence increase overestimation. // Cesk. Patol., 2009, 45, No. 2, P. 50–52.

4. Jargin S.V. Thyroid cancer after Chernobyl: obfuscated truth. // Dose–Response, 2011, DOI: 10.2203/dose-response.11-001. Jargin.
5. Repacholi M.N., Takamura N., Souchkevitch G.N. The World Health Organization and Sasakawa Memorial Health Foundation join project: medical relief for children affected by the Chernobyl accident through the development and implementation of health telematics. // In: «Chernobyl: Message for the 21st Century». Ed. by S. Yamashita, Y. Shibata, M. Hoshi, K. Fujimura — Proc. of the Sixth Chernobyl Sasakawa Med. Cooperation Symp.— Moscow, Russia, 30–31 May, 2001. // Int. Congr. Ser., 2002, **1234**, P. 135–140.
6. Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. — М.: Медицина, 2006.
7. Fuzik M., Pryszazhnyuk A., Shibata Y. et al. Thyroid cancer incidence in Ukraine: trends with reference to the Chernobyl accident. // Radiat. Environ. Biophys., 2011, **50**, No. 1, P. 47–55.
8. Ron E. Response to Jargin. // Health Phys., 2009, **96**, P. 186–187.
9. Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. // J. Natl. Cancer Inst., 2005, **97**, No. 10, P. 724–732.
10. Tronko M.D., Howe G.R., Bogdanova T.I. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. // J. Natl. Cancer Inst., 2006, **98**, No. 13, P. 897–903.
11. Boice J.D. Jr. Radiation-induced thyroid cancer — what's new? // J. Natl. Cancer Inst., 2005, **97**, No. 10, P. 703–705.
12. Holm L.-E. Thyroid cancer after exposure to radioactive ¹³¹I. // Acta Oncol., 2006, **45**, 1037–1040.
13. Dickman P.W., Holm L.-E., Lundell G. et al. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: a population-based cohort study in Sweden. // Int. J. Cancer, 2003, **106**, No. 4, P. 580–587.
14. Hahn K., Schnell-Inderst P., Grosche B., Holm L.-E. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. // Radiat. Res., 2001, **156**, No. 1, P. 61–70.
15. DeGroot L.J. Effects of irradiation on the thyroid gland. // Endocrin. Metab. Clin. North. Amer., 1993, **22**, No. 3, P. 607–615.
16. Zablotska L.B., Ron E., Rozhko A.V. et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. // Brit. J. Cancer, 2011, **104**, No. 1, P. 181–187.
17. Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of even studies. // Radiat. Res., 1995, **141**, No. 3, P. 259–277.
18. UNSCEAR. Report to the General Assembly. Effects of Ionizing Radiation. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations, 2006.
19. Shore R.E., Woodard E., Hildreth N. et al. Thyroid tumors following thymus irradiation. // J. Natl. Cancer Inst., 1985, **74**, No. 6, P. 1177–1184.
20. UNSCEAR. Report to the General Assembly. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex F: Influence of dose and dose rate on stochastic effects of radiation. United Nations, 1993.
21. Zablotska L.B., Bogdanova T.I., Ron E. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose–response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998–2000). // Amer. J. Epidemiol., 2008, **167**, No. 3, P. 305–312.
22. Furmanchuk A.W., Averkin J.I., Egloff B. et al. Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 ('post-Chernobyl') and 1991. // Histopathology, 1992, **21**, P. 401–408.
23. Nikiforov Y., Gnepp D.R. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991–1992) from the Republic of Belarus. // Cancer, 1994, **74**, P. 748–766.
24. Tronko M.D., Bogdanova T.I., Komissarenko I.V. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. // Cancer, 1999, **86**, P. 149–156.
25. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максюттов М.А. и соавт. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: проблема рака щитовидной железы. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011; **56**, № 2, 17–29.
26. UNSCEAR. Report to the General Assembly. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex J: Exposures and effects of the Chernobyl accident. United Nations, 2000.
27. Bay I.A., Oughton D.H. Social and economic effects. // In: «Chernobyl — Catastrophe and Consequences». Ed. by J. Smith, N.A. Beresford — Chichester: Springer, 2005, P. 239–266.
28. Akulevich N.M., Saenko V.A., Rogounovitch T.I. et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. // Endocrin. Relat. Cancer, 2009, **16**, P. 491–503.
29. Boltze C., Riecke A., Ruf C.G. et al. Sporadic and radiation-associated papillary thyroid cancers can be distinguished using routine immunohistochemistry. // Oncol. Rep., 2009, **22**, P. 459–467.
30. Bogdanova T.I., Zurnadzhy L.Y., Greenebaum E. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: pathology analysis of thyroid cancer cases in Ukraine detected during the first screening (1998–2000). // Cancer, 2006, **107**, P. 2559–2566.
31. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. // Brit. J. Cancer, 2004, **90**, P. 2219–2224.

32. Nikiforov Y.E. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl. // *Endocr. Pathol.*, 2006, **17**, P. 307–317.
33. Trovisco V., Soares P., Preto A. et al. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations. // *Arq. Bras. Endocrin. Metabol.*, 2007, **51**, P. 643–653.
34. Chuchalin A.G., Maracheva A.V., Grobova O.M. et al. Lungs exposed to nuclear catastrophe: one-year therapeutic program in Chernobyl liquidators group. // *Swiss Med. Weekly*, 1997, **127**, P. 165–169.
35. Degtiarova L.V. A possibility of gastric cancer and MALT-lymphomas appearance in persons affected because of Chernobyl accident. XXIII International Congress of the International Academy of Pathology and 14th World Congress of Academic and Environmental Pathology. 15–20 October 2000, Nagoya, Japan. // *Pathol. Int.*, 2000, **50**, Suppl., Abstract P-19-31.
36. Derizhanova I.S. The pulmonary-renal syndrome among Chernobyl nuclear accident liquidators. XXIII International Congress of the International Academy of Pathology and 14th World Congress of Academic and Environmental Pathology. 15–20 October 2000, Nagoya, Japan. // *Pathol. Int.*, 2000, **50**, Suppl., Abstract P-19-34.
37. Коган Е.А., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. и соавт. Морфологические и молекулярно-генетические особенности рака легкого, развившегося у лиц, работавших на радиационных производствах и проживавших на загрязненных после аварии на Чернобыльской АЭС территориях России. // *Арх. патол.*, 1999, **61** № 1, С. 22–26.
38. Лысенко А.И., Кирпатовский И.Д., Писаренко С.С. Морфологические изменения половых желез мужского населения в зонах радиационного загрязнения Калужской области. // *Арх. патол.*, 2000, **62**, № 4, С. 27–31.
39. Яргин С.В. Преувеличенная оценка медицинских последствий повышения радиационного фона. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2008, **53**, № 3, С. 17–22.
40. Jargin S.V. Overestimation of Chernobyl consequences: poorly substantiated information published. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2010, **49**, No. 4, P. 743–745.
41. Jargin S.V. Overestimation of Chernobyl consequences: biophysical aspects. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2009, **48**, No. 3, P. 341–344.
42. Brenner D.J., Doll R., Goodhead D.T. et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, **100**, P. 13761–13766.
43. Jaworowski Z. Radiation hormesis – a remedy for fear. // *Hum. Exp. Toxicol.*, 2010, **29**, P. 263–270.
44. Mitchel R.E. The dose window for radiation-induced protective adaptive responses. // *Dose – Response*, 2009, **8**, P. 192–208.
45. Johansson L. Hormesis, an update of the present position. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2003, **30**, P. 921–933.
46. НКДАР. Доклад Научного комитета ООН по действию атомной радиации. Краткое изложение проблемы воздействия радиации в малых дозах на состояние здоровья. ООН, 2010.
47. Luckey T.D. Atomic bomb health benefits. // *Dose – Response*, 2008, **6**, P. 369–382.
48. Schneiderman M.A., Brown C.C. Estimating cancer risks to a population. // *Environ. Health Perspect.*, 1978, **22**, P. 115–123.
49. González A.J. Radiation safety standards and their application: international policies and current issues. // *Health Phys.*, 2004, **87**, P. 258–272.
50. Heidenreich W.F., Paretzke H.G., Jacob P. No evidence for increased tumor rates below 200 mSv in the atomic bomb survivors data. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 1997, **36**, P. 205–207.
51. UNSCEAR. Report to the General Assembly. Vol. II. Sources and effects of Ionizing radiation. Annex G: Biological effects at low radiation doses. United Nations, 2000.
52. Vaiserman A.M. Radiation hormesis: historical perspective and implications for low-dose cancer risk assessment. // *Dose – Response*, 2010, **8**, 172–191.
53. UNSCEAR. Report to the General Assembly. Vol. I. Effects of ionizing radiation. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations, 2006.
54. Watanabe T., Miyao M., Honda R., Yamada Y. Hiroshima survivors exposed to very low doses of A-bomb primary radiation showed a high risk for cancers. // *Environ. Health Prev. Med.*, 2008, **13**, P. 264–270.
55. UNSCEAR. Report to the General Assembly. Genetic and somatic effects of ionizing radiation. Annex B. Dose–response relationships for radiation-induced cancer. United Nations, 1986.
56. Москалев Ю.И. Биологические эффекты малых доз радиации. — М.: Инст. биофизики МЗ СССР, 1983.
57. Лягинская А.М., Маханькова Н.Г., Терещенко Н.Я. Влияние ионизирующего излучения на щитовидную железу. // В кн.: «Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм». — М.: Инст. биофизики МЗ СССР, 1989, С. 119–139.
58. Mitchel R.E. Cancer and low dose responses *in vivo*: implications for radiation protection. // *Dose – Response*, 2007, **5**, P. 284–291.
59. UNSCEAR. Report to the General Assembly. Vol. II. Effects of ionizing radiation. Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. United Nations, 2008.
60. Яргин С.В. Испытания атерогенности лекарственных препаратов и пищевых добавок на культуре клеток: оценка достоверности результатов. // *Кардиология*, 2009, **49**, № 5, С. 75–76.

Поступила 11.03.2011

Принята к публикации: 14.06.2011

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ» 25–27 АПРЕЛЯ 2012 г.

Санкт-Петербург, гостиница «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы д. 1, ст.м. «Московская»)

Организаторы конференции

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Медицинская академия последипломного образования
- Российское общество торакальных радиологов
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- МОО «Человек и его здоровье»

при участии

- European Society of Thoracic Imaging (ESTI)

Организационный комитет конференции

Председатель: проф. Тюрин И.Е.

Сопредседатели: член-корр. РАМН проф. Долгушин Б.И.
проф. Сеницын В.Е.
проф. Черемисин В.М.

Основные направления

- Современные технологии визуализации в торакальной радиологии
- Визуализация в торакальной онкологии и онкогематологии
- Визуализация в пульмонологии
- Торакальная радиология во фтизиатрии
- Визуализация в торакальной хирургии
- Торакальная радиология в педиатрии
- Визуализация торакальной и сочетанной травмы
- Кардиоваскулярная радиология
- Интервенционные процедуры в торакальной радиологии

Предварительная программа конференции включает 4 пленарных заседания, 5 научных сессий, 10 школ для врачей, в том числе:

Современные технологии в торакальной радиологии:

Цифровая рентгенография
МСКТ и ПЭТ/КТ
МРТ и МРТ/ПЭТ
ОФЭКТ, ПЭТ

Легочные инфекции:

Внебольничные пневмонии
Госпитальные пневмонии
Пневмонии при иммунодефиците
Инфекционные деструкции и эмпиема плевры

Туберкулез органов дыхания:

Скрининг, технологии и организация флюорографии
Первичный и вторичный туберкулез
Трудности и ошибки диагностики
Туберкулез и СПИД

Торакальная онкология — диагностика и лечение:

Рак легкого — скрининг
Рак легкого — диагностика и оценка распространенности
Опухоли и кисты средостения
Лимфомы — диагностика, стадирование, осложнения

Интерстициальные заболевания легких — болезни:

Интерстициальные пневмонии
Саркоидоз
Редкие интерстициальные болезни
Изменения в легких при системных заболеваниях

Кардиоваскулярная радиология:

ТЭЛА острая и хроническая
Заболевания миокарда / перикарда
Патология аорты и ее ветвей
Интервенционные процедуры при патологии грудной полости

Научные сессии для молодых ученых

Формы участия

Публикация тезисов

Срок подачи тезисов докладов — до 15.01. 2012 г.

Стендовые доклады

Срок подачи заявок для стендовых докладов — до 01.02. 2012 г.

Устный доклад на научной сессии

Продолжительность доклада 8 минут + 2 мин. обсуждение и вопросы.

Доклад на пленарном заседании

Продолжительность доклада 25 минут + 5 мин. обсуждение и вопросы.

Лекция в программе школы для врачей

Продолжительность лекции 25 минут + 5 мин. обсуждение и вопросы.

Все демонстрационные материалы для устных докладов необходимо подготовить в формате Power Point для показа с использованием мультимедийной установки. Уведомление о включении устного сообщения в работу конференции оргкомитет вышлет Вам в период с 10 по 25 марта 2012 г.

Требования к оформлению тезисов

- Объем — до 2 страниц
- Поля: верхнее и нижнее — 3 см, левое и правое — 2 см
- Тезисы принимаются только в электронном виде в текстовом редакторе Word (версия Word 97 и выше). Каждые тезисы отправляются отдельным вложенным файлом по электронной почте.
- Тезисы начинаются с названия заглавными буквами жирным шрифтом, Times New Roman, № 14
- На следующих строках указываются фамилия и инициалы авторов, должность, ученая степень, звание, место работы.
- Авторский коллектив — буквы прописные, название учреждения — прописные
- Для текста тезисов: шрифт — Times New Roman, № 12, интервал — 1,5
- На последней странице указываются полные контактные данные одного из авторов, ответственного за публикацию:
- ФИО, ученое звание и ученая степень, должность и место работы, полный почтовый адрес с индексом, адрес электронной почты, номера контактных телефонов и факса.
- Если авторы хотели бы представить доклад, то это указывается на той же странице.

Обращаем Ваше внимание на то, что таблицы, формулы и графические рисунки к публикации не принимаются.

Тезисы Вы можете представить по электронной почте: ph@peterlink.ru вложенным файлом Документ Word с пометкой «Торакальная радиология»

*После отправки тезисов обязательно убедитесь в подтверждении получения Вашего сообщения оргкомитетом конференции
тел/факсы: 7-812-542 35 91, 7-812-542 72 91, 7-812-380 31 55*