

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

2012

Том 57

№ 1

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 бюджетное 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: (499) 324-16-70

Address of Editorial Board:

24, Kashirskoye sh., 115478 Moscow, Russia

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

Tel./fax: +7 (499) 324-16-70

E-mail: medradiol@fromru.com

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

Правила для авторов: Instructions for authors:

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

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2012

- РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ 5 **Проблемы ускорения выведения радиоактивных веществ из организма**
В.С. Калистратова, Е.С. Жорова, И.К. Беляев, П.Г. Нисимов, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко
- РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА 17 **Риск заболеваемости и смертности от cerebrovasкулярных заболеваний в когорте работников первого в России предприятия атомной промышленности**
Т.В. Азизова, М.Б. Мосеева, Е.С. Григорьева, К.Р. Мьюирхед, М.В. Сумина, Ж.А. Охэген, У. Занг, Р. Дж. Э. Хейлок, Н. Хантер
- 30 **Динамика уровня лейкоцитов и лейкограмма после однократного облучения человека в дозах менее 1 Гр**
Л.А. Суворова, В.Ю. Нугис
- ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ 39 **Профилактика и лечение ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки препаратами «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» у больных со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны**
Л.З. Вельшер, А.В. Бойко, Н.П. Шипилина, А.В. Нечеснюк, С.Э. Цалко, А.Ю. Коробкова
- ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА 46 **Сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl-хлоридом и ^{99m}Tc-технетрилом в индикации и дифференцировании воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата**
В.Д. Завадовская, А.П. Куражов, О.Ю. Килина, М.А. Зоркальцев, Е.Л. Чойнзонов, В.И. Чернов, Е.М. Слонимская, А.В. Богоутдинова, И.И. Анисеня, А.А. Тицкая, Р.В. Зельчан, И.Г. Фролова, Л.С. Сапунова
- ОБЗОР 58 **Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение 1. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты**
А.Н. Котеров, А.П. Бирюков
- РЕЦЕНЗИЯ 80 **Рецензия на книгу «Авария на Чернобыльской атомной электростанции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача» под общей редакцией чл.-корр. РАМН А.К. Гуськовой (М., 2011 г.)**
Л.А. Ильин
- ЮБИЛЕЙ 82 **К 70-летию со дня рождения В.Д. Ревы**
- 83 **К 60-летию со дня рождения Б.И. Долгушина**

CONTENTS № 1 – 2012

RADIATION SAFETY	5	Problems of Acceleration for Radionuclide Decorporation <i>V.S. Kalistratova, E.S. Zhorova, I.K. Belyaev, P.G. Nisimov, I.M. Parfenova, G.S. Tischenko</i>
RADIATION MEDICINE	17	Incidence and Mortality risks from Cerebrovascular Diseases in the Cohort of Workers of the First Russian Nuclear Facility <i>T.V. Azizova, M.B. Moseeva, E.S. Grigoryeva, C.R. Muirhead, M.V. Sumina, J.A. O'Hagan, W. Zang, R.G.E. Haylock, N. Hunter</i>
	30	Dynamics of Leucocytes and Leucogram after a Single Human Exposure to Doses below 1 Gy <i>L.A. Suvorova, V.Yu. Nugis</i>
RADIATION THERAPY	39	Prevention and Treatment of Acute Radiation Toxicity of Oral Cavity and Pharynx by «Koleteks-gel-DNK» and «Koleteks-gel- DNK-L» Drugs in Oropharyngeal Cancer Patients <i>L.Z. Velsher, A.V. Boyko, N.P. Shipilina, A.V. Nechesnyuk, S.E. Tsalko, A.Yu. Korobkova</i>
NUCLEAR MEDICINE	46	¹⁹⁹Tl-chloride-scintigraphy and ^{99m}Tc-MIBI-scintigraphy in Detections and Differential Diagnostics Neoplastic and Inflammatory Processes of Musculoskeletal System <i>V.D. Zavadovskaya, A.P. Kourazhov, O.Yu. Kilina, M.A. Zorkaltsev, E.L. Choyznzonov, V.I. Chernov, E.M. Slonimskaya, A.V. Bogoutdinova, I.I. Anisenya, A.A. Titskaya, R.V. Zelchan, I.G. Frolova, L.S. Sapunova</i>
REVIEW	58	The Offspring of Liquidators of Chernobyl Atomic Power Station Accident. I. The Estimation of the Basic Opportunity to Register of Radiation Effects <i>A.N. Koterov, A.P. Biryukov</i>
CHRONICLE	80	Book review: “Accident at Chernobyl Nuclear Power Plant (1986- 2011): health effects and physician thinking” Edited by: <i>Angelina K. Guskova</i> (Moscow, 2011). <i>L.A. Ilyin</i>
JUBILEE	82	On 70th birth anniversary of V.D. Reva
	83	On 60th birth anniversary of B.I. Dolgushin

**В.С. Калистратова, Е.С. Жорова, И.К. Беляев, П.Г. Нисимов,
И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко**

**ПРОБЛЕМЫ УСКОРЕНИЯ ВЫВЕДЕНИЯ РАДИОАКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА**

**V.S. Kalistratova, E.S. Zhorova, I.K. Belyaev, P.G. Nisimov, I.M. Parfenova,
G.S. Tischenko**

Problems of Acceleration for Radionuclide Decorporation

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ современного состояния проблем ускорения выведения радиоактивных веществ из организма, профилактики и терапии поражений радионуклидами. Систематизация собственных и литературных данных.

Материал и методы: Проанализированы литературные данные и материалы собственных экспериментов на белых нелинейных крысах и мышах-самцах линии ВАС₅₇В1 (F₁) по ускорению выведения радиоактивных веществ из организма.

Результаты: Сформулированы основные задачи научных исследований в области ускорения выведения радиоактивных веществ из организма животных и человека. Приведены новые экспериментальные данные о применении препаратов, декорпорирующих радионуклиды.

Выводы: Ряд радиозащитных препаратов, обладающих высокими декорпорирующими свойствами, в настоящее время не производится (альгисорб, цинкацин и др.), новые препараты не разрабатываются.

Увеличение эффективности имеющихся средств выведения радионуклидов, как показано в экспериментах на белых крысах, возможно путем оптимизации схем их применения:

- сочетания разных препаратов и способов их введения;
- расширения сферы применения уже известных препаратов;
- использования средств, ускоряющих резорбцию радиозащитных препаратов.

Оценка совместного действия радиопротекторов и средств, ускоряющих выведение радионуклидов, при комбинированном радиационном воздействии показала, что радиопротекторы оказывают положительное влияние на кинетику обмена радионуклидов.

Ключевые слова: *ионизирующее излучение, профилактика, терапия, радионуклиды, инкорпорация*

ABSTRACT

Purpose: Analysis of current state of the issue of accelerated excretion of radioactive substances from the body, prophylaxis and treatment of injuries resulted from radionuclide incorporation applying the systematization of original and literature data.

Material and methods: The analysis of accelerated excretion of radioactive substances from the body was conducted basing on the published data and materials of original experiments in nonlinear white rats and male mice lines of ВАС₅₇В1 (F₁).

Results: The main tasks of scientific research of accelerated excretion of radioactive substances from the body of animals and humans were formulated. New experimental data were obtained on the application of radionuclide decorporation drugs.

Conclusions: The main objectives of accelerated excretion of radioactive substances from the body, treatment and prevention of radionuclide induced damage are:

- synthesis of the new antidotes;
- study of decorporation capability in clinical practice;
- increasing the efficiency of administered drugs for decorporation of radionuclides through the optimization of schemes and methods of excretion and drug combinations;
- studying the compatibility of drugs of different directions and mechanisms of action in case of the combined effect of the external and internal sources of radiation;
- finding ways of excretion of radionuclides incorporated in critical organs.

Key words: *ionizing radiation, prophylaxis, treatment, radionuclides, incorporation*

Введение

Актуальность проблемы защиты населения и персонала ядерных объектов от воздействия радиоактивных веществ обусловлена чередой радиационных аварий [1, 2] и возникшей в последние годы угрозой ядерного терроризма [3]. Интервалы между авариями составляют от одного года до семи лет, начиная с первой радиационной аварии в США в

1940 году до последней в Японии в марте 2011 года. Больше количество аварий приходится на СССР (6) и США (5). Остальные произошли в Японии, Канаде, Франции, Великобритании, Швейцарии [1, 2].

Помимо крупных радиационных аварий, наземных и подводных взрывов ядерных устройств, сопровождающихся выбросом радионуклидов в атмосферу, поступление радионуклидов в организм человека может быть связано с диагностическим и терапевтиче-

ским использованием радиоактивных соединений. Оно может быть обусловлено проживанием на территориях, загрязненных выбросами предприятий ядерно-топливного комплекса, нарушением правил работы с открытыми радиоактивными веществами.

Из числа нуклидов ядерного топлива, ядерных осколков и их дочерних продуктов распада, попадающих в окружающую среду вследствие радиационных аварий на атомных электростанциях и других нештатных ситуаций, наибольшую значимость по своим радиотоксическим свойствам представляют радионуклиды йода, цезия, стронция и плутония [4–8].

В настоящее время радиационная медицина располагает арсеналом лекарственных препаратов, методов и средств для профилактики и терапии поражений радиоактивными веществами. Принципиально решены основные проблемы дезактивации неповрежденных кожных покровов при загрязнении широким спектром радионуклидов, в том числе находящихся в органических растворителях [9]. Рекомендована тактика на случай комбинированных поражений (радионуклид + травматические повреждения кожных покровов) [10, 11].

Для основных дозообразующих радионуклидов (йода, цезия, стронция, трансураниевых элементов) существуют препараты-антидоты. Их эффективность при неотложном применении может достигать 90–95 %. Однако они имеют ряд ограничений: побочные эффекты (табл. 1), противопоказания для длительного применения, отсутствие аналогов (ферроцин). Ряд радиозащитных препаратов, обладающих высокими декорпорирующими свойствами, в настоящее время не производится (альгисорб, цинкацин и др.), новые препараты не разрабатываются.

Л.А. Ильин приводит классификацию принципов и перечень различных медицинских вмешательств, осуществляемых в целях модификации обмена радионуклидов на различных этапах метаболизма (табл. 2) [12, 13]. Уменьшение поглощенных доз облучения органов, тканей и организма в целом достигается средствами, связывающими и удаляющими радионуклиды из мест их депонирования, а также назначением фармакологических препаратов, стимулирующих их выведение из организма. Результативность декорпорации радионуклидов в значительной мере зависит от их исходного физического состояния

Таблица 1

Деконтаминационная эффективность и безопасность лекарственных средств при их неотложном применении

Препарат	Радионуклиды	Эффективность, %	Возможные побочные эффекты
Пентацин	^{239}Pu , ^{241}Am и др. ТУЭ, Y, Ce	до 86 (скелет) до 98 (печень)	Кратковременное повышение температуры и АД, головная боль, головокружение, рефлекторный кашель при ингаляции, боль в конечностях и в области грудной клетки, нарушение коронарного кровообращения и функции почек, изменение электролитного баланса, тошнота и рвота
Цинкацин		до 46 (скелет) до 90 (печень)	Гипертермия, головная боль, повышение АД; рефлекторный кашель при ингаляционном введении
Унитиол, оксатиол	^{210}Po	до 70	Тошнота, рвота, запоры или диарея
Ферроцин	^{137}Cs , ^{86}Rb	до 95	Аллергические реакции, диарея
Альгисорб	$^{89,90}\text{Sr}$	до 90	Тошнота, рвота, запоры или диарея
	^{239}Pu , ^{241}Am	до 80	
Полисурьмин	$^{89,90}\text{Sr}$	до 95	Аллергические реакции
Вокацит	$^{89,90}\text{Sr}$, Ba, Ra, Zr, Ze, ПЯД	до 83 (скелет) до 18 (печень)	Диспепсия
Алсобар	$^{89,90}\text{Sr}$	до 77	Тяжелый и длительный запор, спазмы кишечника, диарея. Анафилактические реакции – свистящее и/или затрудненное дыхание, стесненность в грудной клетке, боль в области желудка и нижней части живота, вздутие живота
Йодид калия	Радиоактивные изотопы йода	до 99	Гиперфункция щитовидной железы с явлениями тиреотоксикоза, йодизм (насморк, крапивница, отек Квинке), реакции со стороны ЖКТ, головная боль, одышка, аллергические реакции
Тримефацин	U, Be, Ce, Y, Zr, Nb	до 95 (скелет) до 97 (почки)	Аллергические реакции

Примечание:

ТУЭ – трансураниевые элементы
ПЯД – продукты ядерного деления
АД – артериальное давление
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Таблица 2

Классификация принципов и способов каузальной защиты

Этап метаболизма		Принцип воздействия на обмен радиоактивных веществ	Способ или метод защиты, препарат
Кожные покровы	Неповрежденные	Очистка (дезактивация)	Механический, физический, комбинированный. Дезактивирующие средства
	Травмированные (раны, ссадины, ожоги)	Предотвращение всасывания в кровь. Удаление из области травмы	Неспецифическая и специфическая сорбция РВ в месте аппликации. Промывание пораженного участка, иссечение тканей
Верхние дыхательные пути		Предотвращение резорбции и удаление РВ (в том числе из ЖКТ)	Сосудосуживающие препараты, вещества, усиливающие секреторные процессы, отхаркивающие. Промывание видимых слизистых, верхних дыхательных путей и крупных бронхов. Сорбенты и промывание желудка
Желудочно-кишечный тракт		Предотвращение всасывания, удаление из верхних отделов ЖКТ, ускорение выведения из кишечника	Сорбенты и другие вещества, образующие труднорастворимые соединения с РВ. Применение рвотных средств, промывание желудка. Слабительные клизмы
Кровь, лимфа, ткани, органы		Связывание РВ в прочные растворимые и легко элиминируемые из организма соединения, декорпорация, стимуляция экскреции через органы дыхания	Комплексообразующие агенты, растворимые ионные соединения, изотопное разбавление, конкуренция биоэлементов и элементов антагонистов, воздействие на обмен РВ через физиологические механизмы с помощью фармакологических препаратов и биологически активных соединений

Примечание: РВ – радиоактивные вещества

и химических свойств, пути поступления, тропности к органам [13–15]. Наиболее предпочтительными механизмами, на основе которых разрабатываются и создаются лекарственные препараты и средства каузальной терапии, являются адсорбция, ионный обмен, комплексообразование и изотопное разбавление [12, 13].

Обмен радиоактивных изотопов химических элементов в организме определяется химической индивидуальностью стабильного аналога и радиохимическими свойствами излучателя. Очевидна необходимость дифференцированного подхода к поиску средств модификации обмена в организме радионуклидов конкретных элементов или групп элементов периодической системы Д.И. Менделеева и невозможность создания монопрепарата, обладающего поливалентным действием по отношению к любым радиоактивным веществам [12].

В каузальной защите выделяются два направления исследований. Первое (прямое) предусматривает избирательное связывание радиоактивных веществ в системах транспорта или в тканях соответствующими препаратами в растворимые недиссоциируемые соединения, в которых радионуклиды лишаются своей химической индивидуальности и метаболической активности. Образованные соединения элиминируются из организма в основном через почки. В основе действия подобного рода соединений лежит механизм комплексообразования.

Второе (косвенное) направлено на изменение параметров метаболизма радиоактивных изотопов в организме путем воздействия на различные физиологические и биохимические механизмы для снижения

уровней инкорпорации и стимуляции выведения радионуклидов из организма. Экспериментальные работы этого направления включают:

- использование эффекта так называемого изотопного разбавления (замещения), суть которого сводится к модифицирующему влиянию на обмен радионуклидов их стабильных аналогов, вводимых в организм;

- создание конкурентных отношений в метаболизме некоторых радионуклидов, применение их химических аналогов (например, Са и Sr*; К и Cs*) или физиологических антагонистов;

- использование веществ или создание условий, способствующих образованию эндогенных биокомплексообразователей, а также соединений, снижающих мембранную проницаемость, стимулирующих фагоцитоз, повышающих индукцию некоторых гормонов или усиливающих процессы потоотделения, желчеотделения, диуреза и т. п. [12].

Наиболее важные и практически значимые результаты косвенного направления исследований получены в области предотвращения инкорпорации радиоактивного йода в организм с помощью эффекта изотопного разбавления.

Для снижения инкорпорации радиоактивного йода, поступившего в организм, используется стабильный йод. При профилактическом применении KI снижает накопление радиоактивного йода в щитовидной железе на 92–97 %. В основе защитного (профилактического) действия стабильного йода лежит фармакологический эффект, проявляющийся в способности больших концентраций стабильного йода в крови подавлять функцию щитовидной желе-

зы, снижать синтез тиреоидных гормонов и интенсивность перехода ионов йода в органическую форму [14, 16]. Дефицит тиреоидных гормонов, обусловленный снижением или выключением функции щитовидной железы, проявляется в виде реакции как со стороны организма в целом, так и со стороны отдельных органов и систем (сердца, почек, легких) [17].

Однако назначение стабильного йода в целях выведения радионуклида уже после поступления радиоактивного йода в щитовидную железу малоэффективно. Через 4–8 часов после однократного поступления ^{131}I в организм защитного эффекта практически не наблюдается [14]. В чрезвычайных ситуациях, в случае отсутствия таблеток йодида калия, рекомендованы для перорального и кожного применения другие йодсодержащие препараты: раствор Люголя и настойка йода. Но длительное их применение может привести к катаральным изменениям пищевода и желудка, а также к аллергическим реакциям [17, 18].

Последние методические рекомендации (2010 г.) по йодной профилактике содержат основные принципы организации и проведения защитных мероприятий с учетом возрастных особенностей и функционального состояния щитовидной железы [19].

Проблема декорпорации уже поступившего в щитовидную железу ^{131}I , защиты щитовидной железы и организма при пролонгированном поступлении ^{131}I и некаузальной профилактики отдаленных радиационных последствий его инкорпорации остается нерешенной.

В выведении из организма ^{210}Po , одного из важных в радиотоксикологическом отношении радиоэлементов, а также некоторых тяжелых металлов (свинца, ртути) эффективны оксатиол и унитиол. Однако применение этих препаратов сопровождается увеличением накопления ^{210}Po в легких и особенно в почках (в 3,5–8 раз выше по сравнению с контролем), обусловленного частичным распадом резорбированного комплекса в этих органах [13, 20].

Проблема декорпорации полония не решена, поскольку соединение, которое образует недиссоциируемый в организме комплекс с ^{210}Po , не найдено.

Наряду с созданием и поиском новых, более эффективных препаратов для ускорения выведения радиоактивных веществ из организма [21–23], обладающих минимумом побочных эффектов, актуальна задача повышения эффективности ранее апробированных средств, которые препятствуют поступлению радионуклидов внутрь организма и ускоряют их выведение путем:

- совершенствования формы препаратов, применяемых для декорпорации радионуклидов;
- оптимизации схем применения за счет изменения способа введения препаратов и сочетания путей введения;

- увеличения эффективности комплексотерапии путем сочетания декорпорационных средств и способов введения;
- расширения области применения средств, декорпорационных радионуклидов, и некоторых препаратов клинической практики;
- применения средств, усиливающих резорбцию декорпорационных препаратов;
- совместного применения препаратов разного механизма действия при комбинированном (внешнем и внутреннем) радиационном воздействии.

Актуальна также проблема изучения эффективности совместного применения препаратов, применяемых для защиты организма от поражения радиоактивными веществами при комбинированном внешнем и внутреннем радиационном воздействии.

Совершенствование формы препаратов, применяемых для декорпорации радионуклидов. После инкорпорации радионуклидов во внутриклеточное пространство органов и тканей их доступность для средств терапии существенно уменьшается. Одним из возможных путей повышения эффективности комплексообразующих соединений, особенно в условиях отсроченного назначения после инкорпорации радионуклидов, является создание условий для доставки указанных лигандов внутрь клетки. Одной из таких попыток было инкапсулирование комплексонов в липосомы [24–27].

А.А. Смирновым разработан метод получения липосом с комплексонами, представляющий собой комбинацию приготовления мультиламеллярных липосом и процедуры обращения фаз [28]. Размер везикул варьирует от 0,2 до 1,5 мкм. Интегративная целостность липосом сохраняется в течение 2–3 часов контакта с кровью.

Изучен метаболизм липосомального ^{14}C -пентацина в органах и клетках печени, уточнены данные о фармакокинетике свободного ^{14}C -пентацина. Через 0,5–1 час после внутривенного введения ^{14}C -пентацина в липосомах его концентрация в печени и селезенке на 2–3 порядка, а в бедренной кости и легких — в 7–20 раз выше, чем после введения свободного пентацина.

Установлено, что липосомальный пентацин удаляет из организма в 1,5–4 раза больше ^{239}Pu , чем свободный пентацин. Цитратные комплексы мономерного, полимерного или коллоидная гидроксид полимерного ^{239}Pu (IV), содержащие, соответственно, 98–100 %, 15–17 % и менее 0,001 % низкомолекулярных (ультрафильтруемых через целлофановый фильтр) форм радионуклида, вводились внутривенно. Липосомальный и свободный пентацин вводили тем же способом. Липосомальный пентацин удаляет

из печени и скелета в 1,5–2,5 раза больше мономерного ^{239}Pu , чем свободный пентацин. Различие между липосомальным и свободным пентацином в эффективности выведения из печени наиболее выражено при применении комплексона в дозе 50 мкмоль/кг (рис. 1А) [29, 30].

После введения цитратного комплекса полимерного ^{239}Pu в результате терапии липосомальным пентацином с экскрементами удаляется в два раза больше радионуклида (рис. 1Б). К снижению содержания в органах коллоидной гидроокиси полимерного ^{239}Pu терапия липосомальным и свободным пентацином не приводит. Количество выводимого радионуклида резко снижается с увеличением степени его гидролиза и полимеризации.

Получены данные о возможности удаления мономерного ^{239}Pu из субклеточных структур печени (ядро, митохондрии, лизосомы, микросомы, цито-

золь) [28]. Установлен принципиально важный факт — эффективность выведения из клеток ^{239}Pu определяется не столько количеством пентацина, поступающего в клетки, сколько физико-химическим состоянием радионуклида, его внутриклеточным распределением и взаимодействием с биосубстратами. Комплексообразующая способность ДТПА недостаточна для связывания и удаления внутриклеточного Pu, поэтому необходимы комплексоны или комплексонаты, которые образуют более прочные комплексы с плутонием, чем ДТПА, и способны взаимодействовать с гидролизованным и полимерным радионуклидом. Л. А. Ильин, отмечая возможную токсичность липосомального пентацина для организма в целом, указывает на важность и перспективность работ в этом направлении [12].

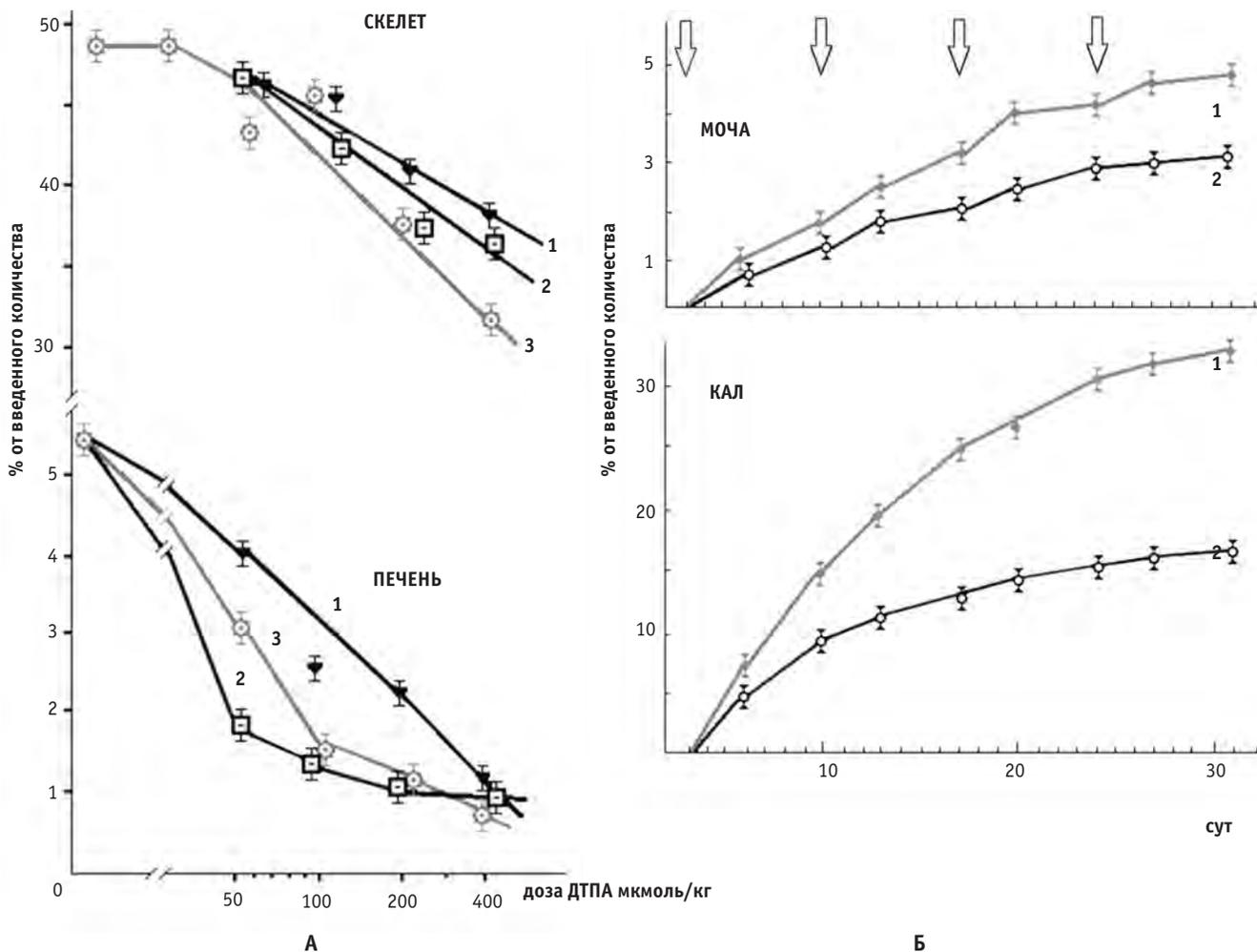


Рис. 1. Эффективность липосомального пентацина. А — Содержание мономерного ^{239}Pu в скелете и печени крыс через 7 суток после терапии комплексонами, проведенной через 1 сутки после инъекции ^{239}Pu . 1 — свободный ДТПА; 2 — липосомальный ДТПА (доза определяется концентрацией в липосомах); 3 — липосомальный ДТПА (доза определяется количеством вводимых липосом при постоянной концентрации ДТПА в них). Б — Выведение полимерного ^{239}Pu (цитратный комплекс в 0,001 % растворе цитрата натрия рН 4–5) с экскрементами при терапии липосомальным (1) и свободным (2) пентацином. Стрелками указаны сроки введения препаратов

Оптимизация схем применения за счет изменения способа и сочетания путей введения препаратов. Эффективность комплексообразующих соединений в выведении радионуклидов зависит от пути их введения в организм. Наиболее эффективным путем введения комплексона является внутривенное, которое позволяет создать наиболее высокие концентрации для связывания циркулирующих в крови и депонированных в органах и тканях радионуклидов.

Неоднократно предпринимались попытки синтезировать и испытать более эффективные, чем ДТПА, аналоги диэтилтриаминапентауксусной кислоты для ускорения выведения из организма трансурановых радионуклидов, редкоземельных элементов, железа, кобальта, иттрия, лантана и цинка [31]. Тем не менее, в настоящее время наиболее эффективным остается пентацин (Na_3Ca -ДТПА), рекомендованный для назначения внутривенными или ингаляционными курсами (в зависимости от пути поступления радионуклида) [32–35].

При длительном применении больших доз пентацина может наблюдаться повреждение извитых канальцев нефрона почек, слизистых оболочек ЖКТ и угнетение костномозгового кроветворения, что объясняется его способностью связывать и выводить из организма естественные микроэлементы, в частности цинк. Для снижения побочных эффектов пентацина предложена и разрешена для клинического применения тринатрийцинковая соль диэтилтриаминопентауксусной кислоты — цинкацин Na_3Zn -ДТПА. Вместе с тем, для неотложной помощи рекомендуется использовать пентацин как более эффективный препарат при применении в ранние сроки [32].

Целесообразность перорального назначения Ca и Zn -ДТПА обусловлена, по крайней мере, двумя обстоятельствами. Во-первых, до 50–80 % от количества радионуклидов, поступивших в органы дыха-

ния, путем ретроградного выноса в результате деятельности мерцательного эпителия бронхов и трахеи, поступает в носоглотку и, далее, в ЖКТ [13, 32]. Во-вторых, неинъекционный способ введения препаратов предпочтительнее при необходимости оказания медицинской помощи значительным контингентам пострадавших [36]. В НПЦ МЗ РФ «Фармзащита» была разработана лекарственная форма цинкацина для перорального и ингаляционного введения [37].

Показано, что при добавлении цинкацина в питьевую воду в количествах, в 30–120 раз превышающих принятую для лечебного применения дозу препарата, достигается эффект, сопоставимый с парентеральным введением Zn -ДТПА [38–40].

При поступлении ^{241}Am в организм через ЖКТ пероральное введение цинкацина более эффективно в предотвращении накопления нуклида, чем внутрибрюшинное введение, что объясняется образованием комплекса цинкацина с ^{241}Am непосредственно в месте введения — в ЖКТ [41]. Комплекс цинкацина с америцием, вследствие большой устойчивости, экскретируется из организма с калом. Небольшая доля комплекса (~2 %), способная абсорбироваться из кишечника в кровь, не накапливаясь в тканях и органах, выводится через почки [42]. Всасывание ДТПА при пероральном введении составляет ~5 % [43].

Показана возможность увеличения эффективности цинкацина в защите критических органов путем сочетания двух способов введения (перорального и внутрибрюшинного). Применение цинкацина с использованием разных путей его введения в целях декорпорации ^{239}Pu , поступившего в ЖКТ пятикратно, показало, что сочетание перорального и внутрибрюшинного способов уменьшает содержание радионуклида в органах по сравнению с пероральным введением примерно в два раза эффективнее (рис. 2). Увеличение эффективности цинкацина обусловлено об-

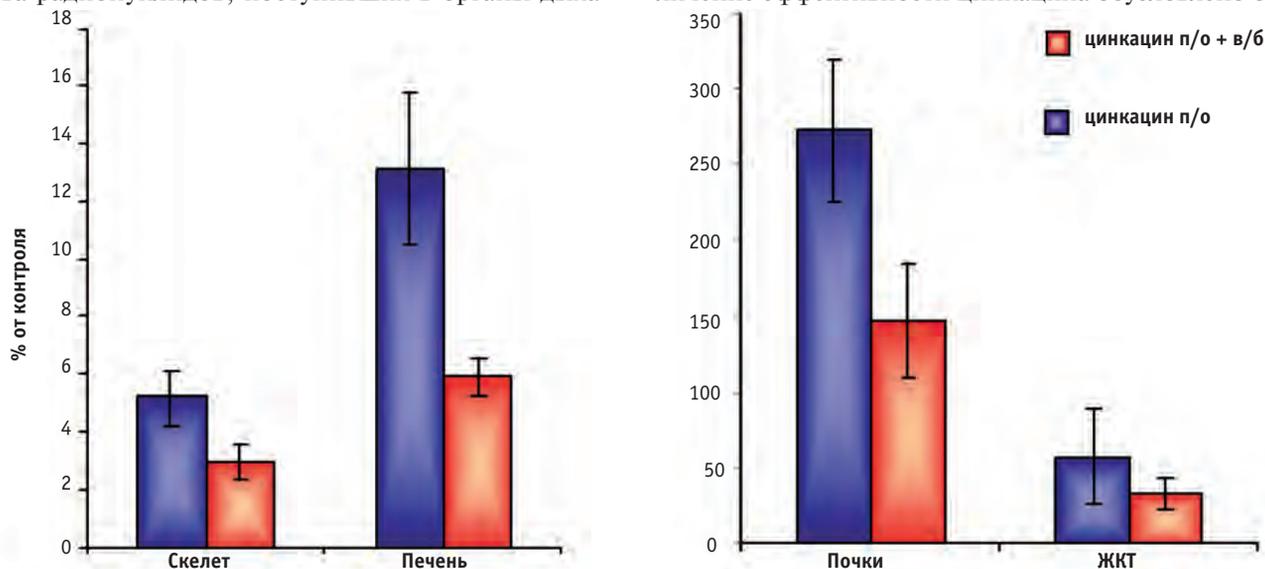


Рис. 2. Содержание ^{239}Pu в органах крыс после 5-кратного перорального поступления радионуклида и 10-кратного введения цинкацина разными способами

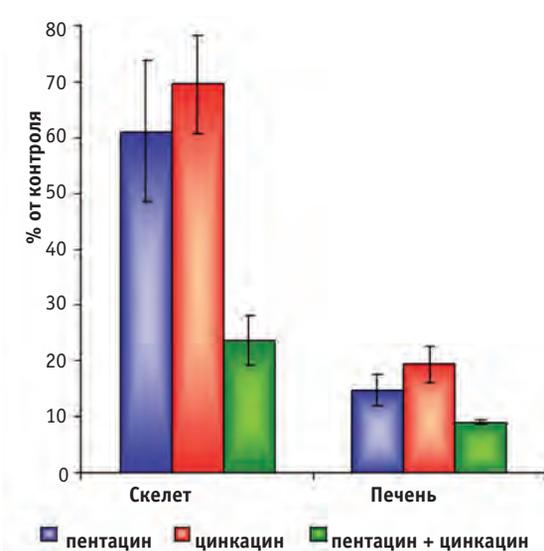


Рис. 3. Содержание ^{239}Pu в органах крыс на 15-ые сутки после ежедневного 5-кратного перорального введения цитрата радионуклида и 10-кратного внутрибрюшинного введения пентацетина в разовой дозе 25 мкмоль/кг, перорального введения цинкацина в разовой дозе 150 мкмоль/кг и совместного применения препаратов в тех же дозах

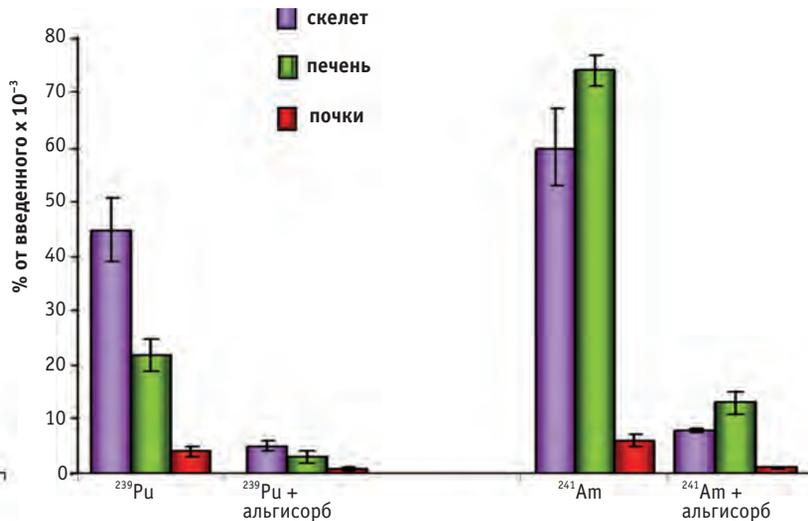


Рис. 4. Содержание ^{239}Pu и ^{241}Am в органах при однократном пероральном введении альгисорба

разованием высокоустойчивого комплексного соединения с америцием или плутонием как в месте поступления — ЖКТ, так и с резорбированной в кровь частью радионуклидов. Таким образом, достигается ускорение выведения радионуклида из организма как из ЖКТ, так и через почки, в результате чего ограничивается его отложение в основных органах депонирования — печени и скелете.

Увеличение эффективности комплексотерапии путем сочетания декорпорирующих средств и способов введения. Повышение эффективности лечебных препаратов при инкорпорации трансурановых элементов может быть достигнуто путем сочетания введения пентацетина и цинкацина двумя способами (пероральным и парентеральным).

В экспериментах на крысах, которым в течение пяти дней перорально вводили цитрат ^{239}Pu , исследовали внутрибрюшинное введение пентацетина в дозе 25 мкмоль/кг и пероральное введение цинкацина в дозе 150 мкмоль/кг. Использовали изолированное применение препаратов и их сочетание.

Сочетанное применение препаратов снизило содержание ^{239}Pu в скелете с 61 до 24 % и в печени — с 15 до 9 %. Эффективность совместного введения препаратов в течение десяти суток в предупреждении отложения радионуклида в скелете составила ~ 76 %, и по выведению ^{239}Pu из печени ~ 91 % (рис. 3).

Расширение области применения средств декорпорации радионуклидов и некоторых препаратов клинической практики. Альгисорб — кальциевая соль низко-

молекулярной альгиновой кислоты, высокоэффективный препарат, обладающий избирательной сорбцией радионуклидов стронция, бария, рутения, циркония, ниобия и свинца [13, 36].

При однократном пероральном введении крысам альгисорба в дозе 500 мг/кг содержание ^{239}Pu и ^{241}Am , введенных внутрижелудочно в виде смеси цитратов, уменьшилось в желудке и тонкой кишке на 67–70 %, в толстой кишке — на 24–36 %. В скелете, печени, почках радионуклида оказалось на 80–89 % меньше, чем у крыс, не получавших альгисорб.

При ежедневном введении альгисорба в течение пяти дней в дозе 500 мг/кг содержание радионуклида в ЖКТ уменьшилось на 75–88 %, в печени и скелете — на 65–77 % по сравнению с контролем. Введение альгисорба в дозе 2000 мг/кг повысило его эффективность в выведении ^{239}Pu из ЖКТ до 96 % и снижении накопления радионуклида в печени на 86 %, а в скелете — на 75 % (рис. 4) [45]. Представленные данные свидетельствуют о принципиальной возможности использования альгисорба для предупреждения отложения в организме растворимых форм плутония и америция.

Также было изучено раздельное и совместное профилактическое применение альгисорба и рибоксина при однократном поступлении ^{239}Pu пероральным путем. Рибоксин является анаболическим средством, увеличивает синтез белка в тканях, улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей, улучшает кровообращение в миокарде. Он применяется для лечения болезней сердца, печени и т.д. [16, 46].

Однократное пероральное применение рибоксина привело к более существенному снижению отложения ^{239}Pu (в скелете на 24 % и в почках на 15 %), чем в контроле. При однократном пероральном применении альгисорба содержание ^{239}Pu в скелете, печени и почках было ниже контрольных показателей на 58, 33 и 60 % соответственно.

При совместном пероральном применении рибоксина и альгисорба содержание ^{239}Pu в скелете, печени и почках оказалось на 20, 33 и 12 % ниже, чем при использовании одного альгисорба. Деконтаминационная эффективность сочетанного применения препаратов составила по скелету, печени и почкам 78, 66 и 73 % соответственно [47].

Показано, что рибоксин в ранние сроки наблюдения (до трех часов после введения радионуклида) снижает, по сравнению с контролем, содержание ^{137}Cs у мышей в печени на ~15 %, почках и мышечной ткани на ~40–50 %. Через сутки содержание ^{137}Cs в печени уменьшается примерно на 80 % по сравнению с контролем.

Обследование через 20 мин и через одни сутки выявило усиление рибоксином деконтаминирующего действия ферроцина при одновременном введении препаратов. Представляет интерес дальнейшее изучение влияния рибоксина на содержание радионуклидов при его многократном применении [48].

Для увеличения эффективности перорального применения цинкацина в декорпорации трансурановых элементов без увеличения его дозы проведены исследования совместного применения цинкацина и препарата тизоль при хроническом пероральном поступлении цитрата ^{239}Pu в организм. Тизоль — аквакомплекс глицеросольвата титана, гидрофильный лекарственный гель для наружного применения, от-

носящийся к классу металлокомплексов, обладающий способностью проводить медикаментозные добавки. Тизоль, не имея побочных эффектов, применяется для местного лечения в ряде областей медицины (терапия, онкология). В исследованиях на мышах и крысах при остром и подостром внешнем облучении выявлены радиопротекторная эффективность перорального введения тизоля [49].

В двухнедельном эксперименте на крысах с хроническим пероральным введением цитрата ^{239}Pu внутрижелудочное применение тизоля оказалось эффективным по ограничению накопления в организме и выведению радионуклида. Содержание ^{239}Pu было уменьшено по сравнению с контролем в скелете, печени и почках на 86, 80 и 73 % соответственно.

При совместном применении препаратов тизоль не оказал влияния на эффективность цинкацина в ограничении накопления ^{239}Pu в костной ткани (95 %), несколько увеличил его эффективность в ускорении выведения радионуклида из печени (с 87 до 92 %). Влияние тизоля при совместном назначении с цинкационом проявилось в более быстром очищении почек (рис. 5) [50]. Возможно, тизоль, помимо способности проводить медикаментозные средства, обладает сорбционными или комплексообразующими свойствами. Механизм декорпорующих способностей тизоля неясен и подлежит дальнейшему изучению.

Принимая во внимание представленные данные об эффективности тизоля при поступлении в организм ^{239}Pu , ранее полученные материалы о его радиозащитном действии [49] и широту спектра применения препарата, полагаем перспективным дальнейшую разработку и применение тизоля в радиобиологической практике.

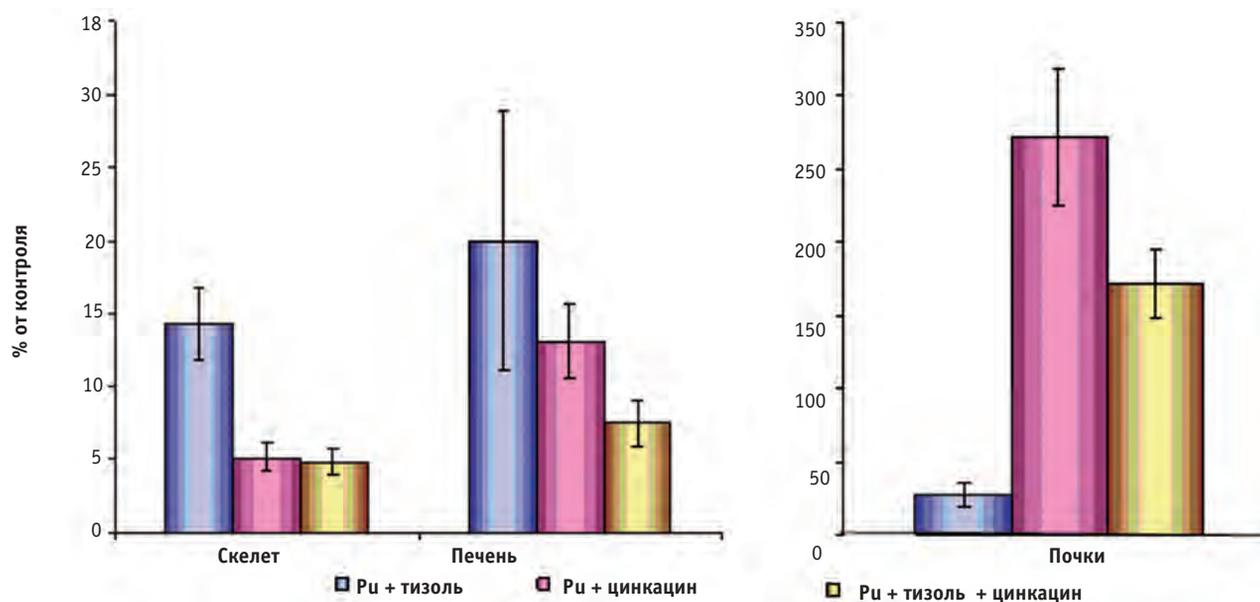


Рис. 5. Содержание ^{239}Pu в органах крыс на 3-е сутки после двухнедельного перорального применения тизоля и цинкацина

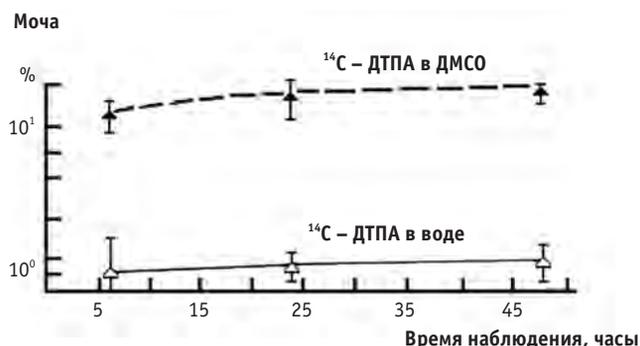
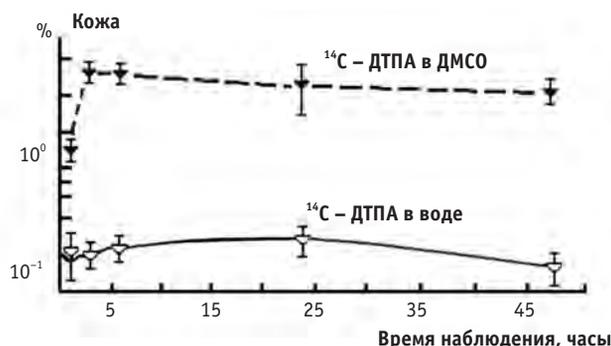


Рис. 6. Фармакокинетика ^{14}C -ДТПА при нажном применении, % от нанесенного количества

Применение средств, усиливающих резорбцию декорпорирующих препаратов. Одним из важных факторов, способствующих оптимизации эффективности декорпорирующих радионуклиды лекарственных средств, представляется применение препаратов, обладающих способностью проводить медикаментозные средства из мест их поступления к органам и тканям.

Ранее было показано, что при нанесении на кожу пентацина, меченного ^{14}C , в диметилсульфоксиде (ДМСО) его поступление в кожу возрастает в 23, в кровь — в 63, внутрь организма — в 17 раз по сравнению с водным раствором. ДМСО способствует более быстрому выведению пентацина с мочой (рис. 6) [51, 52].

Накожное нанесение ДТПА в ДМСО после дезактивации кожи, загрязненной ^{241}Am в трибутилфосфате, снижает содержание ^{241}Am в коже, печени, скелете и почках соответственно в 3,5, 3, 6 и 17 раз более эффективно, чем при нанесении водного раствора ДТПА (рис. 7).

Совместное применение препаратов разного механизма действия при комбинированном (внешнем и внутреннем) радиационном воздействии.

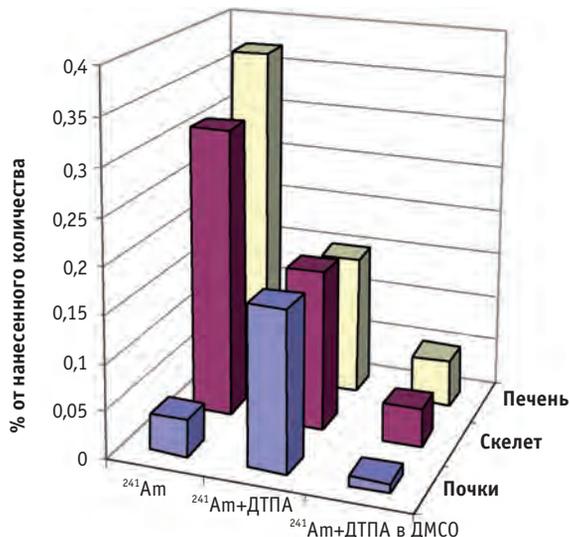


Рис. 7. Эффективность нажного применения ДТПА в ДМСО (данные на 24 часа после нанесения)

При аварийных ситуациях на радиационных объектах существует опасность сочетанного внешнего гамма- и гамма-нейтронного облучения и поступления радионуклидов в организм человека ингаляционным, пероральным и перкутаным путями.

Вопросы совместимости и взаимного влияния радиопротекторов и препаратов-антидотов не изучены. Применение радиопротекторов в случае инкорпорации радионуклидов при комбинированном воздействии внешних и внутренних источников радиации может влиять на кинетику обмена радионуклидов, тем самым оказывая влияние на формирование поглощенных доз.

В исследованиях на мышах изучалась возможность совместного применения радиопротекторов (индралина и рибоксина) и препаратов-антидотов (йодида калия и ферроцина) при внешнем γ -облучении и инкорпорации ^{131}I и ^{137}Cs [48, 53]. Показано, что при комбинированном воздействии внешнего и внутреннего облучения радиопротекторы и препараты-антидоты не влияют на эффективность друг друга. В отсутствие антидотов радиопротекторы изменяют кинетику обмена радионуклидов. Применение одного индралина увеличивает содержание ^{131}I в щитовидной железе и почках и ^{137}Cs в печени (рис. 8, 9).

Таким образом, проблема совместимости препаратов разного механизма и направленности действия

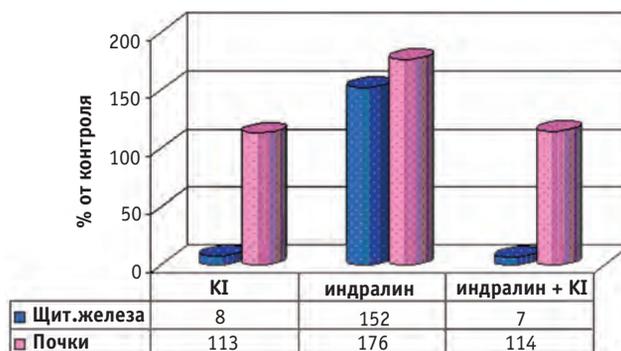


Рис. 8. Содержание ^{131}I в щитовидной железе и почках мышей через 24 часа после внешнего гамма-облучения и введения ^{131}I при применении индралина и йодида калия

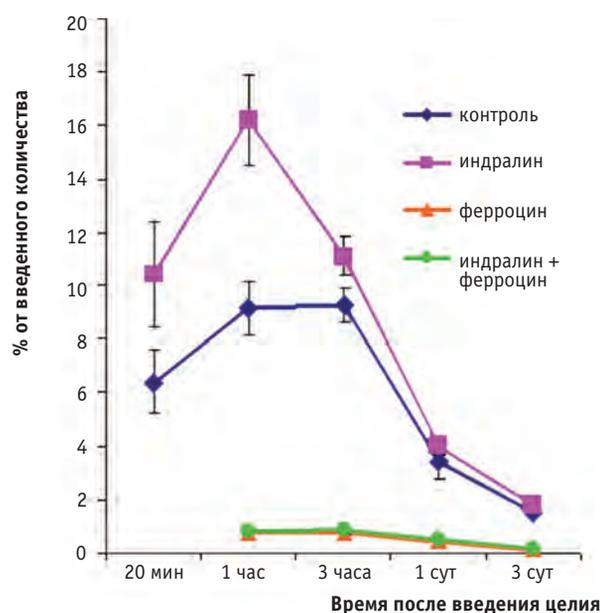


Рис. 9. Динамика изменения содержания ¹³⁷Cs в печени облученных мышей при раздельном и сочетанном применении индралина и ферроцина

является актуальной для проведения дальнейших исследований в области радиационной защиты.

Новые подходы в разработке методов защиты от поражений радиоактивными веществами заключаются в поиске и изучении природных пищевых ингредиентов и препаратов, способных, не оказывая вредного побочного действия на организм, снижать или предотвращать эффекты хронического низкоинтенсивного облучения в сочетании с другими экстремальными природными и техногенными факторами [54].

Применение таких средств весьма полезно в условиях проживания в загрязненной радионуклидами местности [16].

Заключение

Ряд радиозащитных препаратов, обладающих высокими декорпорирующими свойствами, в настоящее время не производится (альгисорб, цинкацин и др.), новые препараты не разрабатываются.

Учитывая ограничения длительности применения ряда декорпорирующих радионуклиды средств (пентацин, ферроцин и др.) вследствие их побочных действий, требуется создание новых препаратов, эффективных не только при остром, но и при хроническом внутреннем облучении, а также проведение научного поиска новых средств среди препаратов клинической практики.

Увеличить эффективность имеющихся средств выведения радионуклидов из организма возможно за счет оптимизации схем их применения. В пилотных

экспериментах на белых крысах показано, что сочетание разных препаратов, путей их введения (пероральный и парентеральный) позволяет увеличить выведение ²³⁹Pu при пероральном его поступлении.

Попытка расширения спектра действия уже известных препаратов показала, что альгисорб, рекомендованный для декорпорации ⁹⁰Sr (90 %), эффективен и в отношении трансурановых нуклидов — ²³⁹Pu, ²⁴¹Am (60 %).

Актуальным является применение средств, способствующих увеличению резорбции с мест поступления радиозащитных препаратов. Показано, что диметилсульфоксид увеличивает резорбцию ²⁴¹Am с кожных покровов, а тизоль — из желудочно-кишечного тракта.

Оценка совместного действия радиопротекторов и средств, ускоряющих выведение радионуклидов при комбинированном (внешнем и внутреннем) радиационном воздействии, показала, что радиопротекторы индралин и рибоксин оказывают положительное влияние на кинетику обмена ¹³¹I и ¹³⁷Cs. Этот вопрос подлежит углубленному изучению.

В области ускорения выведения радиоактивных веществ из организма, лечения и профилактики поражения радионуклидами на современном этапе развития радиобиологии, кроме перечисленных направлений, остаются актуальными:

- изыскание способов выведения радионуклидов, инкорпорированных в критических органах (кости, легкие);
- изучение природных пищевых продуктов и препаратов — адаптогенов, способствующих повышению общей устойчивости к ионизирующей радиации и вредным факторам среды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. — М.: «Alara Limited», 1996, 473 с.
2. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и соавт. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. Под ред. Л.А.Ильина, В.А.Губанова. — М.: ИздАТ, 2001, 752 с.
3. Будагов Р.С. Чувствительность облученных животных к возбудителям особо опасных инфекций (Обзор литературы). // Радиационная биология. Радиоэкология, 2004, **44**, № 5, С. 544–546.
4. Василенко И.Я. Радиоактивный стронций (стронций-89, 90) в продуктах питания. // Вопр. питания, 1989, № 5, С. 4–10.
5. Книжников В.А., Бархударов Р.М., Брук Г.Л. и соавт. Поступление радионуклидов по пищевым цепям как фактор облучения населения СССР после аварии на Чернобыльской АЭС. // В сб. «Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской АЭС». Материалы науч. конф. Киев, 11–13 мая 1988 г.— Киев, 1988, С. 66–76.

6. Книжников В. А. Радиационная безопасность на территориях, загрязненных в результате Чернобыльской аварии: порочный круг проблем. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1992, **37**, № 1, С. 4–8.
7. Лось И.Л., Комарииков И.Ю., Корзун В.Н. и соавт. Переход радиоцезия и радиостронция, выпавших на почвы УССР в результате аварии на ЧАЭС, в растения и молоко. // Вестн. АМН СССР, 1991, № 8, С. 50–52.
8. Лось И.Л., Комарииков И.Ю., Федосенко Г.В., Шевчук В.Е. Авария на Чернобыльской АЭС: прогноз радиоэкологической обстановки по результатам четырехлетнего изучения ее динамики. // В сб. «Проблемы радиационной медицины». Сб. науч. тр. УНЦРМ, – Киев, 1992, С. 131–136.
9. Ильин Л.А., Норец, Т.А., Швыдко Н.С., Иванов Е.В. Радиоактивные вещества и кожа (метаболизм и дезактивация). – М.: Атомиздат, 1972, 304 с.
10. Ильин Л. А., Иванников А. Т. Радиоактивные вещества и раны (метаболизм и декорпорация). – М.: Атомиздат, 1979, 256 с.
11. Рекомендации по медицинской помощи при травмах, загрязненных радиоактивными веществами. – М.: МЗ СССР, 1981, 20 с.
12. Ильин Л.А. Теоретические основы радиационной медицины. Т.1. – М.: Изд. АТ, 2004, 992 с.
13. Ильин Л.А. Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ. – М.: Атомиздат, 1977, 256 с.
14. Ильин Л.А., Архангельская Г.Л., Константинов Ю.О., Лихтарев И.А. Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности. Под. ред Л.А. Ильина. – М.: Атомиздат, 1972, 272 с.
15. Легеза В.И., Владимиров В.Г. Новая классификация профилактических противолучевых средств. // Радиационная биология. 1998, **38**, № 3. С. 416–425.
16. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. – М.: 2010, 180 с.
17. Ильин Л.А., Лягинская А.М., Василенко И.Я. и соавт. Проблемы йодной профилактики в России в случае возникновения радиационной аварии. // Медицина катастроф, 2006, **53–54**, № 1–2, С. 21–26.
18. Иванников А.Т., Парфенова И.М., Алтухова Г.А. Раствор Люголя и настойка йода для защиты щитовидной железы от излучения радиоактивных изотопов йода. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1994, **39**, №6, С.39–42.
19. Проведение йодной профилактики населению в случае возникновения радиационной аварии. Методические рекомендации. – М.: ФМБА, 2010, 24 с.
20. Борисов Н.Б., Ильин Л.А, Маргулис У.Я. и соавт.. Радиационная безопасность при работе с полонием-210. Под ред. И.В. Петрянова, Л.А. Ильина. – М.: Атомиздат, 1980, 264 с.
21. Durbin P.W. Lauriston S.T. Lecture: the quest for therapeutic actinide chelators. // Health Phys., 2008, **95**, No. 5, P. 465–492.
22. Miller S.C., Wang X., Bowman B.M. Pharmacological properties of orally available, amphipathic polyaminocarboxylic acid chelators for actinide decorporation. // Health Phys., 2010, **99**, No. 3, P. 408–412.
23. Yantasee W., Sangvanich Th., Creim J.A. et al. Functional sorbents for selective capture of plutonium, americium, uranium, and thorium in blood. // Health Phys., 2010, **99**, No. 3, P. 413–419.
24. Rosental M.V., Rahman V. Improved removal of plutonium from mice by encapsulation of DTPA within liposomes. // Radiat. Res., 1973, **55**, No. 3, P. 515–520.
25. Смирнов А.А., Парфенова И.М., Иванников А.Т., Ильин Л.А. Особенности обмена в организме $\text{Na}_3\text{Ca-}^{14}\text{C}$ -ДТПА, инкапсулированной в липосомах. // Докл. Академии наук СССР, 1982, **226**, № 3, С. 734–738.
26. Ильин Л.А, Иванников А.Т., Смирнов А.А. и соавт. Липосомальный пентацин, как средство выведения внутриклеточного плутония. Т. IV. // I Всесоюзный радиобиологический съезд, – М., 21–27 августа 1989, Пушкино, С. 953–954.
27. Ильин Л.А., Иванников А.Т., Алтухова Г.А. и соавт. Влияние пентацина, инкапсулированного в липосомах, на выведение плутония-239. // Радиобиология, 1989, **29**, № 2, С. 197–201.
28. Смирнов А.А. Метаболизм пентацина, инкапсулированного в липосомах, и его применение для стимуляции выведения депонированного в клетках плутония-239. – Обнинск: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 1983, 21 с.
29. Смирнов А.А., Беляев И.К., Иванников А.Т., Ильин Л.А. Некоторые закономерности выведения мономерно- ^{239}Pu из скелета и печени пентацином, инкапсулированным в липосомах. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 1985, № 10, С. 431–433.
30. Смирнов А.А., Алтухова Г.А., Беляев И.К. и соавт. Эффективность выведения полимерного ^{239}Pu пентацином, инкапсулированным в липосомах. // Радиобиология, 1984, **24**, Вып. 3, С. 386–388.
31. Лаврова Л.Н., Тихонова Л.И., Парфенова И.М. и соавт. Синтез, комплексообразующие и антидотные свойства N-(2-адамантил)диэтилентриаминтетрауксусной кислоты. // Химико-фармацевтический журнал, 1988, № 1, С. 42–47.
32. Краснюк В.И., Иванников А.Т. Принципы антидототерапии при инкорпорации радионуклидов. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2001, **46**, № 4, С. 33–40.
33. Wood R., Sharp C., Gourmelon P. et al. Decorporation treatment – medical overview. // Radiat. Protect. Dosimetry, 2000, **87**, No. 1. P. 51–56.
34. Гуськова А.К. Лучевая болезнь человека от поступления в организм радионуклидов. // В кн. «Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Под ред. Л.А. Ильина. Том II. Радиационные поражения человека. – М.: Изд. АТ, 2001, С. 306–327.

35. Булдаков Л.А., Василенко И.Я., Калистратова В.С. и соавт. Радионуклиды и производственная деятельность человека. Справочник. — М., Федеральное Управление медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения РФ, Государственный научный центр РФ Институт биофизики, 1999, 160 с.
36. Боровик Р.В. Неинъекционные формы введения лекарственных и профилактических препаратов. // Медицина экстремальных ситуаций, 2000, 4, № 1, С. 49–53.
37. Ковтун В.Ю., Гвоздецкий А.Н., Челмодеева Т.Е. и соавт. Новая лекарственная форма цинкацина для перорального и ингаляционного введения. // В сб.: «Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты». — С-Пб.: Фолиант, 2004, С. 309–310.
38. Taylor D.M., Volf V. Oral chelation treatment of injected ^{241}Am and ^{239}Pu in rats. // Health Phys., 1980, 38, No. 2, P. 147–158.
39. Gray S.A., Stradling G.N., Pearce M.Y. Removal of inhaled plutonium and americium from the rat after administering Zn-DTPA in drinking water — further studies. // Newsletter (EULEP), 1994, No. 75, P. 36.
40. Volf V., Zuz A., Sontag W. Update on study on detoxiation of ^{239}Pu in rats by oral DTPA. // Newsletter (EULEP), 1994, No. 75, P. 37.
41. Иванников А.Т., Ильин Л.А., Жорова Е.С. и соавт. Эффективность цинкацина при пероральном и парентеральном путях введения в декорпорации америция-241, поступившего в пищеварительный тракт. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2002, 42, № 5, С. 520–525.
42. Taylor D.V. Some aspects of the comparative metabolism of plutonium and americium in rats. // Health Phys., 1962, 8, No. 6, P. 673–677.
43. Foreman Y. The pharmacology of some useful chelating agents. // In: Metal Binding in Medicine. — Philadelphia, 1960, P. 82–94.
44. Иванников А.Т., Алтухова Г.А., Парфенова И.М., Попов Б.А. Влияние альгисорба на уровень накопления радиоактивных изотопов циркония, рутения, йода и цезия в организме крыс. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996, 36, № 3, С. 427–433.
45. Иванников А.Т., Ильин Л.А., Попов Б.А. и соавт. Влияние альгисорба на всасывание плутония и америция при их попадании в желудочно-кишечный тракт. // IV съезд по радиационным исследованиям. Москва, 20–24 ноября 2001 г. Тезисы докладов. — М.: Изд-во Российского Ун-та дружбы народов Т.П., 2001, С. 418.
46. Чертков К.С., Глушков В.А., Сбитнева М.Ф. и соавт. Экспериментальные подходы к выявлению защитных свойств препаратов при воздействии ионизирующего излучения в малых и сублетальных дозах. // Радиобиология, 1992, 32, № 5, С. 706–712.
47. Вернигорова Л.А., Жорова Е.С., Попов Б.А., Парфенова И.М. Совместное профилактическое применение рибоксина и альгисорба при поступлении в желудочно-кишечный тракт крыс ^{239}Pu . // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005, 45, № 2, С. 201–206.
48. Калистратова В.С., Жорова Е.С., Беляев И.К. и соавт. Using of radioprotectors and antidotes during the external radiation exposure and radionuclide incorporation. // Third European IRPA Congress in Helsinki, Finland. 14–18 June 2010. Poster P01-34.
49. Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Знаменский В.В. и соавт. Изучение противолучевой активности препарата тизоль в опытах на мелких лабораторных животных при остром облучении. // XII российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. 18–22 апреля, 2005, Москва. С. 806.
50. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и соавт. Проблемы и перспективы профилактики и терапии радиационных поражений. // VI съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность). Тезисы докладов. Т. I (секции I–VII) Москва, 25–28 октября 2010, С. 194.
51. Иванников А.Т., Беляев И.К., Парфенова И.М. Влияние диметилсульфоксида на внутрикожное поступление пентацина. // Вестник дерматол. и венерол., 1983, № 1, С. 32–35.
52. Иванников А.Т., Беляев И.К., Парфенова И.М. Фармакокинетика ^{14}C -пентацина при перкутанном поступлении. // Фармакология и токсикология, 1983, № 6, С. 48–51.
53. Жорова Е.С., Калистратова В.С., Нусимов П.Г. и соавт. Комплексное применение индралина и ферроцина при комбинированном воздействии на организм внешнего γ -облучения и инкорпорации ^{137}Cs . // Радиационная биология. Радиоэкология, 2010, 50, № 2, С. 1–9.
54. Беляев И.К., Жорова Е.С. Дозовая концепция экспериментальной апробации неспецифической профилактики радиационного канцерогенеза. // I Все-союзный симпозиум «Молекулярно-клеточные механизмы хронического (внешнего и внутреннего) действия ионизирующих излучений на биологические системы». 3–6 декабря 1990, Пушкино, 1990, С. 18–19.

Поступила: 26.07.2011

Принята к публикации: 09.11.2011

**Т.В. Азизова¹, М.Б. Мосеева¹, Е.С. Григорьева¹, К.Р. Мюирхед²,
М.В. Сумина¹, Ж.А. Охэген², У. Занг², Р.Дж.Э. Хэйлок², Н. Хантер²**

**РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КОГОРТЕ
РАБОТНИКОВ ПЕРВОГО В РОССИИ ПРЕДПРИЯТИЯ
АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

**T.V. Azizova¹, M.B. Moseeva¹, E.S. Grigoryeva¹, C.R. Muirhead²,
M.V. Sumina¹, J.A. O'Hagan², W. Zang², R.G.E. Haylock², N. Hunter²**

**Incidence and Mortality risks from Cerebrovascular Diseases in the Cohort
of Workers of the First Russian Nuclear Facility**

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить риск заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в расширенной когорте работников первого в России предприятия атомной промышленности – ПО «Маяк» – в зависимости от внешнего и внутреннего облучения с учетом нерадиационных факторов.

Материал и методы: Риск заболеваемости и смертности от ЦВЗ был изучен в когорте из 18763 работников ПО «Маяк», впервые нанятых в 1948–1972 гг. и наблюдавшихся до 31 декабря 2005 г. Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения за весь период работы у мужчин составила 0,7 Гр, у женщин – 0,5 Гр. Среднее содержание в организме плутония-239 составило 1,5 кБк у мужчин и 2,9 кБк у женщин. Жизненный статус по состоянию на 31 декабря 2005 г. был известен у 94 % членов когорты. Информация о перенесенных заболеваниях за весь период наблюдения была собрана на 95 % работников изучаемой когорты. Причина смерти была известна у 96 % членов когорты. Анализ включал расчет относительного риска (ОР) с помощью метода максимального правдоподобия с использованием модуля AMFIT программы EPICURE и избыточного относительно риска на единицу дозы (ИОР/Гр) с помощью пуассоновской регрессии.

Результаты: В изучаемой когорте работников ПО «Маяк» были зарегистрированы 7326 случаев ЦВЗ в течение 336738 человеко-лет наблюдения и 1495 смертей от ЦВЗ в течение 717459 человеко-лет наблюдения. После введения поправки на нерадиационные факторы были выявлены возрастающие тренды заболеваемости ЦВЗ с суммарной дозой внешнего гамма-облучения и суммарной дозой внутреннего альфа-облучения печени. Риск заболеваемости был статистически значимо выше среди работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной дозе более 0,2 Гр, и среди работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония-239 в суммарной дозе на печень более 0,025 Гр. Возрастающий тренд заболеваемости ЦВЗ с дозой внутреннего альфа-облучения печени, в основном, был выявлен для работников радиохимического завода, тогда как возрастающий тренд заболеваемости ЦВЗ с дозой внешнего гамма-облучения был выявлен для работников всех основных заводов. Не было выявлено статистически значимой зависимости риска смертности от

ABSTRACT

Purpose: Assessment of incidence and mortality risks from cerebrovascular diseases (CVD) in the expanded cohort of workers of the first Russian nuclear facility, Mayak Production Association (Mayak PA), with regard to external or internal exposures taking into account non-radiation factors.

Material and methods: Incidence and mortality risks were studied in the cohort of 18,763 Mayak workers first employed during 1948–1972 and followed up to 31 December 2005. The mean total dose from external gamma rays for the whole period of employment was 0.7 Gy for males and 0.5 Gy for females. The mean ²³⁹Pu body burden was 1.5 kBq for males and 2.9 kBq for females. As of 31 December 2005, the vital status was known for 94 % of the cohort members. Information on the past diseases was obtained for 95 % of the cohort members. The cause of death was known for 96 % of the cohort members. The analysis included calculations of relative risk (RR) by a maximum likelihood method using the AMFIT module of EPICURE, while excess relative risk per unit dose (ERR/Gy) was calculated by Poisson regression.

Results: 7,326 incident cases during 336,738 person-years of follow-up and 1,495 deaths during 717,459 person-years of follow-up were identified in the study cohort. After having adjusted for non-radiation factors, increasing trends of CVD incidence with total external gamma ray dose and total liver dose from internal alpha particle radiation were revealed. The incidence risk was statistically significantly higher for workers exposed to external gamma rays in total dose of > 0.2 Gy, and for workers exposed to internal alpha-particle radiation from incorporated ²³⁹Pu in total liver dose of > 0.025 Gy. Increasing trend of CVD incidence with internal liver dose from alpha particle radiation was observed mainly in workers at the radiochemical facility, while increasing trend of CVD incidence with external gamma ray dose was observed for workers from all main facilities. There was no statistically significant trend in CVD mortality risk with either external gamma ray dose or internal liver dose from alpha particle radiation.

¹ Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск, Челябинская область, Россия. E-mail: clinic@subi.su

² Агентство здравоохранения, Чилтон, Великобритания

¹ Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia. E-mail: clinic@subi.su

² Health Protection Agency, Chilton, United Kingdom

ЦВЗ ни с дозой внешнего гамма-облучения, ни с дозой внутреннего альфа-облучения.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, заболеваемость, смертность, относительный риск, избыточный относительный риск, внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение

Key words: cerebrovascular diseases, incidence, mortality, relative risk, excess relative risk, external gamma ray exposure, internal alpha-particle exposure

Введение

В связи с увеличением числа популяций, подвергающихся профессиональному, медицинскому и техногенному облучению, важно количественно оценивать радиационные риски не только опухолевых, но и неопухолевых заболеваний, и в первую очередь, болезней системы кровообращения (БСК), т.к. их вклад в заболеваемость и смертность населения России очень высок. До сих пор неясно, можно ли ожидать повышенного риска БСК после пролонгированного облучения малой мощности, поскольку результаты исследований когорт работников различных ядерных предприятий противоречивы [1]. В целом, доступен очень небольшой объем информации о риске заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) после пролонгированного внешнего гамма-облучения, и практически отсутствует информация о риске заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от внутреннего альфа-облучения инкорпорированным плутонием-239.

Цель настоящего исследования – оценка риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в расширенной когорте работников первого в России предприятия атомной промышленности в зависимости от дозы внешнего и внутреннего облучения с учетом радиационных факторов.

Материал и методы

Производственное объединение (ПО) «Маяк» – первое в России предприятие атомной промышленности. Изучаемая когорта включала всех работников, впервые нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) в период 1948–1972 гг. (18763 человека), независимо от пола, возраста, национальности, профессии и других характеристик. Методы и критерии идентификации когорты работников ПО «Маяк» были подробно описаны ранее [2, 6].

Более половины работников изучаемой когорты (65 %) были впервые наняты на предприятие в период 1948–1958 гг. Средняя продолжительность работы на основных заводах составила 13–15 лет. Средний возраст (\pm одно стандартное отклонение, СО) на начало работы на ПО «Маяк» составил $24,4 \pm 7,2$ лет у мужчин и $26,5 \pm 7,6$ лет у женщин.

В процессе трудовой деятельности работники изучаемой когорты подвергались профессиональному пролонгированному внешнему и/или внутреннему облучению. В настоящем исследовании была использована дозиметрическая система *Маяк-Дозы-2005*, созданная в рамках российско-американского сотрудничества и подробно описанная в других публикациях [4, 13, 14]. Индивидуальные годовые дозы внешнего гамма-облучения имелись практически для всех работников изучаемой когорты. Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения за весь период работы (\pm СО) составила $0,66 \pm 0,84$ Гр (95 % процентиль $2,53$ Гр) у мужчин и $0,52 \pm 0,69$ Гр (95 % процентиль $1,98$ Гр) у женщин. Более половины работников изучаемой когорты (62 %) подверглись внешнему гамма-облучению в суммарной дозе менее $0,5$ Гр, а 22 % работников – в суммарной дозе более $1,0$ Гр (в преобладающем большинстве эти работники были наняты на ПО «Маяк» в период 1948–1954 гг.) (рис. 1). Средняя годовая доза внешнего гамма-облучения была $0,08 \pm 0,14$ Гр (95 % процентиль $0,33$ Гр) у мужчин и $0,07 \pm 0,12$ Гр (95 % процентиль $0,31$ Гр) у женщин, но значительно варьировала в течение времени. Наиболее высокие дозы внешнего гамма-облучения регистрировались в 1948–1954 гг.

Содержание плутония-239 в организме было измерено только у 33 % работников (у 30 % работников, впервые нанятых до 1958 г., и у 39 % работников, впервые нанятых в 1959–1972 гг.). Распределение суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени представлено на рис. 2. Среди работников, прошедших биофизическое обследование, среднее содержание в организме плутония-239 (\pm СО) составило $1,53 \pm 6,00$ кБк (95 % процентиль $5,49$ кБк) у мужчин и $2,94 \pm 19,41$ кБк (95 % процентиль $5,36$ кБк) у женщин. Поглощенная доза в печени от инкорпорированного плутония-239 была использована для изучения влияния внутреннего альфа-облучения на риск развития ЦВЗ. Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в печени составила $0,26 \pm 0,90$ Гр (95 % процентиль $1,01$ Гр) у мужчин и $0,56 \pm 3,75$ Гр (95 % процентиль $1,33$ Гр) у женщин. Более половины работников (66 %), прошедших биофизическое обследование, подверглись внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе на печень менее $0,1$ Гр.

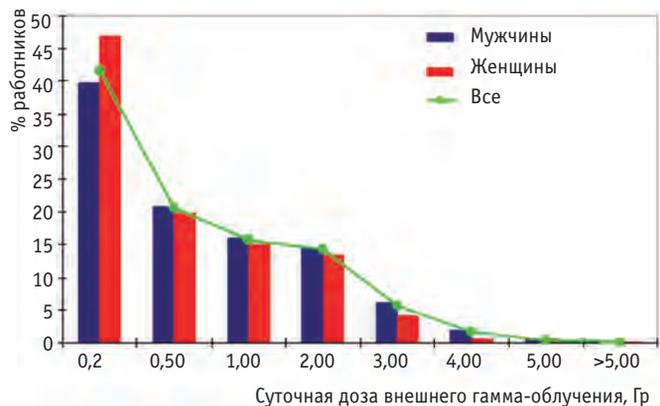


Рис. 1. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

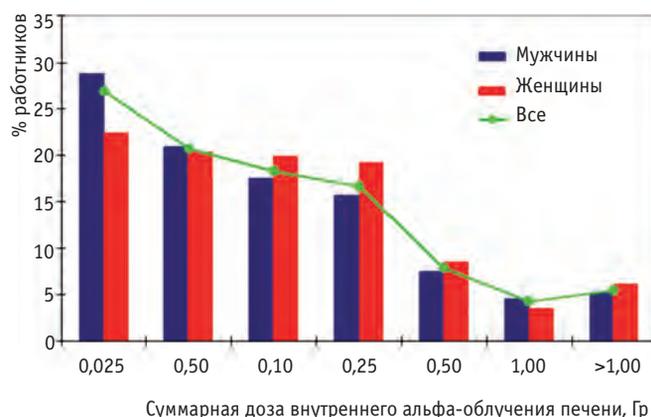


Рис. 2. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной дозы внутреннего альфа-облучения печени

Жизненный статус по состоянию на 31 декабря 2005 г. был известен у 94 % членов когорты; при этом было известно, что 57 % из них умерли и 43 % живы. Для работников, не выезжавших из Озерска (жители), жизненный статус был известен практически у всех (99,96 %), за исключением четырех человек. Около 46 % членов когорты выехало из Озерска к 31 декабря 2005 г. (мигранты). Средний возраст (\pm СО) работников, которые, как известно, были живы на конец 2005 г., составил $67,1 \pm 7,8$ лет у мужчин и $73,8 \pm 6,9$ лет у женщин. Средний возраст (\pm СО) на момент смерти у умерших работников составил $60,3 \pm 13,3$ лет у мужчин и $68,0 \pm 12,3$ лет у женщин.

Информация о перенесенных заболеваниях за весь период наблюдения была собрана на 95 % работников изучаемой когорты. Причина смерти была известна у 96 % членов когорты (в 99 % случаев для жителей Озерска и в 91 % случаев для мигрантов). Все болезни и причины смерти были закодированы в соответствии с Международной классификацией болезней 9-го пересмотра (МКБ-9) [5]. Источники информации о перенесенных болезнях были подробно описаны ранее [2]. Основные источники информации о дате и причине смерти для жителей Озерска и мигрантов были различные. Для жителей основными источниками информации о дате и причине смерти служили медицинские карты, истории болезни, журналы регистрации Скорой медицинской помощи, протоколы патологоанатомического исследования, акты судебно-медицинской экспертизы, медицинские свидетельства о смерти и свидетельства о смерти ЗАГСа [2]. Информация о жизненном статусе, дате и причине смерти мигрантов была предоставлена лабораторией эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики из постоянно поддерживаемо-

го медико-дозиметрического регистра персонала ПО «Маяк». Процедура поиска и сбора этой информации была подробно описана ранее [6].

На работников изучаемой когорты была собрана информация о различных нерадикационных факторах, таких как курение (92 %), употребление алкоголя (87 %), артериальное давление (95 %), индекс массы тела (80 %) и др., которые могли играть важную роль в развитии ЦВЗ [2].

В настоящем исследовании изучаемыми эффектами являлись заболеваемость и смертность от ЦВЗ (коды МКБ-9: 430–438). Период наблюдения за изучаемой когортой начинался от даты найма на один из основных заводов ПО «Маяк» и продолжался до первого из следующих событий: даты диагностики ЦВЗ (при анализе заболеваемости); даты смерти; 31 декабря 2005 г. для тех работников, которые, как известно, были живы; даты выезда из Озерска или даты получения последней медицинской информации в случае неизвестного жизненного статуса.

В целом при анализе расширенной когорты работников, впервые нанятых на один из основных заводов в 1948–1972 гг., был использован тот же подход, что и при анализе когорты работников, впервые нанятых в первое десятилетие эксплуатации ПО «Маяк» [3]. Сравнение проводилось внутри изучаемой когорты работников ПО «Маяк».

Анализ включал расчет относительного риска (ОР) для категорий одного или более факторов, с поправкой на другие переменные. ОР рассчитывался методом максимального правдоподобия с использованием модуля AMFIT программы EPICURE [11]. 95 %-ные доверительные интервалы (ДИ) для ОР и значения p -тестов на статистическую значимость были рассчитаны с помощью метода правдоподобия,

используя AMFIT. После анализа нерадиационных факторов проводился анализ радиационных факторов с поправкой (с помощью стратификации) на нерадиационные факторы. Были построены модели для трендов риска в зависимости от дозы облучения с помощью пуассоновской регрессии. В основных анализах с помощью стратификации была сделана поправка на пол, достигнутый возраст, календарный период, дату первого найма на предприятие, тот или иной завод, курение, употребление алкоголя. Был проведен анализ чувствительности для изучения влияния дополнительных нерадиационных факторов, на которые делались поправки при анализе радиационных факторов (артериальная гипертония¹, индекс массы тела², продолжительность работы); делались также поправки на дозу внутреннего облучения при анализе дозы внешнего облучения и наоборот; использование различных периодов лагирования (0, 5, 10, 15 и 20 лет). Была проанализирована модификация радиационного риска в зависимости от пола, типа производства (завод) и достигнутого возраста.

Анализ риска в зависимости от внутреннего облучения был ограничен работниками, контролировавшимися на возможное поступление плутония-239. Анализ заболеваемости был ограничен периодом проживания работников изучаемой когорты в Озерске, в связи с тем что информация о мигрантах (о перенесенных заболеваниях и нерадиационных факторах) после того, как они выехали из Озерска, отсутствовала.

Результаты

К 31 декабря 2005 г. в изучаемой когорте было зарегистрировано 7326 случаев ЦВЗ в течение 336738 человеко-лет наблюдения и 1495 смертей от ЦВЗ в течение 717459 человеко-лет наблюдения. В структуре заболеваемости ЦВЗ наибольшая доля (98 %) принадлежала хроническим формам ЦВЗ (коды МКБ-9: 433, 437, 438). В структуру смертности от ЦВЗ, напротив, наибольший вклад (62 % во всей когорте и 82 % у жителей Озерска) внесли смерти, основной причиной которых являлись острые формы ЦВЗ (коды МКБ-9: 430, 431, 432, 434, 436).

Известно, что в развитии ЦВЗ существенную роль играют различные нерадиационные факторы, такие как пол, возраст, курение, артериальная гипертония (АГ), повышенная масса тела и др., поэтому

вначале был проведен анализ ОР заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от некоторых нерадиационных факторов. Как и ожидалось, риск заболеваемости и смертности от ЦВЗ в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» статистически значимо зависел от таких нерадиационных факторов, как пол, возраст, курение, АГ, повышенная масса тела и др. (см. табл. 1).

Риск заболеваемости и смертности от ЦВЗ был статистически значимо ниже у женщин по сравнению с мужчинами и возрастал с увеличением возраста работников как у мужчин, так и у женщин. Заболеваемость ЦВЗ была статистически значимо ниже у работников, впервые нанятых после 1953 г., чем у нанятых в 1948–1953 гг., как у мужчин, так и у женщин. При этом величина ОР заболеваемости ЦВЗ практически не изменялась в субкогортах работников, нанятых после 1953 г. Заболеваемость ЦВЗ была статистически значимо выше у работников, работавших на радиохимическом и плутониевом заводах, чем у работавших на реакторах. Но не было выявлено статистически значимых различий в смертности от ЦВЗ в зависимости от типа производства. Риск заболеваемости и смертности от ЦВЗ был статистически значимо ниже у мужчин, которые никогда не курили, чем у курящих. У женщин подобных статистически значимых различий не было выявлено. Не было обнаружено статистически значимых различий заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от употребления алкоголя ни у мужчин, ни у женщин. Риск заболеваемости и смертности от ЦВЗ был выше у тех мужчин, у которых на момент предварительного медицинского осмотра регистрировалась артериальная гипертония. У женщин тоже наблюдалось подобное различие, но оно было статистически незначимо. Смертность от ЦВЗ была выше у женщин, имевших повышенный индекс массы тела на предварительном медицинском осмотре, чем у тех, кто имел нормальную массу тела. У мужчин статистически значимых различий заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от индекса массы тела не было выявлено.

В табл. 2–3 представлены ОР заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения, а также оценки избыточного относительного риска на единицу дозы (ИОР/Гр). Из табл. 2 видно, что заболеваемость ЦВЗ была статистически значимо выше у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной дозе более 0,2 Гр, чем у подвергшихся облучению в меньших дозах. Результат не зависел от периода лагирования (0, 5, 10, 15 или 20 лет), введения дополнительных поправок на нерадиационные факторы (артериальная гипертония, индекс массы тела, продолжительность работы).

¹ Артериальной гипертонией считали состояние в том случае, если артериальное давление было более 140/90 мм рт. ст.

² Нормальным индексом массы тела считали индекс, равный 18,5–24,99 кг на м²

Таблица 1

Оценки ОР (95 % ДИ) для анализа заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от различных факторов

		Заболеваемость		Смертность	
		ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число смертей
<i>ОР для женщин по сравнению с мужчинами</i>					
Мужчины		1	5009	1	1013
Женщины		0,876 (0,830; 0,925)	2317	0,631 (0,560; 0,711)	482
<i>ОР для работников, впервые нанятых в 1954 г. и позднее, по сравнению с работниками, нанятыми до 1954 г., в зависимости от пола</i>					
Мужчины	1948–1953	1	2061	1	566
	1954–1958	0,728 (0,669; 0,793)	1168	1,013 (0,840; 1,222)	196
	1959–1963	0,621 (0,566; 0,682)	1101	1,254 (1,021; 1,540)	183
	1964–1968	0,696 (0,614; 0,790)	478	0,901 (0,641; 1,266)	45
	1969–1972	0,668 (0,555; 0,804)	201	1,287 (0,795; 2,084)	23
Женщины	1948–1953	1	1179	1	284
	1954–1958	0,815 (0,721; 0,921)	369	0,884 (0,648; 1,207)	51
	1959–1963	0,733 (0,648; 0,830)	393	1,301 (1,015; 1,668)	105
	1964–1968	0,866 (0,734; 1,021)	229	1,395 (0,924; 2,107)	28
	1969–1972	0,732 (0,604; 0,889)	147	1,549 (0,884; 2,715)	14
<i>ОР для работников радиохимического и плутониевого заводов относительно работников реакторного завода в зависимости от пола</i>					
Мужчины	Реакторный завод	1	1222	1	259
	Радиохимический завод	1,133 (1,054; 1,218)	2145	1,131 (0,965; 1,324)	419
	Плутониевый завод	1,089 (1,009; 1,176)	1642	1,116 (0,945; 1,317)	335
Женщины	Реакторный завод	1	412	1	88
	Радиохимический завод	1,251 (1,113; 1,406)	1041	0,949 (0,736; 1,224)	201
	Плутониевый завод	1,144 (1,012; 1,293)	864	0,962 (0,742; 1,248)	193
<i>ОР для некурящих работников по сравнению с курящими работниками в зависимости от пола</i>					
Мужчины	Некурящие	0,840 (0,781; 0,903)	962	0,761 (0,649; 0,894)	205
	Курящие	1	3995	1	760
Женщины	Некурящие	1	2085	1	395
	Курящие	1,157 (0,942; 1,420)	104	1,440 (0,946; 2,191)	27
<i>ОР для непьющих работников по сравнению с пьющими работниками в зависимости от пола</i>					
Мужчины	Непьющие	0,873 (0,732; 1,041)	135	1,022 (0,757; 1,379)	50
	Пьющие	1	4730	1	878
Женщины	Непьющие	1	1196	1	269
	Пьющие	0,958 (0,874; 1,049)	926	0,874 (0,703; 1,086)	137
<i>ОР для работников с АГ по сравнению с работниками без АГ в зависимости от пола</i>					
Мужчины	Без АГ	1	3758	1	685
	С АГ	1,112 (1,027; 1,204)	837	1,355 (1,154; 1,592)	223
Женщины	Без АГ	1	1825	1	334
	С АГ	1,037 (0,904; 1,190)	263	1,201 (0,920; 1,567)	76
<i>ОР для работников с повышенным ИМТ по сравнению с работниками с нормальным ИМТ в зависимости от пола</i>					
Мужчины	ИМТ в норме	1	3487	1	605
	ИМТ > нормы	1,036 (0,952; 1,126)	744	1,123 (0,924; 1,364)	146
Женщины	ИМТ в норме	1	1250	1	187
	ИМТ > нормы	1,047 (0,944; 1,161)	661	1,357 (1,073; 1,718)	149

Примечание:

АГ – артериальная гипертония

ИМТ – индекс массы тела

Анализ заболеваемости ЦВЗ в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения

	<0,2 Гр		0,2–0,5 Гр		0,5–1,0 Гр		>1,0 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	
Основной анализ, лагирование на 0 лет	1	2507	1,123 (1,036; 1,218)	1533	1,208 (1,103; 1,323)	1250	1,608 (1,466; 1,764)	1976	0,413 (0,324; 0,502)
Мужчины	1	1443	1,126 (1,020; 1,242)	1069	1,179 (1,059; 1,313)	927	1,556 (1,394; 1,736)	1529	0,353 (0,260; 0,447)
Женщины	1	1064	1,113 (0,965; 1,283)	464	1,297 (1,092; 1,541)	323	1,766 (1,483; 2,102)	447	0,635 (0,403; 0,868)
<i>Основные анализы, в которых первые x лет после начала работы в контакте с ионизирующим излучением были отнесены к категории «нулевой дозы» при лагировании дозы на x лет</i>									
Основной анализ, лагирование на 5 лет	1	2704	1,133 (1,046; 1,228)	1525	1,197 (1,093; 1,311)	1187	1,611 (1,470; 1,767)	1850	0,392 (0,305; 0,479)
Основной анализ, лагирование на 10 лет	1	3034	1,126 (1,038; 1,222)	1471	1,160 (1,057; 1,274)	1103	1,562 (1,421; 1,717)	1658	0,374 (0,285; 0,462)
Основной анализ, лагирование на 15 лет	1	3364	1,122 (1,033; 1,219)	1395	1,182 (1,075; 1,300)	1036	1,593 (1,446; 1,755)	1471	0,419 (0,322; 0,515)
Основной анализ, лагирование на 20 лет	1	3849	1,103 (1,013; 1,201)	1295	1,157 (1,048; 1,276)	910	1,570 (1,420; 1,736)	1212	0,387 (0,290; 0,485)
<i>Добавление в стратификацию (лагирование на 0 лет)</i>									
Гипергония	1	2507	1,120 (1,029; 1,219)	1533	1,172 (1,064; 1,290)	1250	1,597 (1,448; 1,761)	1976	0,415 (0,321; 0,508)
Индекс массы тела	1	2507	1,090 (0,999; 1,189)	1533	1,191 (1,080; 1,313)	1250	1,566 (1,416; 1,731)	1976	0,407 (0,312; 0,503)
Продолжительность работы	1	2507	1,121 (1,023; 1,229)	1533	1,194 (1,077; 1,323)	1250	1,591 (1,430; 1,771)	1976	0,421 (0,318; 0,523)
Доза внутреннего облучения	1	2507	1,068 (0,976; 1,167)	1533	1,124 (1,016; 1,244)	1250	1,477 (1,329; 1,640)	1976	0,348 (0,254; 0,441)
<i>Анализ (лагирование на 0 лет), ограниченный работниками</i>									
Реакторы	1	369	1,181 (0,992; 1,406)	391	1,290 (1,071; 1,553)	431	1,598 (1,311; 1,949)	440	0,426 (0,222; 0,631)
Радиохимический завод	1	440	1,073 (0,925; 1,245)	754	1,156 (0,983; 1,360)	604	1,626 (1,390; 1,902)	1386	0,437 (0,310; 0,564)
Плутониевый завод	1	1698	1,153 (1,020; 1,303)	388	1,216 (1,039; 1,422)	215	1,461 (1,214; 1,758)	150	0,354 (0,192; 0,516)

Таблица 3

Анализ смертности от ЦВЗ в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения

	<0,2 Гр		0,2–0,5 Гр		0,5–1,0 Гр		>1,0 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число смертей	ОР (95 % ДИ)	Число смертей	ОР (95 % ДИ)	Число смертей	
Основной анализ, лагирование на 0 лет	1	609	0,909 (0,765; 1,079)	281	1,093 (0,906; 1,319)	250	0,972 (0,800; 1,180)	354	0,032 (–0,060; 0,124)
Мужчины	1	349	0,938 (0,757; 1,162)	186	1,162 (0,930; 1,451)	189	1,100 (0,876; 1,383)	288	0,058 (–0,052; 0,168)
Женщины	1	260	0,865 (0,649; 1,151)	95	0,939 (0,654; 1,347)	61	0,674 (0,459; 0,990)	66	–0,039 (–0,206; 0,129)
<i>Основные анализы, в которых первые x лет после начала работы в контакте с ионизирующим излучением были отнесены к категории «нулевой дозы» при лагировании дозы на x лет</i>									
Основной анализ, лагирование на 5 лет	1	613	0,902 (0,760; 1,072)	280	1,099 (0,911; 1,327)	249	0,971 (0,799; 1,180)	352	0,031 (–0,061; 0,123)
Основной анализ, лагирование на 10 лет	1	619	0,903 (0,760; 1,073)	278	1,116 (0,925; 1,346)	247	0,990 (0,814; 1,203)	350	0,037 (–0,057; 0,130)
Основной анализ, лагирование на 15 лет	1	635	0,876 (0,736; 1,042)	269	1,125 (0,933; 1,358)	245	0,997 (0,820; 1,212)	345	0,046 (–0,050; 0,143)
Основной анализ, лагирование на 20 лет	1	663	0,876 (0,735; 1,045)	259	1,163 (0,962; 1,405)	239	1,011 (0,830; 1,231)	333	0,051 (–0,047; 0,150)
<i>Добавление в стратификацию (лагирование на 0 лет)</i>									
Гипертония	1	609	0,968 (0,806; 1,161)	281	1,119 (0,915; 1,367)	250	1,012 (0,822; 1,246)	354	0,040 (–0,058; 0,139)
Индекс массы тела	1	609	0,911 (0,755; 1,099)	281	1,121 (0,915; 1,374)	250	1,037 (0,840; 1,281)	354	0,037 (–0,062; 0,136)
Продолжительность работы	1	609	0,953 (0,796; 1,141)	281	1,154 (0,946; 1,409)	250	0,991 (0,805; 1,220)	354	0,021 (–0,071; 0,113)
<i>Ограничение наблюдения</i>									
Озерек (лагирование на 0 лет)	1	375	0,830 (0,662; 1,041)	168	1,007 (0,781; 1,299)	153	0,799 (0,615; 1,036)	222	–0,041 (–0,136; 0,054)
<i>Введение дополнительной поправки на</i>									
<i>дозу внутреннего облучения</i>									
(лагирование на 0 лет)	1	375	0,809 (0,626; 1,045)	168	1,035 (0,780; 1,372)	153	0,894 (0,666; 1,200)	222	0,004 (–0,121; 0,128)
<i>Анализ (лагирование на 0 лет), ограниченный работниками</i>									
Реакторы	1	110	0,818 (0,577; 1,158)	70	1,165 (0,816; 1,663)	88	0,993 (0,674; 1,462)	79	0,067 (–0,141; 0,275)
Радиохимический завод	1	119	0,978 (0,731; 1,309)	144	1,002 (0,726; 1,383)	110	0,930 (0,685; 1,263)	246	0,004 (–0,104; 0,112)
Плутониевый завод	1	380	0,867 (0,650; 1,155)	67	1,154 (0,832; 1,601)	52	1,058 (0,704; 1,588)	29	0,084 (–0,161; 0,328)

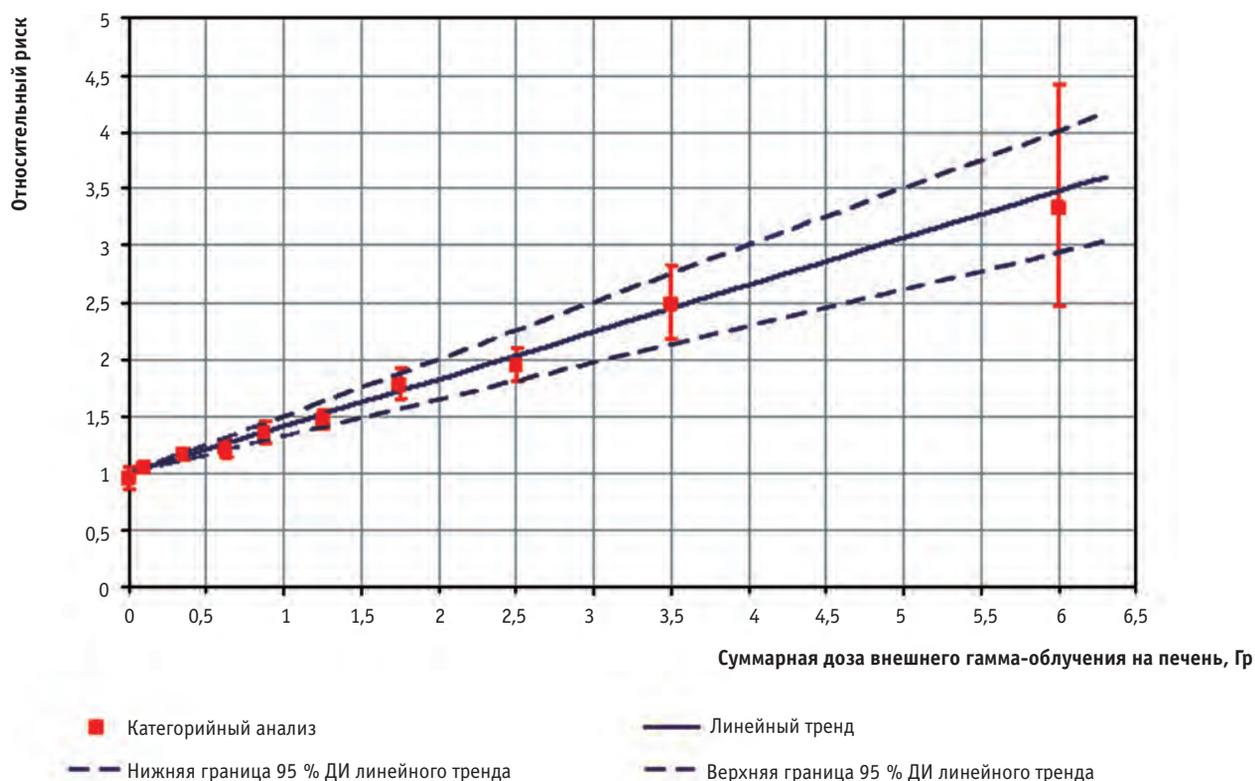


Рис. 3. Заболеваемость ЦВЗ в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения (основной анализ, лагирование на 0 лет). ИОР/Гр = 0,41 (95 % ДИ 0,32–0,50)

Даже после введения поправки на дозу внутреннего альфа-облучения, а также при анализе заболеваемости ЦВЗ в зависимости от типа производства и пола сохранялось пограничное доказательство существования различий риска, обусловленных дозой внешнего гамма-облучения (см. табл. 2).

Выявлен статистически значимый возрастающий тренд заболеваемости ЦВЗ с дозой внешнего гамма-облучения (рис. 3). Поправки на АГ, индекс массы тела, продолжительность работы и внутреннее облучение практически не оказывали влияния на оценку ИОР/Гр. ИОР/Гр у женщин был статистически значимо выше, чем у мужчин (p -значение для взаимодействия = 0,015).

Не было выявлено статистически значимых различий смертности от ЦВЗ в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения (табл. 3), и не было обнаружено статистически значимого тренда смертности от ЦВЗ в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения. Полученные результаты не зависели ни от периода лагирования, ни от введения дополнительных поправок на другие нерадиационные факторы. Ограничение наблюдения только жителями Озерска, введение поправки на внутреннее облучение, а также анализ смертности на разных типах производства и в зависимости от пола не оказали ста-

статистически значимого влияния на полученные результаты (см. табл. 3).

Как уже отмечалось ранее, анализ риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от дозы внутреннего облучения был проведен для работников, контролируемых на возможное поступление плутония-239 в организм. ОР заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени, а также оценки ИОР/Гр представлены в табл. 4–5.

Заболеваемость ЦВЗ была статистически значимо выше у работников, подвергавшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе на печень более 0,025 Гр, чем у работников, подвергавшихся внутреннему облучению в меньших дозах, независимо от введения поправок на другие нерадиационные факторы (табл. 4). Наблюдалось пограничное доказательство выявленных различий при использовании различных периодов лагирования или введения поправки на внешнее облучение, а также при анализе риска заболеваемости ЦВЗ в зависимости от пола (табл. 4).

Выявлен статистически значимый возрастающий тренд заболеваемости ЦВЗ с увеличением суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения (рис. 4). Аналогично результатам предыдущего ана-

Таблица 4

Анализ заболеваемости ЦВЗ в зависимости от дозы внутреннего альфа-облучения печени

	<0,2 Гр		0,2–0,5 Гр		0,5–1,0 Гр		>1,0 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	
Основной анализ, лагирование на 0 лет	1	1748	1,085 (1,003; 1,172)	1658	1,231 (1,122; 1,351)	980	1,570 (1,341; 1,838)	219	0,095 (0,035; 0,154)
Мужчины	1	1184	1,077 (0,983; 1,181)	1078	1,212 (1,085; 1,354)	651	1,624 (1,349; 1,956)	153	0,314 (0,166; 0,462)
Женщины	1	564	1,104 (0,954; 1,277)	580	1,276 (1,073; 1,516)	329	1,455 (1,081; 1,957)	66	0,013 (–0,014; 0,040)
<i>Основные анализы, в которых первые x лет после начала работы в контакте с ионизирующим излучением были отнесены к категории «нулевой дозы» при лагировании дозы на x лет</i>									
Основной анализ, лагирование на 5 лет	1	2138	1,066 (0,986; 1,152)	1479	1,267 (1,152; 1,394)	810	1,557 (1,314; 1,845)	178	0,135 (0,054; 0,215)
Основной анализ, лагирование на 10 лет	1	2545	1,072 (0,991; 1,160)	1290	1,303 (1,177; 1,443)	630	1,722 (1,427; 2,077)	140	0,229 (0,106; 0,353)
Основной анализ, лагирование на 15 лет	1	2989	1,118 (1,030; 1,214)	1078	1,364 (1,214; 1,531)	442	1,861 (1,494; 2,320)	96	0,411 (0,209; 0,614)
Основной анализ, лагирование на 20 лет	1	3479	1,110 (1,013; 1,215)	805	1,408 (1,224; 1,620)	271	1,800 (1,334; 2,430)	50	0,729 (0,374; 1,084)
<i>Добавление в стратификацию (лагирование на 0 лет)</i>									
Гипертония	1	1748	1,103 (1,017; 1,197)	1658	1,255 (1,138; 1,383)	980	1,621 (1,371; 1,917)	219	0,215 (0,113; 0,318)
Индекс массы тела	1	1748	1,095 (1,008; 1,189)	1658	1,249 (1,132; 1,378)	980	1,564 (1,323; 1,850)	219	0,155 (0,066; 0,244)
Продолжительность работы	1	1748	1,116 (1,025; 1,214)	1658	1,293 (1,169; 1,429)	980	1,607 (1,355; 1,906)	219	0,120 (0,042; 0,197)
Доза внешнего облучения	1	1748	1,053 (0,965; 1,149)	1658	1,145 (1,030; 1,274)	980	1,454 (1,206; 1,754)	219	0,110 (0,018; 0,203)
<i>Анализ (лагирование на 0 лет), ограниченный работниками</i>									
Реакторы	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Радиохимический завод	1	792	1,112 (1,002; 1,234)	1031	1,223 (1,083; 1,382)	621	1,567 (1,215; 2,022)	73	0,517 (0,239; 0,796)
Плутониевый завод	1	781	1,064 (0,940; 1,203)	580	1,268 (1,094; 1,470)	352	1,582 (1,290; 1,939)	146	0,042 (0,000; 0,084)

Анализ смертности от ЦВЗ в зависимости от дозы внутреннего альфа-облучения печени

	<0,2 Гр		0,2–0,5 Гр		0,5–1,0 Гр		>1,0 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число смертей	ОР (95 % ДИ)	Число смертей	ОР (95 % ДИ)	Число смертей	
Основной анализ, лагирование на 0 лет	1	121	0,845 (0,642; 1,113)	179	1,115 (0,830; 1,498)	178	1,022 (0,650; 1,607)	35	0,143 (–0,080; 0,367)
Мужчины	1	86	0,854 (0,616; 1,182)	115	1,224 (0,865; 1,731)	120	0,922 (0,531; 1,600)	23	–0,056 (–0,154; 0,043)
Женщины	1	35	0,803 (0,478; 1,351)	64	0,905 (0,515; 1,588)	58	1,242 (0,552; 2,794)	12	0,405 (–0,183; 0,994)
<i>Основные анализы, в которых первые x лет после начала работы в контакте с ионизирующим излучением были отнесены к категории «нулевой дозы» при лагировании дозы на x лет</i>									
Основной анализ, лагирование на 5 лет	1	144	0,907 (0,692; 1,188)	172	1,175 (0,878; 1,572)	166	1,197 (0,750; 1,910)	31	0,189 (–0,077; 0,454)
Основной анализ, лагирование на 10 лет	1	165	1,002 (0,772; 1,300)	177	1,192 (0,891; 1,594)	142	1,321 (0,821; 2,126)	29	0,238 (–0,081; 0,557)
Основной анализ, лагирование на 15 лет	1	197	1,061 (0,825; 1,365)	172	1,191 (0,889; 1,597)	118	1,425 (0,877; 2,316)	26	0,311 (–0,087; 0,710)
Основной анализ, лагирование на 20 лет	1	242	1,053 (0,820; 1,351)	160	1,035 (0,762; 1,405)	88	1,500 (0,912; 2,467)	23	0,381 (–0,111; 0,873)
<i>Добавление в стратификацию (лагирование на 0 лет)</i>									
Гипертония	1	121	0,939 (0,703; 1,255)	179	1,253 (0,917; 1,711)	178	1,002 (0,606; 1,658)	35	0,041 (–0,114; 0,196)
Индекс массы тела	1	121	0,852 (0,633; 1,146)	179	1,182 (0,860; 1,626)	178	1,030 (0,634; 1,673)	35	0,076 (–0,104; 0,255)
Продолжительность работы	1	121	0,833 (0,626; 1,108)	179	1,071 (0,789; 1,452)	178	1,068 (0,670; 1,702)	35	0,173 (–0,084; 0,431)
<i>Ограничение наблюдения</i>									
Озерск (лагирование на 0 лет)	1	117	0,845 (0,641; 1,115)	170	1,102 (0,817; 1,485)	164	1,028 (0,646; 1,635)	30	0,151 (–0,084; 0,386)
<i>Введение дополнительной поправки на</i>									
дозу внешнего облучения									
(лагирование на 0 лет)	1	117	0,893 (0,660; 1,209)	170	1,245 (0,892; 1,738)	164	1,215 (0,701; 2,105)	30	0,158 (–0,174; 0,489)
<i>Анализ (лагирование на 0 лет), ограниченный работниками</i>									
Реакторы	–		–		–		–		–
Радиохимический завод	1	49	0,878 (0,601; 1,281)	103	1,126 (0,752; 1,686)	107	1,071 (0,555; 2,068)	15	0,008 (–0,259; 0,276)
Плутониевый завод	1	59	0,707 (0,456; 1,096)	63	1,042 (0,664; 1,636)	71	0,909 (0,484; 1,709)	20	0,204 (–0,127; 0,535)

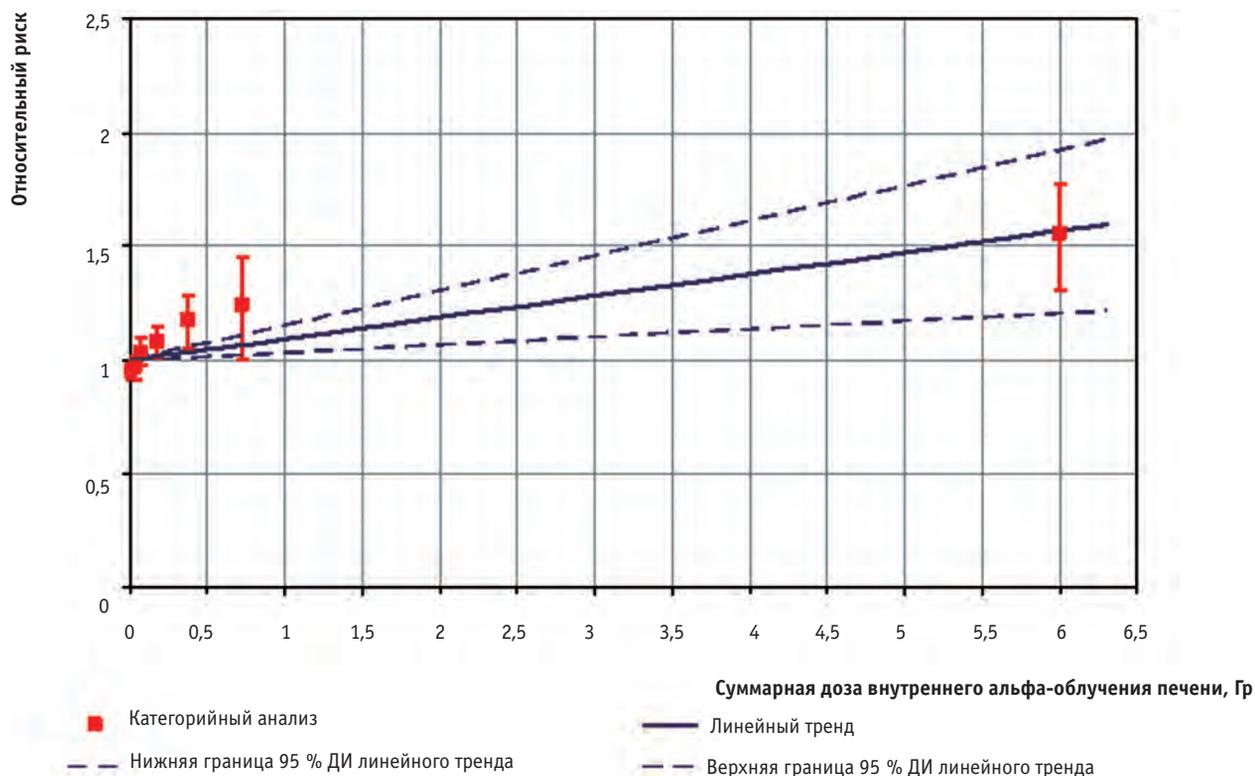


Рис. 4. Заболеваемость ЦВЗ в зависимости от дозы внутреннего альфа-облучения печени (основной анализ, лагирование на 0 лет). ИОР/Гр = 0,10 (95 % ДИ 0,04–0,15)

лиза [3], значение ИОР/Гр для заболеваемости ЦВЗ возрастало с увеличением периода лагирования. Поправки на индекс массы тела, продолжительность работы и внешнее гамма-облучение не имели значимого влияния на оценку ИОР/Гр, хотя величина ИОР/Гр становилась выше при введении поправки на АГ (табл. 4). Доказательство выявленного тренда относилось, в основном, к мужчинам ($p < 0,001$), а также к работникам радиохимического завода ($p = 0,001$).

Не было выявлено статистически значимой зависимости риска смертности от ЦВЗ от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения печени (табл. 5). Не установлено также статистически значимого тренда риска смертности от ЦВЗ в зависимости от дозы внутреннего альфа-облучения. Полученный результат не зависел ни от периода лагирования, ни от введения дополнительных поправок на другие нерадиационные факторы. Ограничение наблюдения жителями Озерска, введение поправки на внешнее облучение, а также анализ смертности от ЦВЗ на разных производствах и в зависимости от пола работников не вносили существенных изменений в полученные результаты (табл. 5).

Обсуждение

Настоящий анализ риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых в 1948–1972 гг., был проведен подобно предыдущему анализу [3] и включал работников, нанятых после 1958 г., подвергшихся пролонгированному облучению в более низких дозах. Исследование риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от дозы внешнего и внутреннего облучения имело высокую статистическую мощность, что было обусловлено большой численностью когорты, длительным периодом наблюдения и широким диапазоном доз облучения. Период наблюдения, который являлся практически полным для работников, проживавших в Озерске, был расширен на пять лет по сравнению с предыдущим анализом. Расширение когорты и периода наблюдения позволило увеличить более чем в 1,6 раза число случаев и смертей от ЦВЗ, а также соответствующее им число человеко-лет наблюдения по сравнению с предыдущим анализом. Проведенное исследование имеет ряд преимуществ по сравнению с другими подобными исследованиями. В настоящем исследовании был проведен анализ как смертности, так и заболеваемости ЦВЗ. При анализе были учтены нерадиационные факторы, т.к. была собрана полная информация о таких

факторах, как курение и употребление алкоголя, АГ, индекс массы тела, исходное состояние здоровья и др. Контроль качества, проведенный в рамках настоящего исследования, показал высокий уровень полноты и точности первичных данных, использованных в анализе. Информация об измеренных дозах внешнего гамма-облучения имела практически для всех членов когорты. К сожалению, оценки доз внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония имелись лишь для части когорты, поэтому анализ риска в зависимости от дозы внутреннего облучения был ограничен работниками, контролировавшимися на содержание плутония в организме.

Настоящее исследование, как и предыдущее исследование риска [3], показало, что заболеваемость и смертность от ЦВЗ в изучаемой когорте, как и ожидалось, статистически значимо зависели от таких нерadiационных факторов, как пол, возраст, курение, АГ, индекс массы тела. Следует подчеркнуть, что риск заболеваемости ЦВЗ был ниже среди работников, нанятых на ПО «Маяк» после 1958 г., когда дозы облучения стали существенно ниже, чем в первое десятилетие деятельности ПО «Маяк», когда работники подверглись облучению в наиболее высоких дозах [6]. Расширение когорты и периода наблюдения позволило существенно увеличить статистическую мощность исследования в области низких доз по сравнению с предыдущим исследованием [3]. В результате настоящего анализа был выявлен повышенный риск заболеваемости ЦВЗ у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной дозе более 0,2 Гр при сравнении с теми, кто облучался в меньших дозах. Однако доказательство повышенного риска при дозах 0,2–0,5 Гр становилось пограничным при использовании различных периодов лагирования и введения поправки на нерadiационные факторы (индекс массы тела) или дополнительной поправки на внутреннее облучение и относилось, в основном, к мужчинам, а также работникам плутониевого завода.

Среди работников, контролировавшихся на содержание плутония-239 в организме, был выявлен повышенный риск заболеваемости ЦВЗ у подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе на печень более 0,025 Гр по сравнению с работниками, подвергшимися облучению в меньших дозах. Однако доказательство повышенного риска при дозах 0,025–0,1 Гр становилось пограничным при использовании различных периодов лагирования или введении поправки на внешнее облучение и относилось, в основном, к работникам радиохимического завода.

В настоящем исследовании, так же как и в предыдущем исследовании [3], не было выявлено статистически значимой зависимости смертности от ЦВЗ ни

от суммарной дозы внешнего гамма-облучения, ни от суммарной дозы внутреннего альфа-облучения.

Оценки ИОР/Гр для заболеваемости и смертности от ЦВЗ, полученные в настоящем исследовании и исследованиях других когорт, подвергшихся внешнему воздействию излучения с низкой ЛПЭ, в целом, были согласованы. Оценка ИОР/Гр для заболеваемости ЦВЗ, полученная в результате анализа расширенной когорты работников ПО «Маяк», была выше оценки, полученной для заболеваемости ЦВЗ в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии [16], но была хорошо согласована с оценкой, полученной для заболеваемости в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [8]. Оценка ИОР/Гр для смертности от ЦВЗ у работников ПО «Маяк» согласуется с оценкой риска смертности, полученной при исследовании когорты лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии [12], но она существенно ниже оценок, полученных в международном исследовании [15] и в исследовании когорты работников ООО «Британское ядерное топливо» [9]. Центральные оценки ИОР/Гр для смертности от ЦВЗ, полученные в исследовании Национального регистра радиационных работников Соединенного Королевства [10] и в исследовании шахтеров урановых рудников Германии [7], статистически значимо не отличаются от нуля, но близки к оценкам ИОР/Гр для смертности от ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк».

В настоящее время отсутствует информация об оценках риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в когортах работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония, поэтому провести сравнение полученных в настоящем исследовании результатов с результатами других исследований не представляется возможным. Оценки ИОР/Гр для заболеваемости и смертности от ЦВЗ, полученные в настоящем исследовании, хорошо согласуются с оценками, полученными в предыдущем исследовании когорты работников ПО «Маяк» [3]. Расширение когорты и периода наблюдения по сравнению с предыдущим анализом заболеваемости и смертности от ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк» увеличило точность оценок ИОР/Гр.

Выводы

Риск заболеваемости ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на один из основных заводов в 1948–1972 гг. (18763 человека), статистически значимо зависел как от нерadiационных, так и радиационных факторов.

Выявлены возрастающие тренды риска заболеваемости ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк» с ростом суммарной дозы внешнего гамма-облучения и суммарной дозы внутреннего альфа-облучения пече-

ни после введения поправки на нерадиационные факторы.

Не выявлено статистически значимого тренда риска смертности от ЦВЗ с ростом дозы внешнего гамма-облучения и внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония-239.

Оценки риска, полученные при исследовании заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от внешнего гамма-облучения в когорте работников ПО «Маяк», в целом, сопоставимы с оценками, полученными в других исследованиях.

Благодарность

Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России и Европейской Комиссии (контракт №FP6-516478 «Изучение радиационного риска на Южном Урале» в рамках программы «Ядерное деление и радиационная защита» Европейской Комиссии, Государственный контракт №11.309.06.0 «Клинико-эпидемиологическая оценка радиационного риска соматических (неопухолевых) и генетических последствий хронического облучения», Государственный контракт №11.311.09.0 «Изучение эффектов хронического облучения в когорте работников ПО «Маяк»»).

Авторы хотели бы поблагодарить коллектив отдела радиационной безопасности ПО «Маяк», возглавляемого Е.К. Василенко, и отдела внутренней дозиметрии ЮУрИБФ, возглавляемого В.В. Хохряковым, за предоставление доступа к базе данных *Маяк-Дозы-2005*, созданной в рамках российско-американского сотрудничества, коллектив лаборатории эпидемиологии ЮУрИБФ, возглавляемой М.Э. Сокольниковым, и лично Н.А. Кошурникову за предоставление доступа к Медико-дозиметрическому регистру персонала ПО «Маяк», коллектив лаборатории гигиены труда ЮУрИБФ, возглавляемой Ф.Д. Третьяковым, за предоставление доступа к Регистру причин смерти жителей Озерска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes. – United Nations, New York, 2008.
2. Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al. The «Clinic» medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. // *Health Phys.*, 2008, **94**, P. 449–458.
3. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. // *Radiat. Res.*, 2010, **174**, P. 851–864.
4. Fountos B.N., Rabovsky J.L. The Department of Energy's Russian Health Studies Program. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, P. 187–189.
5. Guide to International Statistical Classification of Diseases, Traumas and Causes of Death Revision of 1975. – Geneva: WHO, 1980.
6. Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. // *Radiat Res.*, 1999, **152**, No. 4, P. 352–363.
7. Kreuzer M., Kreisheimer M., Kandel M. et al. Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946–1998. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2006, **45**, P. 59–166.
8. Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Y. et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. // *Health Phys.*, 2006, **90**, P. 199–207.
9. McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. // *Int. J. Epidemiol.*, 2008, **37**, P. 506–518.
10. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. // *Brit. J. Cancer*, 2009, **100**, P. 206–212.
11. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. EPICURE Users Guide. Hirosoft. – Seattle: WA, 1993.
12. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. // *B.M.J.*, 2010, **340**, b5349
13. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C. et al. Mayak worker dosimetry study: an overview. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, P. 190–206.
14. Vasilenko E., Gorelov M., Smetanin M. et al. Mayak Worker Dosimetry Study Project 2.4. Volume I: Overview of dose assignment methodology for Mayak workers. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, 7.13–7.19, CD-ROM.
15. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers. // *Int. J. Epidemiol.*, 2007, **36**, P. 1126–1135.
16. Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S. et al. Non-cancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. // *Radiat Res.*, 2004, **161**, P. 622–632.

Поступила: 11.10.2011

Принята к публикации: 22.11.2011

Л.А. Суворова, В.Ю. Нугис

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЛЕЙКОГРАММА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА В ДОЗАХ МЕНЕЕ 1 Гр

L.A. Suvorova, V.Yu. Nugis

Dynamics of Leucocytes and Leucogram after a Single Human Exposure to Doses below 1 Gy

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить функциональное состояние гранулоцитарно-макрофагального ростка по данным периферической крови в первые 60 суток после однократного случайного гамма-бета-облучения людей в дозах менее 1 Гр.

Материал и методы: Под наблюдением находились 67 человек, подвергшихся однократному гамма-бета-облучению в дозах 0,1–0,9 Гр в результате аварии на Чернобыльской АЭС (31 человек) и при испытании ядерного оружия на полигоне на о. Новая Земля (36 человек). В течение 58–60 суток исследовали изменения уровней лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и лимфоцитов. Контролем служили показатели периферической крови 21 практически здорового человека (15 мужчин и 6 женщин), у которых ежедневно в течение 60 суток исследовались анализы крови. Гематологические данные были подвергнуты статистической обработке с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты: При однократном внешнем гамма-бета-облучении в дозах до 1 Гр изменения уровня лейкоцитов и структуры лейкограммы происходят в пределах границ физиологической нормы. При радиационном воздействии в дозах 0,1–0,2 Гр на полигоне на о. Новая Земля с 7-х по 20-е сутки отмечалось повышение среднего количества лейкоцитов и нейтрофилов в крови до верхней границы нормы. При относительно более высоких дозах облучения 0,4–0,6 Гр данного феномена не отмечалось, и средний уровень лейкоцитов (нейтрофилов) приближался к нижней границе нормы в течение 58 суток наблюдения. У лиц, подвергшихся облучению при аварии на Чернобыльской АЭС, при дозах порядка 0,1–0,9 Гр также отмечался невысокий кратковременный (с 14-х по 16-е сутки) подъем количеств лейкоцитов и нейтрофилов в крови с последующим снижением в течение 12 суток (с 17-х по 23-и сутки). При дозах порядка 0,6–0,9 Гр уровень нейтрофилов снижался до нижней границы нормы.

Заключение. При дозах облучения порядка 0,1–0,9 Гр на лейкоцитарных и нейтрофильных кривых отмечается ряд особенностей: abortивный подъем среднего уровня нейтрофилов с последующим снижением их числа на 3–4-й неделе и дальнейшим восстановлением до уровня средней величины нормы. С 35-х по 50-е сутки выявляется вторичное западение уровня нейтрофилов периферической крови. Кривая нейтрофилов у лиц с нулевой дозой соответствовала таковой при облучении от 0,1 до 0,9 Гр.

Ключевые слова: гамма-бета-облучение, периферическая кровь, лейкоциты, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, лимфоциты

ABSTRACT

Purpose: To assess the functional status of granulocyte-macrophage stem according to peripheral blood counts in the coming 60 days after a single gamma-beta radiation in doses less than 1 Gy.

Material and methods: A group of 67 humans exposed to a low – radiation dose (0.1–0.9 Gy) due to the Chernobyl power plant catastrophe (31 people) and nuclear arms tests at Novaya Zemlya (36 people) were tested for blood composition and thrombocyte count. The counts of red blood and thrombocytes were studied within a period of 58–60 days since the exposure. The values obtained were compared against daily blood counts of 21 volunteers (15 males and 6 females) in the course of 60 days period. The statistical data were analyzed applying Statistica 6.0 software.

Results: With a single external gamma-beta exposure to doses less than 1 Gy, all changes in the leucocytes rate and leucogram structure do not go beyond the physiological norm. Those subjected to irradiation at Novaya Zemlya in doses of 0.1–0.2 Gy showed an increase in the mean values of these parameters to the upper limit of normal at days 7 to 20. At relatively higher doses of radiation of 0.4–0.6 Gy (0.5 Gy), this phenomenon was not observed and the mean rate of leucocytes (neutrophils) was close to the lower boundary of the norm within 58 days of observation. In persons exposed to radiation at Chernobyl, the leucocyte and neutrophil curves at doses of radiation exposure of 0.1–0.9 Gy have also demonstrated a slight short-term increase (14 to 16 days) of these values, with the subsequent decrease since days 17 to 23. At doses of 0.6–0.9 Gy, neutrophil count was reduced to the lower limit of normal.

Conclusion: At doses of radiation exposure of 0.1–0.9 Gy, the leucocyte and neutrophil curves have indicated to a number of features: abortive rise of the mean level of neutrophils with a subsequent decline in their counts at weeks 3–4 and a further reduction to the average level. In days 35 to 50, a secondary retraction of the level of peripheral blood neutrophils was revealed. Neutrophils curve in persons with «0» dose corresponded to those irradiated from 0.1 to 0.9 Gy. At doses of radiation exposure exceeding 0.4 Gy, the decrease in the mean count of neutrophils goes down to the lower limit of normal one.

Key words: γ - β -radiation, peripheral blood, leucocyte, neutrophil, monocyte, eosinophil, lymphocyte

Введение

В настоящее время в документе НКДАР ООН [1] предлагается малыми дозами считать только дозы не больше 0,2 Гр.

С научной точки зрения, конкретное ограничение верхней границы малых доз величиной 0,2 Гр довольно спорно (поскольку эта величина обусловлена эпидемиологическими данными). Однако, не всту-

пая в дискуссию по этому вопросу, подчеркнем, что интерес к эффектам малых доз радиации стал особенно актуальным после аварии на Чернобыльской АЭС. По мнению А.Н. Котерова [2], вольное обращение с термином *малая доза* не безобидно, особенно если такими дозами называть 0,5–1,0 Гр, при которых явно наблюдаются повреждающие эффекты на клеточном и организменном уровне.

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

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia. E-mail: nugisvju@list.ru.

Помимо повреждающего эффекта, слабые воздействия радиации также могут приводить к такому явлению, как гормезис, т.е. стимулирующее влияние на функционирование биологических объектов [3].

Данная работа является продолжением описания гемопоэза (уровень лейкоцитов и лейкограмма) у 67 человек, подвергшихся однократному гамма-бета-облучению в дозах менее 1 Гр. В предыдущей работе [4] была описана динамика эритроидного и тромбоцитарного ростков.

Материал и методы

Под наблюдением находились 67 человек, пострадавших в двух радиационных аварийных ситуациях – при испытании ядерного оружия на полигоне на о. Новая Земля 14 октября 1969 г. (группа А) и при аварии на Чернобыльской АЭС 26 апреля 1986 г. (группа Б).

Группа А состояла из 36 человек, которые были облучены в результате аварийного выброса и подверглись действию гамма-бета-излучения. По данным дозиметрической службы, 17 человек (подгруппа А-1) подверглись облучению в дозах порядка 0,1–0,2 Гр и 19 человек (подгруппа А-2) – 0,4–0,6 Гр. По данным работы [5], дозиметрические показатели были скорректированы, и доза облучения для подгруппы А-1 составила 100–150 мЗв, а для подгруппы А-2 – 500 мЗв. Пострадавшие поступили в клинику только на 9–11 день после инцидента и существенных жалоб на состояние здоровья не предъявляли.

Вторая группа Б состояла из 31 человека. У восьми человек дицентрики не были обнаружены, и им условно была приписана доза «0» Гр (Б-1). У 15 человек цитогенетические оценки дозы радиационного воздействия располагались в диапазоне 0,1–0,4 Гр (Б-2). У восьми человек дозы были больше 0,4 Гр (0,6–0,9 Гр) (Б-3).

В течение двух месяцев с момента поступления у пострадавших исследовалось количество в крови лейкоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и лимфоцитов. Контролем служили динамические исследования в течение 60 суток показателей периферической крови практически здоровых людей (15 мужчин и 6 женщин, собственные данные).

Гематологические данные были подвергнуты статистической обработке с использованием программы Statistica 6.0. В приводимых в работе рисунках сплошной толстой линией обозначена динамика среднего значения рассматриваемого показателя крови у лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению, а точечная толстая линия демонстрирует колебания средней величины того же показателя у здоровых доноров. Точечные тонкие линии соответствуют \pm среднему квадратичному отклонению (σ) для нормальных значений.

Результаты и обсуждение

Как известно, уровень лейкоцитов крови складывается из парциальных составляющих: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и лимфоцитов (базофилы составляют ничтожно малую величину).

Рассматривая особенности поведения кривых динамики числа лейкоцитов и нейтрофилов в зависимости от дозы облучения, необходимо отметить, что в наших наблюдениях изменения количества лейкоцитов полностью отражались нейтрофильными кривыми. Поэтому в дальнейшем для иллюстрации гематологического материала будут приводиться кривые только нейтрофилов.

Характеризуя реакцию кроветворной ткани на облучение в дозах менее 1 Гр, следует подчеркнуть, что все изменения количественного состава лейкоцитов в среднем происходили в пределах границ физиологической нормы.

Несмотря на высокую радиочувствительность кроветворной ткани, выявить влияние поражающего эффекта для величин доз 0,1–0,2 Гр было практически невозможно. Однако в нашем исследовании при дозах облучения 0,1–0,2 Гр (подгруппа А-1) в сроки с 7-х по 20-е сутки на фоне существенных индивидуальных различий в целом отмечалась тенденция к увеличению среднего количества нейтрофилов до верхней границы нормы с последующим его снижением до уровня средних величин (рис. 1). Уровень моноцитов и эозинофилов оставался стабильным на протяжении всего срока исследования и соответствовал показателям нормы.

В отличие от реакции крови на облучение в дозах 0,1–0,2 Гр, при более высоких уровнях лучевой нагрузки (больше 0,4 Гр – подгруппа А-2), опять-таки на фоне высокой индивидуальной вариабельности, количество лейкоцитов и нейтрофилов уменьшалось с 11-ых суток наблюдения практически до нижней границы нормы (рис. 2), тогда как количество палочкоядерных нейтрофилов, напротив, приближалось к верхней границе нормы, что несомненно свидетельствует об определенной напряженности в миелоидном ростке кроветворения (рис. 3). Абсолютное количество моноцитов также снижалось и составляло менее средней величины нормы. Уровень эозинофилов соответствовал норме.

Сопоставляя показатели крови у двух дозовых подгрупп пострадавших А-1 и А-2, очевидно, что даже при относительно небольшой разнице в величине дозовых нагрузок, при облучении в дозах порядка 0,4 Гр и выше отмечается снижение уровня лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов по сравнению с нормой и облучением в меньших дозах.

Переходя к характеристике гематологического материала лиц, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС (группа Б), следует напомнить, что

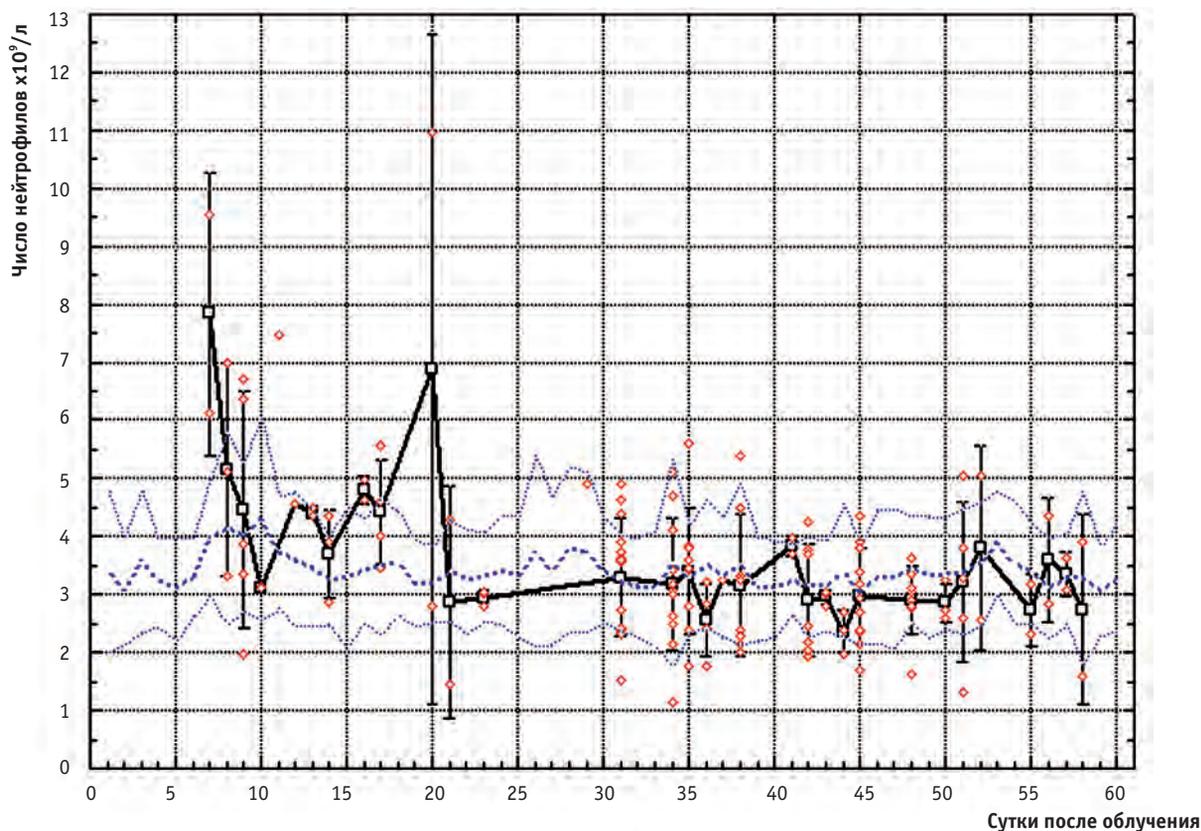


Рис. 1. Динамика уровня нейтрофилов (сплошная линия) у лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению при ядерном испытании на о. Новая Земля (группа А-1, доза 0,1–0,2 Гр) (точечная толстая линия – величина среднего для нормы; точечные тонкие линии – $\pm\sigma$ для нормы)

при испытании ядерного оружия на полигоне на о. Новая Земля лица, подвергшиеся гамма-бета-облучению находились в каютах (дозы 0,1–0,2 Гр) и на палубе теплохода (дозы 0,4–0,6 Гр) в течение 35–40 минут, в то время как определить сроки пребывания в зоне облучения для каждого из пострадавших при чернобыльской аварии не так просто. Однако, учитывая в целом невысокую величину полученных доз, мы полагаем, что разница в мощности дозы не существенно не отразилась на показателях крови этих двух групп пострадавших. Поэтому представленные данные вполне сопоставимы в плане лучевой нагрузки на гемопоэз. Не следует забывать также о трудности физической и биологической дозиметрии в области субклинических доз до 1 Гр.

Хотя сформированные по критерию величины оцененной биологической дозы подгруппы Б-1, Б-2 и Б-3 лиц, подвергшихся радиационному воздействию при аварии на Чернобыльской АЭС, не совсем сопоставимы по количеству пострадавших, мы рискнули выявить некоторые закономерности реакции крови на облучение при данных разных уровнях доз («0», 0,1–0,4 Гр и 0,6–0,9 Гр соответственно). При дозах 0,1–0,4 Гр до 14-ых суток включительно средние количества лейкоцитов и нейтрофилов не отличались от нормальных значений. Далее, на 15–16-ые

сутки, на лейкоцитарной и нейтрофильной кривых отмечалась кратковременная тенденция к подъему среднего числа этих форменных элементов, а затем следовало постепенное снижение количества лейкоцитов (нейтрофилов) с 17-х по 28-е сутки до уровней ниже средних контрольных значений (24–28-е сутки) с последующим выходом в среднем на нормальный уровень (рис. 4).

При условной дозе «0» и в связи с высокой индивидуальной вариабельностью наблюдаемых уровней нейтрофилов трудно выделить какую-либо общую закономерность в сроки от 2-х по 20-е сутки. Однако с 21-х по 32-е сутки отмечалось снижение числа нейтрофилов по сравнению со средней нормой (рис. 5), что, по-видимому, свидетельствует об имевшем место облучении. При более высоком уровне радиационного воздействия порядка 0,6–0,9 Гр на нейтрофильной кривой на 13–14-е сутки было обнаружено снижение среднего числа клеток, после чего можно отметить некое подобие «абортного» подъема (15–17-ые сутки).

В дальнейшем, с 18-х по 28-е сутки, уровень нейтрофилов в целом был приближен к нижней границе нормы с последующим восстановлением до уровня средних контрольных значений на 30–35-е сутки (рис. 6).

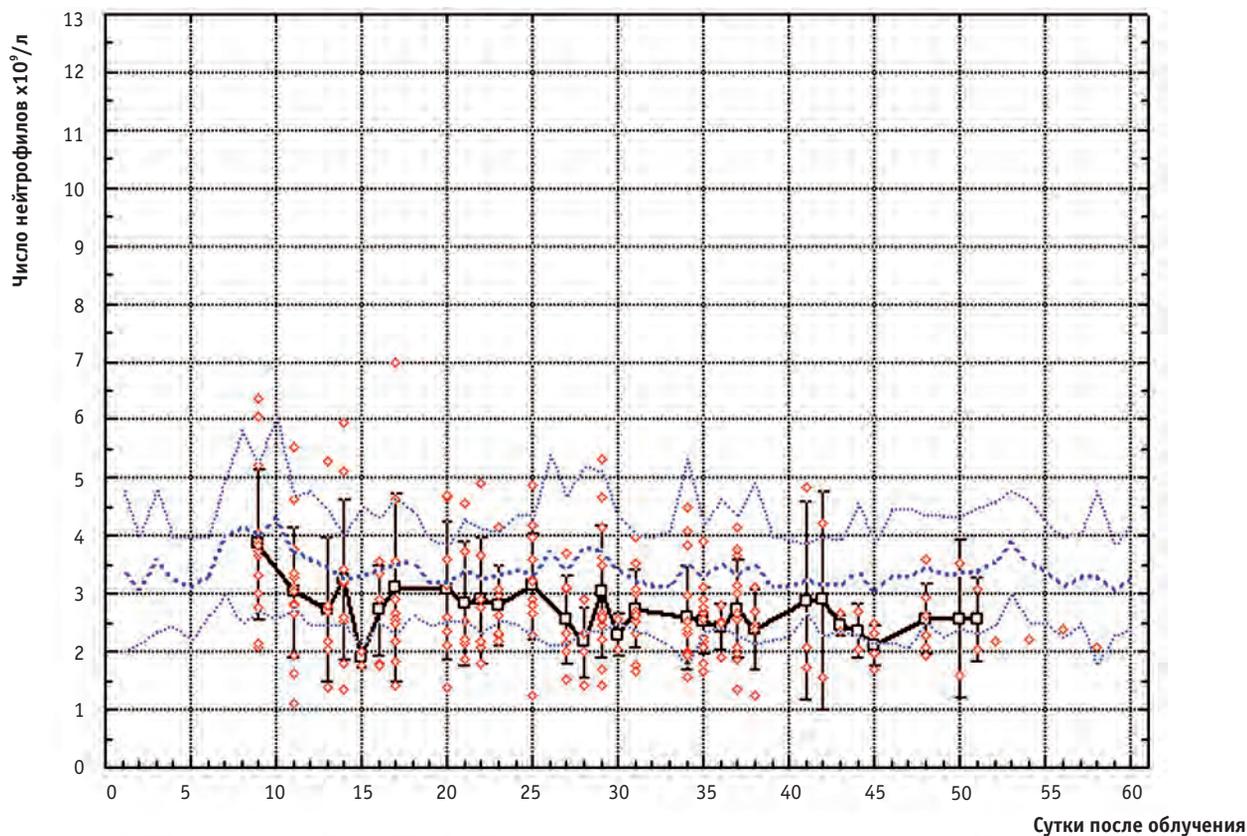


Рис. 2. Динамика уровня нейтрофилов (сплошная линия) у лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению при ядерном испытании на о. Новая Земля (группа А-2, доза 0,4–0,6 Гр) (точечная толстая линия – величина среднего для нормы; точечные тонкие линии – $\pm\sigma$ для нормы)

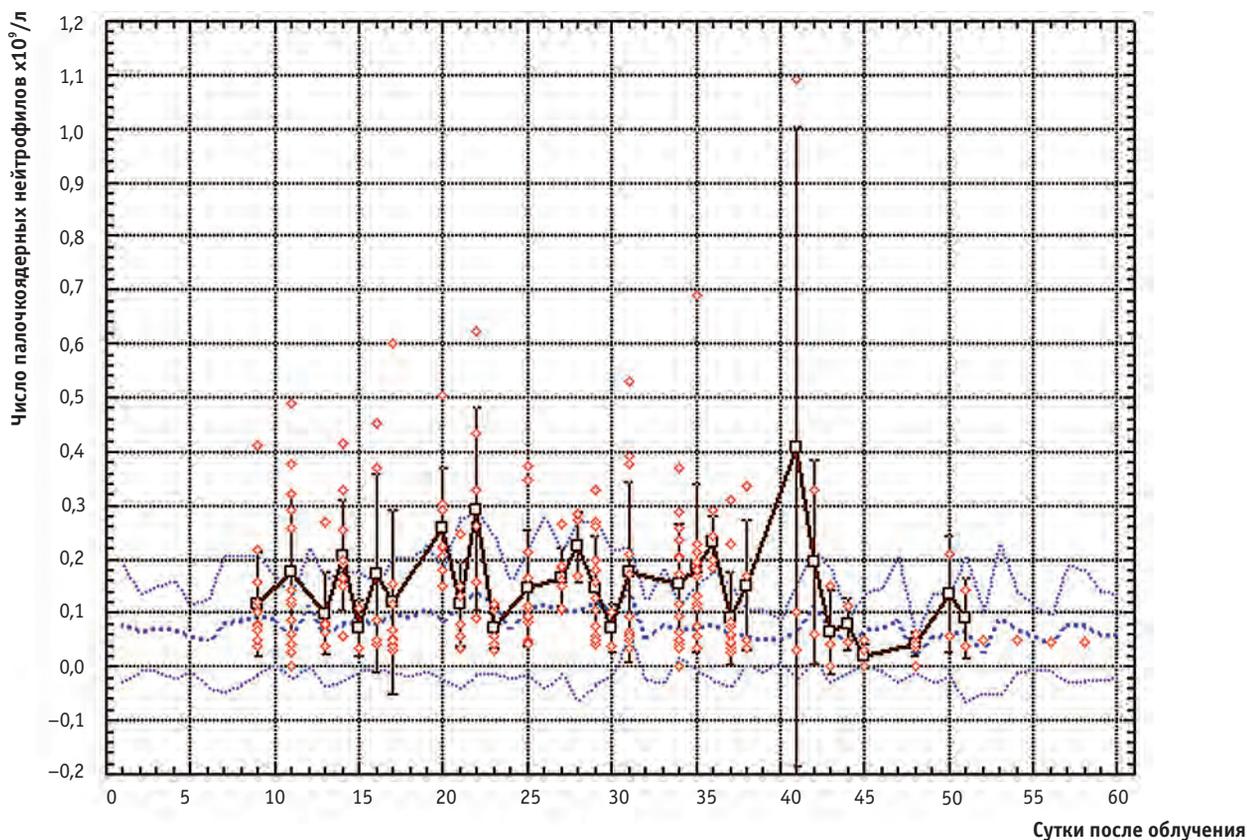


Рис. 3. Динамика абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов (сплошная линия) у лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению при ядерном испытании на о. Новая Земля (группа А-2, доза 0,4–0,6 Гр) (точечная толстая линия – величина среднего для нормы; точечные тонкие линии – $\pm\sigma$ для нормы)

Следует отметить, что восстановление числа нейтрофилов происходит медленно, при этом отмечается более выраженная, чем в норме, нестабильность величины среднего показателя у отдельных индивидуумов. Вторичное уменьшение числа нейтрофилов можно заметить в сроки с 37-х по 51-е сутки после облучения.

Аналогичные факты были отмечены в работе [6] у большой группы лиц, облучившихся в дозах 0,5–0,85 Гр. При этом в периферической крови также наблюдались две волны снижения уровня лейкоцитов периферической крови через две недели и полтора месяца после облучения.

Наряду с выявлением невысокого «абортного» подъема числа нейтрофилов с 15-х по 17-е сутки в эти же сроки в формуле крови увеличивалось количество палочкоядерных нейтрофилов при всех исследованных уровнях доз («0», 0,1–0,4 Гр и 0,4–0,6 Гр). При этом в дальнейшем уровень палочкоядерных нейтрофилов находился в пределах границ физиологической нормы в течение всех двух месяцев исследования. Абсолютное количество моноцитов и эозинофилов снижалось соответственно снижению уровня лейкоцитов в русле крови в те же сроки, что свидетельствовало о сохранности гармоничного состава периферической крови и одинаковой радиочувстви-

тельности коммитированных клеточных элементов для этой группы клеток.

Хорошо известно, что уровень лимфоцитов периферической крови используется при лучевых поражениях как один из ранних биологических индикаторов дозы. Установлено существование определенной корреляции между изменением уровня лимфоцитов периферической крови в ближайшие сроки после облучения и дозой радиационного воздействия [7–12]. При этом большинством исследователей отмечается большая вариабельность в определении дозы по лимфоцитарному тесту. Среди возможных наиболее значимых причин такой неопределенности следует выделить индивидуальные различия среднего уровня лимфоцитов у практически здоровых людей, малое число наблюдений и недостаточную точность цитогенетической и физической оценки дозы. В наших наблюдениях мы смогли воспользоваться анализом уровня лимфоцитов только для лиц, подвергшихся облучению при аварии на Чернобыльской АЭС, поскольку этот лимфоцитарный тест наиболее точно работает в сроки со 2-х по 6-е сутки, а пациенты, облученные на полигоне на о. Новая Земля, поступили в клинику только на 7-е сутки после инцидента. Тем не менее, характеризуя лимфоцитарную кривую, начиная с 7-х суток, у лиц, подвергшихся на о. Новая Земля облучению в дозах 0,1–0,2 Гр, следует подчеркнуть,

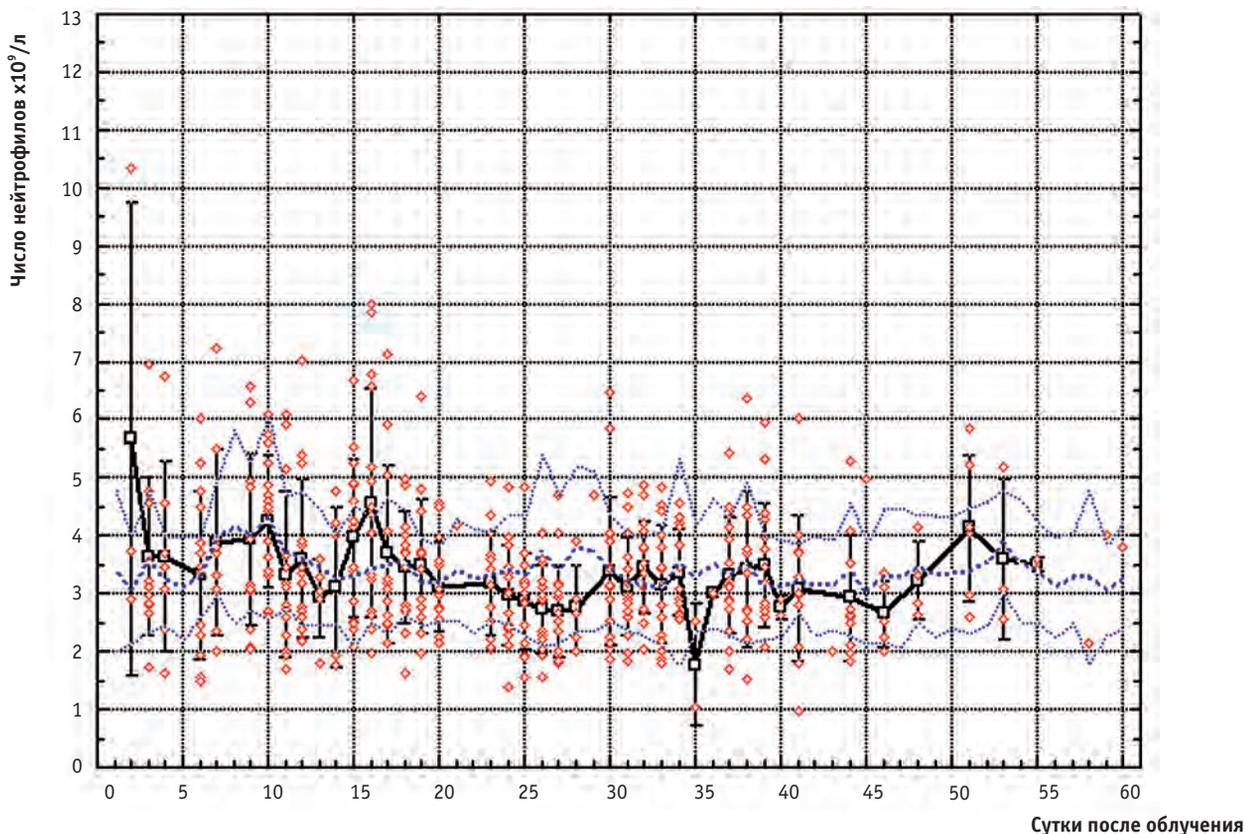


Рис. 4. Динамика уровня нейтрофилов (сплошная линия) у лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС (группа Б-2, доза 0,1–0,4 Гр) (точечная толстая линия — величина среднего для нормы; точечные тонкие линии — σ для нормы)

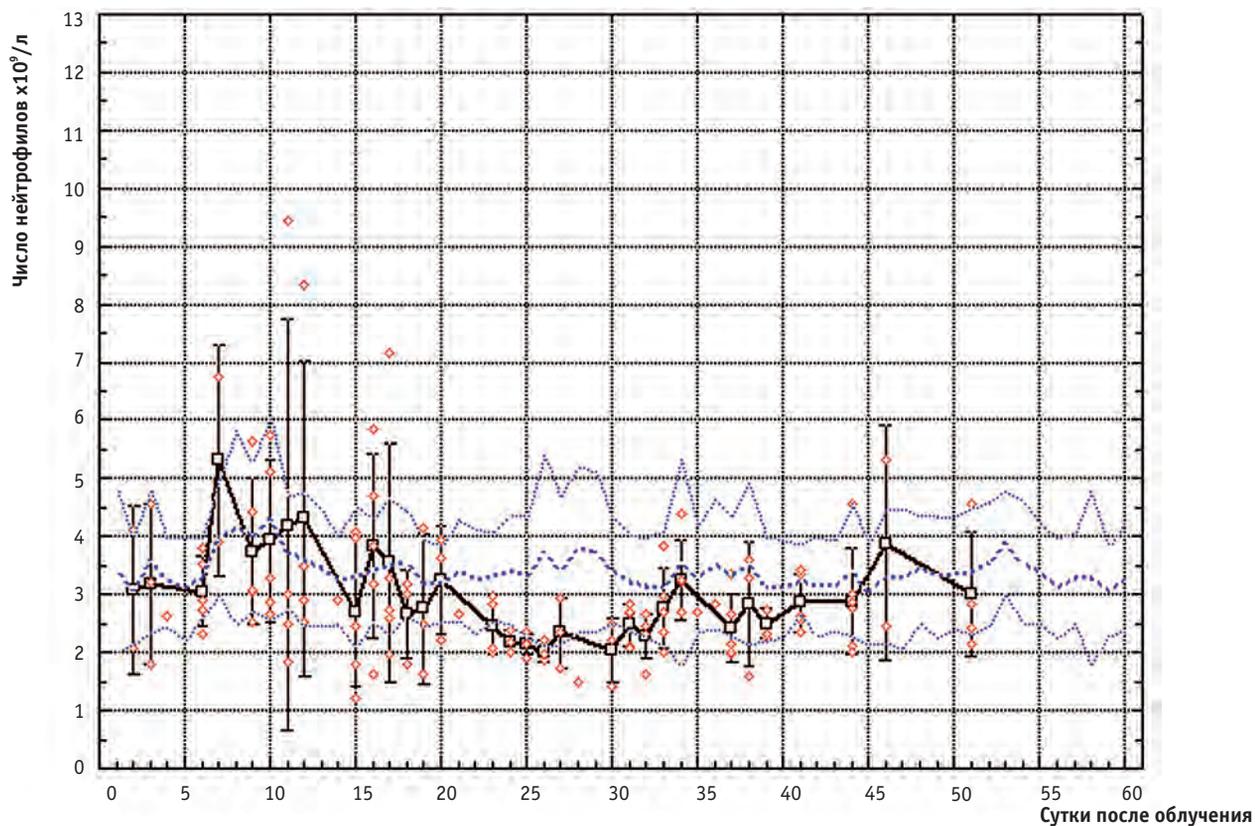


Рис. 5. Динамика уровня нейтрофилов (сплошная линия) у лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению в результате аварии на ЧАЭС (группа Б-1, доза «0») (точечная толстая линия – величина среднего для нормы; точечные тонкие линии – $\pm\sigma$ для нормы)

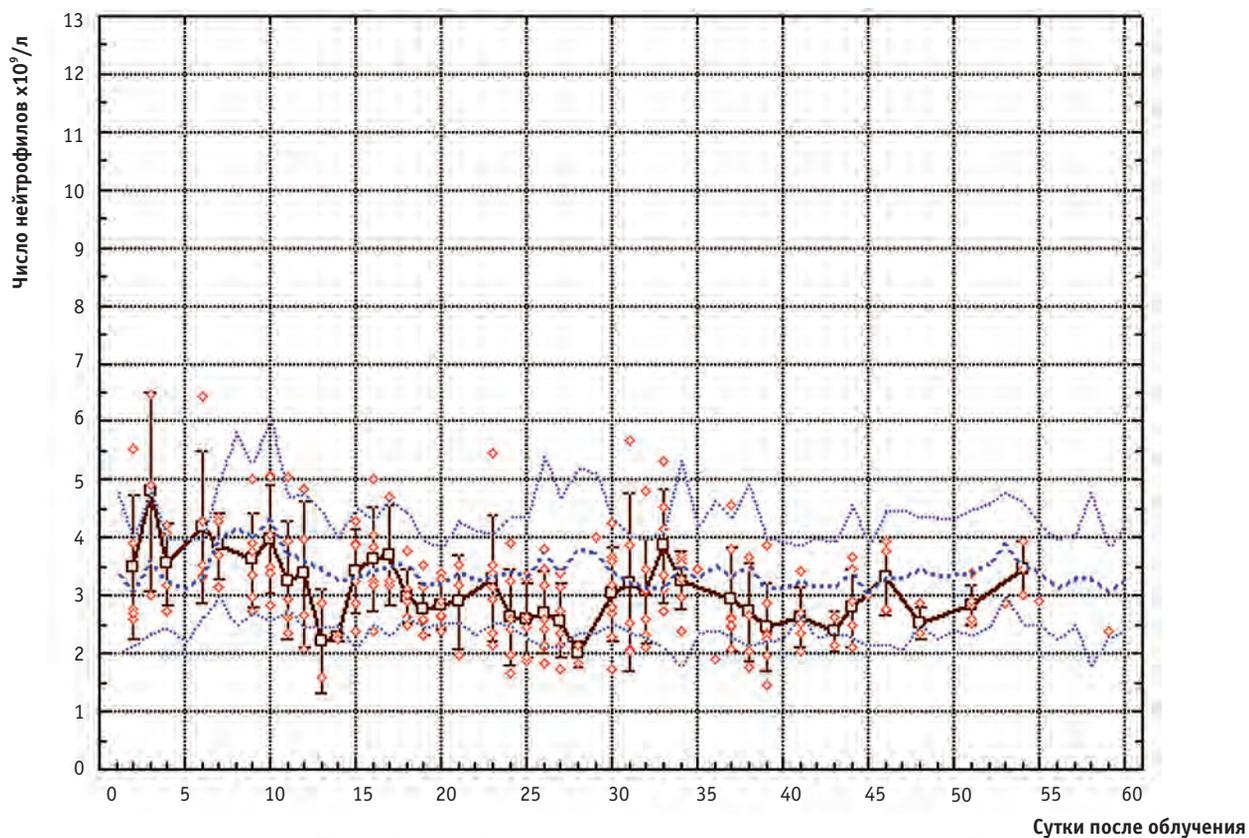


Рис. 6. Динамика уровня нейтрофилов (сплошная линия) у лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС (группа Б-3, доза 0,6–0,9 Гр) (точечная толстая линия – величина среднего для нормы; точечные тонкие линии – $\pm\sigma$ для нормы)

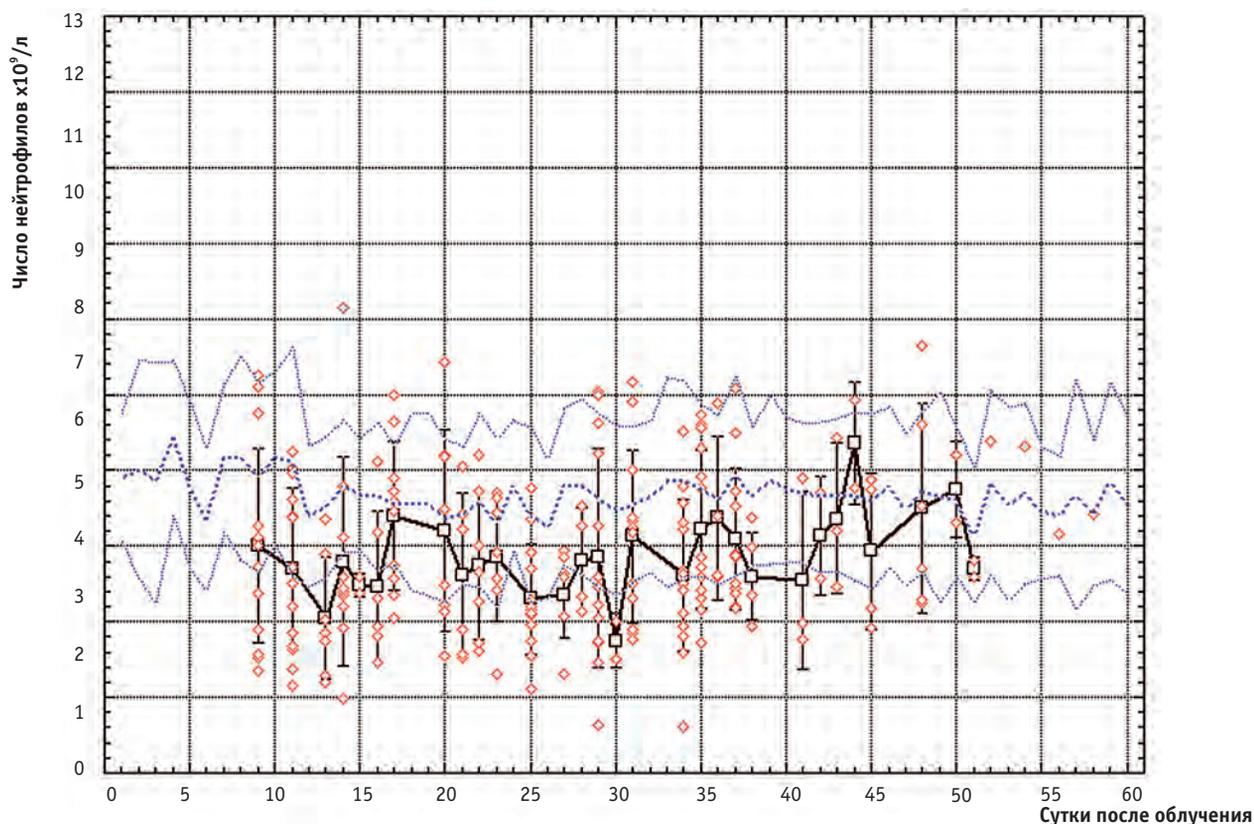


Рис. 7. Динамика уровня лимфоцитов периферической крови (сплошная линия) у лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению при ядерном испытании на о. Новая Земля (группа А-2, доза 0,4–0,6 Гр) (точечная толстая линия – величина среднего для нормы; точечные тонкие линии – $\pm\sigma$ для нормы)

что она почти полностью повторяла лимфоцитарную кривую практически здорового человека. В то же время, при больших лучевых нагрузках порядка 0,4–0,6 Гр (0,5 Гр) уровень лимфоцитов оказался сниженным до нижней границы нормы с 9-х по 41-е сутки после однократного гамма-бета-облучения (рис. 7).

Что же касается уменьшения количества лимфоцитов у лиц, подвергшихся лучевому воздействию при аварии на Чернобыльской АЭС, то наиболее выраженным оно было в сроки со 2-х по 5-е сутки. Глубина снижения была практически одинаковой во всем исследованном диапазоне доз. В качестве примера на рис. 8 представлены соответствующие данные для подгруппы Б-2 (дозы 0,6–0,9 Гр). Именно в эти четыре дня средний уровень лимфоцитов сокращался до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $1,3–2,4 \times 10^9/\text{л}$ [13]). Затем количество лимфоцитов увеличивалось с последующей стабилизацией на уровне средней физиологической нормы.

Ранее нами было выявлено, что в пуле лимфоцитарных клеток существует не менее двух различных по радиочувствительности популяций, составляющих примерно по 50 % каждая ($1,2–1,0 \times 10^9/\text{л}$). Для одной из них D_0 равнялось 0,43 Гр, для другой – 5,47 Гр при $n = 1$ [14]. Эти факты свидетельствуют о том, что в русле крови даже при столь незначительных дозах радиационного воздействия, по-видимому, сохраняется

пул практически только радиорезистентных клеток. Из других работ также известно, что в гетерогенной популяции лимфоцитов периферической крови человека выделено две линии клеток, радиочувствительность которых по величине D_0 составляет 0,5 и 5,5 Гр [15]. Аналогичный порядок величин характеризует радиочувствительность субпопуляций лимфоцитов периферической крови мыши: 0,36; 0,74; 4,37 Гр [16]. При этом доля наиболее радиочувствительной популяции ($D_0 = 0,36$ Гр) составляет 50 %, а на резистентную группу приходится 30 %.

Обнаружение количества лимфоцитов на уровне $1,5 \times 10^9/\text{л}$ при дозах порядка 0,1–0,9 Гр нам представляется совершенно естественным при условии наличия 50 %-ной радиочувствительной субпопуляции лимфоцитов с D_0 , равной 0,43 Гр.

Характеризуя состояние «белой крови» после однократного случайного гамма-бета-облучения людей в дозах менее 1 Гр при аварии на Чернобыльской АЭС, следует подчеркнуть, что аналогично развитию радиационного костномозгового синдрома при больших дозах в периферической крови сначала отмечается период соответствия средним контрольным значениям. Затем в зависимости от полученной дозы следует или кратковременный подъем (меньшие дозы – 0,1–0,4 Гр) числа нейтрофилов и моноцитов на 15–16-е сутки (0,1–0,4 Гр), или его кратковремен-

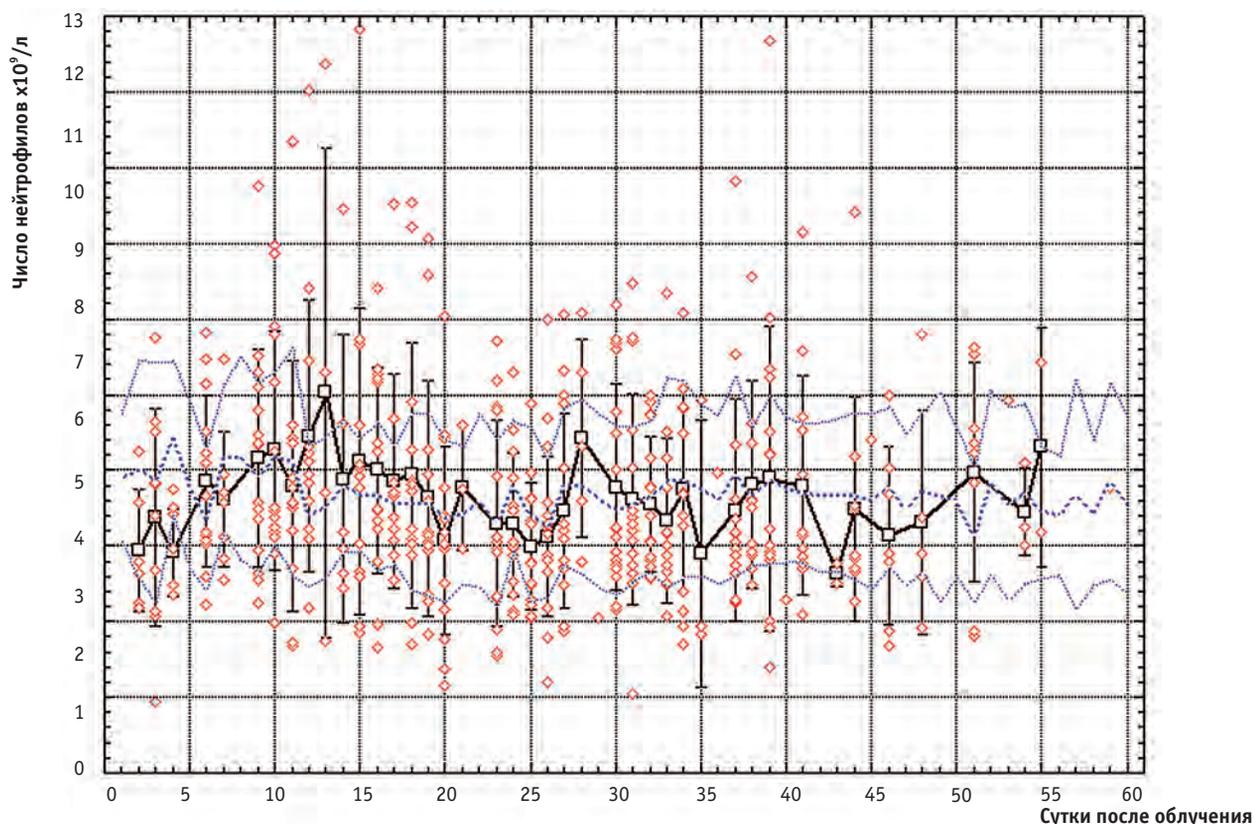


Рис. 8. Динамика уровня лимфоцитов периферической крови (сплошная линия) у лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС (группа Б-2, доза 0,6–0,9 Гр) (точечная толстая линия — величина среднего для нормы; точечные тонкие линии — $\pm\sigma$ для нормы)

ное снижение (большие дозы — 0,6–0,9 Гр) на 13–14-е сутки, за которым в среднем следует возврат к нормальному уровню. В обоих случаях такая картина выглядит как аналогия abortивного подъема. Уменьшение числа лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов в крови ниже средних контрольных значений наблюдается с 22–23-х по 27–28-е сутки с последующим торпидным количественным восстановлением. При дозе лучевого воздействия, превышающей 0,4 Гр, оно более глубокое (по сравнению с диапазоном меньших доз) и достигает нижней границы нормы. Определенное своеобразие наблюдается в группе с дозой «0» Гр, когда существенно более низкий средний уровень этих клеточных элементов наблюдался более длительно: с 23-х по 33-и сутки. Для доз 0,6–0,9 Гр также была характерна тенденция ко второй волне уменьшенных величин рассматриваемых показателей (37–51-е сутки).

При рассмотрении динамики нейтрофилов в ответ на однократное гамма-бета-облучение в дозах менее 1 Гр можно констатировать, что у лиц, подвергшихся радиационному воздействию при аварии на Чернобыльской АЭС, хотя бы феноменологически выявляются (в несколько стертой форме) присущие радиационному костномозговому синдрому периоды: лаг-фаза, abortивный подъем, снижение и восстановление, описанные в работе [18]. Специфика

касается только уровней и сроков снижения числа нейтрофилов периферической крови, а также полноты восстановления.

Временной период, в течение которого наблюдается развитие abortивного подъема нейтрофилов, по мнению Г.П. Груздева, предопределен поведением коммитированной популяции миелоидных клеток костного мозга [17]. Из этого следует, что в опустошающемся вследствие облучения костном мозге в активный процесс пролиферации включаются относительно зрелые гемопоэтические клетки, а возрастание темпа их деления определяется дозой лучевого воздействия, что представляет собой приспособительно-компенсаторную реакцию, направленную на восстановление клеточной массы костного мозга и состава периферической крови. Период снижения числа гранулоцитов крови обусловлен истощением пула коммитированных клеток и сроками жизни нейтрофилов периферической крови. Все изменения, наблюдаемые в русле крови, носят субклинический характер. Они могут быть слабо выражены, подвержены большой индивидуальной вариабельности, зависеть от первичного уровня показателей крови пациента, поэтому только групповой анализ состояния крови лиц, пострадавших при различных аварийных ситуациях, позволяет ответить на вопрос: имело ли место лучевое воздействие и в каких диапа-

зонах доз подверглись облучению пострадавшие?

Из анализа гематологического материала лиц, подвергшихся облучению на о. Новая Земля, следует, что, несмотря на четкую разницу в реакции лейкоцитов крови на облучение, в зависимости от дозы даже в таких мало различающихся диапазонах, как 0,1–0,2 Гр и 0,4–0,6 Гр, отмечались некоторые особенности в поведении нейтрофильного ростка по сравнению с лицами, пострадавшими при аварии на Чернобыльской АЭС. При облучении в дозах более 0,4 Гр отсутствовал abortивный подъем, а падение уровня нейтрофилов было более выраженным, чем при меньших дозах, на протяжении всего периода наблюдения, что сопровождалось отсутствием четкого периода восстановления. В то же время, из нашей предыдущей работы следует, что уровень красной крови и тромбоцитов, а также сроки их снижения и восстановления полностью сопоставимы с группой лиц, подвергшихся облучению при аварии на Чернобыльской АЭС в дозах более 0,4 Гр [4].

Заключение

Таким образом, характерной чертой для всех выделенных дозовых групп является существенная индивидуальная вариабельность получаемых данных, по-видимому, связанная с особенностями функционирования и реакции на внешнее воздействие гемопоэтической системы у разных людей. Несмотря на это, в целом можно констатировать, что облучение в рассмотренных дозах до 1 Гр хотя и не приводит к четким детерминированным эффектам, характерным для костномозговой формы острой лучевой болезни, однако не оказывается безразличным для гемопоэза у человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Council on Radiation Protection and Measurements. Influence of dose and its distribution in time on dose-response relationship for low-LET radiations. NCRP Report 64. Prepared by NCRP's Scientific Committee 40. — Bethesda, Maryland: NCRP, 1980.
2. *Комаров А.Н.* Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 3, С. 5–26.
3. *Эйдус Л.Х.* Некоторые биофизические механизмы в клеточной радиобиологии (очерки). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2008, **53**, № 3, С. 67–77.
4. *Суворова Л.А., Нугис В.Ю.* Динамика показателей периферической крови после однократного облучения человека в малых дозах (эритроидный росток и уровень тромбоцитов). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 5, С. 42–48.
5. Ядерные испытания СССР. Новоземельский полигон: обеспечение общей и радиационной безопасности ядерных испытаний. — М.: ИздАТ, 2000, 487 с.
6. *Гогин Е.Е., Емельяненко В.М., Бенецкий Б.А., Филатов В.Н.* Сочетанные радиационные поражения. — М.: Изд-во «Известия», 2000, 237 с.
7. *Andrews G., Balish E., Edwards C. et al.* Possibilities for improved treatment of persons exposed in radiation accidents. // In: "Handling of Radiation Accidents". — Vienna, IAEA, 1969, P. 119–134.
8. *Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д.М.* Радиационная гибель млекопитающих. — М.: Атомиздат, 1971, 316 с.
9. *Jammet H.P., Gongora R., Co R.L. et al.* Observation clinique et traitement d'un cas d'irradiation globale accidentelle. // Proc. 1-st Intern. Cong. Rad. Protection 5–10 Sept, 1967, Rome, London, 1968, P. 364
10. *Гуськова А.К., Баранов А.Е., Барабанова А.В. и соавт.* Диагностика, клиническая картина и лечение острой лучевой болезни у пострадавших на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение II. Условия облучения, уровни доз, костно-мозговой синдром и его лечение. // Тер. архив, 1989, **61**, № 1, С. 95–103.
11. *Баранов А.Е., Кончаловский М.В.* Оценка дозы облучения и прогнозирование тяжести костномозгового синдрома по динамике гематологических показателей. // В кн.: "Радиационная медицина, Т.2. Радиационное поражение человека". — М.: Изд. АТ, 2001, С. 218–240.
12. *Гуськова А.К., Харитонов В.В., Барабанова А.В.* Массовые радиационные поражения и вопросы организации медицинской помощи. — М.: Медицина, 1987, 80 с.
13. *Суворова Л.А., Нугис В.Ю., Гордеева А.А.* Результаты динамического наблюдения периферической крови здоровых людей как основа диагностики воздействия облучения в малых дозах. 1. Уровень лейкоцитов и лейкограмма. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, **49**, № 5, С. 24–34.
14. *Суворова Л.А., Чистопольский А.С., Груздев Г.П., Покровская В.Н.* Уровень лимфоцитов периферической крови как критерий степени тяжести острой лучевой болезни. // Радиобиология, 1996, **31**, № 2, С. 291–296.
15. *Kwan D.K., Norman N.* Radiosensitivity of human lymphocytes and thymocytes. // Radiat. Res., 1977, **69**, P. 143–151.
16. *Муратходжаев Ф.Н., Семин С.В., Поверенный А.М.* Использование лейкоцитизирующей способности дестрансульфата для оценки тяжести поражения ионизирующим излучением. // Радиобиология, 1983, **23**, № 3, С. 354–357.
17. *Груздев Г.П.* Острый радиационный костномозговой синдром. — М.: Медицина, 1988, 141 с.
18. *Пяткин Е.К., Баранов А.Е.* Биологическая индикация дозы с помощью анализа аберраций хромосом и количества клеток в периферической крови. // В сб.: "Итоги науки и техники" ВИНТИ АН СССР. Сер. Радиационная биология. — М., 1980, Вып. 3, С. 103–179.

Поступила: 01.04.2011

Принята к публикации: 14.09.2011

**Л.З. Вельшер¹, А.В. Бойко², Н.П. Шипилина¹, А.В. Нечеснюк¹,
С.Э. Цалко¹, А. Ю. Коробкова¹**

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ ПРЕПАРАТАМИ
«КОЛЕТЕКС-ГЕЛЬ-ДНК» И «КОЛЕТЕКС-ГЕЛЬ-ДНК-Л» У БОЛЬНЫХ
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ**

**L.Z. Velsher¹, A.V. Boyko², N.P. Shipilina¹, A.V. Nechesnyuk¹, S.E. Tsalko¹,
A.Yu. Korobkova¹**

**Prevention and Treatment of Acute Radiation Toxicity of Oral Cavity and
Pharynx by «Koleteks-gel-DNK» and «Koleteks-gel-DNK-L» Drugs in
Oropharyngeal Cancer Patients**

РЕФЕРАТ

Цель: Определение эффективности использования отечественных материалов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» для профилактики и лечения острых лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки у больных со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны.

Материал и методы: В исследование были включены основная и контрольная группы пациентов, страдающих злокачественными опухолями головы и шеи. В основную группу вошли 35 пациентов, которые получили лучевую терапию на фоне местного применения препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л». В контрольную группу вошли 77 больных, при профилактике и лечении которых использовался классический способ аппликации косточковых масел (оливкового, подсолнечного). Всем пациентам была проведена лучевая терапия на линейных ускорителях электронов Clinac C2100 в режиме тормозного излучения 6 МВ. Был использован обычный режим фракционирования дозы (РОД 2 Гр, пять фракций в неделю). СОД при радикальном лучевом лечении составила 68–70 Гр, при послеоперационном – 50–64 Гр, при предоперационном – 44–46 Гр. Пациенты основной группы самостоятельно наносили препараты «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» на слизистую оболочку полости рта с первого дня лучевого лечения три раза в сутки в объеме 5 мл на 40 минут. Непосредственно перед лечением гель не наносили. В группе контроля пациенты с первого дня лучевой терапии три раза в день наносили косточковое масло. Степень тяжести ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки мы оценивали в соответствии со шкалой RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria.

Результаты: При использовании препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» было отмечено снижение частоты лучевых реакций III степени с 66,8 % до 22,9 %, преобладали I и II степени радиопителита, результаты достоверны ($p < 0,05$). IV степень не отмечена ни у одного пациента обеих групп. В зависимости от суммарной очаговой дозы частота и характер лучевых реакций слизистых оболочек полости рта и глотки одинаковы при достижении СОД 44–46 Гр. По мере увеличения СОД становится очевидным преимущество использования геля по сравнению с классическим вариантом профилактики и лечения лучевых реакций. Так, у пациентов, получивших СОД 68–70 Гр, достоверно снижается частота мукозитов

ABSTRACT

Purpose: Evaluation of efficiency of Russian made materials of «Koleteks-gel-DNK» and «Koleteks-gel-DNK-L» for prevention and treatment of acute radiation toxicity of oral cavity and pharynx in oropharyngeal cancer patients.

Material and methods: Main and control groups of patients included in our research had head and neck cancer. The main group included 35 patients received radiation therapy combined to topical application of «Koleteks-gel-DNK» and «Koleteks-gel-DNK-L» agents. The control group included 77 patients applied by the classical method of prevention and treatment: application of oils (olive, sunflower). All patients have received the beam therapy at linear electron accelerator of Clinac C2100 by 6 MV bremsstrahlung. The standard mode of fractionation (single daily fractions of 2 Gy, 5 fractions per week) has been used. A total dose of radical radiotherapy was 68–70 Gy, postoperative boost of 50–64 Gy, and preoperative boost of 44–46 Gy. Patients of main group independently got «Koleteks-gel-DNK» and «Koleteks-gel-DNK-L» agents applied on an oral mucosa since the first day of radiation therapy: 3 times per day in a volume of 5 mL within 40 minutes. Just before the treatment, the gel was not applied. In control group patients, the oil (olive, sunflower-seed) was applied since the first day of beam therapy (3 times per day). The severity grade of early beam reactions of a mucous membrane in oral cavity and pharynx was estimated according to RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) scale of Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria.

Results: The application of «Koleteks-gel-DNK» and «Koleteks-gel-DNK-L» agents has decreased the incidence rate of radiation induced reactions of grade III from 66.8 % to 22.9 %; mucositis severity grades I and II prevailed confidently ($p < 0.05$). Severity grade IV was not found in any patients of both groups. The incidence rates and character of radiation induced reactions in mucous membranes of an oral cavity and a pharynx come to the similarity at total dose of 44–46 Gy. The obvious advantage of gel application is clear when the total dose is increased if compared to the classical method of radiation reaction prevention. Thus, when the total dose is 68–70 Gy the incidence rate of mucositis of grade III has confidently decreased from 90.4 % to 17.4 % ($p < 0.05$). All patients of the main group were managed to get radiation therapy without interruption versus the control group where 63.6 % (49 patients) had a compelled break in treatment; results are confident ($p < 0.05$).

¹ Онкологический центр ОАО «РЖД» на базе ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко, Москва. E-mail: shipilina.nataliya@gmail.com
² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрави, Москва

¹ N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2, Moscow, Russia. E-mail: shipilina.nataliya@gmail.com
² P. A. Gertsen Moscow Oncological Research Institute, Moscow, Russia

III степени с 90,4 % до 17,4 % ($p < 0,05$). Всем пациентам основной группы удалось провести лучевую терапию без перерыва, в контрольной группе у 63,6 % (49 больных) был вынужденный перерыв в лечении, результаты достоверны ($p < 0,05$).

Выводы: 1. Применение препарата «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» достоверно снижает выраженность лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки III степени с 66,8 % до 22,9 % по сравнению со стандартным способом профилактики данных реакций (оливковое, подсолнечное масло).

2. Использование препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» дает возможность проведения непрерывного курса лучевой терапии, что улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

3. Снижается период нахождения пациента в стационаре в среднем на десять койко-дней.

Ключевые слова: рак орофарингеальной зоны, лучевая терапия, острые лучевые реакции, слизистая оболочка полости рта

Conclusions: 1. Application of a «Koleteks-gel-DNK» and «Koleteks-gel-DNK-L» agents confidently reduces the incidence rate of grade III radiation reactions in the mucous membrane of oral cavity and a pharynx from 66.8 % to 22.9 %, if compared to the standard method of prevention of the given reactions (olive, sunflower-seed oil).

2. The application of «Koleteks-gel-DNK» and «Koleteks-gel-DNK-L» agents provides a continuity of the radiation therapy course which improves early and late results of therapy.

3. The period of the patient stay in the hospital decreases for 10 days on the average.

Key words: oropharyngeal cancer, radiation therapy, acute radiation toxicity, mucous membrane of an oral cavity

Введение

По данным ряда авторов, в общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют от 2 до 10 % [1].

Несмотря на наружную локализацию, на достижения современной медицины в диагностике злокачественных опухолей области головы и шеи, у большинства пациентов (70 %) заболевание выявляется на поздних (III–IV) стадиях [2]. В лечении этой категории больных весомую роль играет химиолучевая терапия (ХЛТ), как последовательная, так и одновременная [3–10]. Ведущую роль в лечении больных с опухолями головы и шеи I и II стадий играет хирургическое лечение, однако у ряда пациентов лучевая терапия может быть методом выбора.

При лучевом лечении по поводу злокачественных новообразований орофарингеальной зоны одним из наиболее значимых осложнений является повреждение слизистой оболочки полости рта и глотки [11]. Ранние лучевые реакции – это основной доз-лимитирующий фактор, ограничивающий возможности проведения лучевой терапии [12, 13]. Развитие и тяжесть местных лучевых повреждений ведет к вынужденным перерывам в курсе лучевой терапии и/или подведению недостаточной дозы облучения, что повышает риск развития рецидива опухоли, а также снижает качество жизни пациентов.

Частота мукозитов, по данным различных авторов, варьирует от 40 до 100 % [12, 11, 14, 15]. Субъективно мукозит проявляется в болезненности и сухости слизистой оболочки полости рта, приводящий к вынужденному уменьшению потребления пищи и, как следствие, к потере массы тела. Потеря более 10 % исходного веса представляет реальную угрозу для жизни больного [16, 17]. По данным Европейского общества парентерального и энтерального питания, все пациенты с опухолями головы и шеи во

время лучевой и химиолучевой терапии нуждаются в нутритивной поддержке [18, 19]. При тяжелых мукозитах (III–IV ст.) больным необходимо обеспечить парентеральное питание через назогастральный зонд или выполнить чрезкожную эндоскопическую гастростомию [18, 20].

Существует много методов профилактики и лечения ранних лучевых реакций со стороны нормальных тканей. В настоящее время активно изучается влияние антиоксидантов, иммуномодуляторов, колониестимулирующих факторов, рекомбинантного человеческого фактора роста на патогенетические факторы повреждения слизистой оболочки [21–23].

Есть данные об эффективном использовании низкоинтенсивного лазерного излучения и гипотермии [4, 24, 25].

Представляют интерес результаты профилактики и лечения лучевых реакций препаратами иммуномодулирующего действия [26, 27]. По данным Т.Ю.Чуковой (2008), при использовании иммуномодулятора циклоферона системно и локально в виде 5 %-ой мази было отмечено преобладание лучевых мукозитов I–II степени (72,4 % – 21 пациент) над мукозитами III–IV степени (27,6 % – 8 больных), уменьшение мукозитов III–IV степени с 66,6 % до 27,6 % [26].

В то же время, в большинстве российских клиник используется классический способ борьбы с лучевыми реакциями – аппликация косточковых масел (оливкового, подсолнечного).

Проблема профилактики и лечения лучевых реакций слизистой оболочки полости рта несомненно актуальна, поскольку ее решение позволит значительно улучшить результаты лучевой терапии и качество жизни пациентов.

Целью нашего исследования является определение эффективности отечественных препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» для профилактики и лечения лучевых реакций слизистой

оболочки полости рта и глотки, улучшения качества жизни пациентов и обеспечения непрерывности курса облучения у больных со злокачественными опухолями орофарингеальной зоны при лучевом, химиолучевом и комбинированном лечении.

Материал и методы

Были использованы следующие методы лечения пациентов: дистанционная лучевая терапия в режиме обычного фракционирования дозы, последовательная химиолучевая терапия.

Самостоятельная лучевая терапия была проведена на 40,2 % (45 пациентов), последовательная ХЛТ – 59,8 % (67 больных) (цисплатин, 100 мг/м²; 5-фторурацил, 500 мг/м²).

Всем пациентам лучевая терапия была проведена на линейных ускорителях электронов Clinac C2100 в режиме тормозного излучения 6 МВ. Был использован обычный режим фракционирования дозы (РОД 2 Гр, пять фракций в неделю). В объем облучения входили первичная опухоль, которая была выявлена до начала лечения, либо клинически определяемая опухоль и зоны регионарного лимфооттока. Первичную опухоль и лимфоузлы I, II уровней облучали с двух противоположных боковых полей с экранированием головного мозга до суммарной очаговой дозы (СОД) 44–46 Гр. Среднюю и нижнюю группы лимфатических узлов (III, IV, V, VI уровни) облучали с переднего поля до СОД 44–46 Гр. При радикальном лучевом лечении после достижения СОД 44–46 Гр размеры полей уменьшали, ограничиваясь объемом первичной опухоли и пораженных лимфоузлов, выявляемых до начала лечения. Учитывали толерантные дозы спинного мозга и, по возможности, других критических органов (глаз, слюнных желез, нижней челюсти, гортани). При радикальной лучевой терапии локальное облучение (boost) продолжали до СОД 66–70 Гр, при послеоперационной – до 50–64 Гр.

В отделении радиологии Онкологического центра ОАО «РЖД» на базе ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко в наше исследование были включены основная и контрольная группы пациентов. В основную группу вошли пациенты со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны, которые получили лучевую терапию на фоне местного применения препарата «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л». В контрольную группу вошли больные, при профилактике и лечении которых использовался классический способ – аппликации косточковых масел (оливкового, подсолнечного).

В целях профилактики и лечения лучевых реакций у больных раком орофарингеальной зоны нами использован наноматериал отечественного про-

изводства «Колетекс-гель-ДНК», состоящий из биополимера альгината натрия и дерината, и «Колетекс-гель-ДНК-Л», в состав которого, кроме альгината натрия и дерината, входит лидокаин.

Колегель – это вязкий альгинатный гель определенной концентрации, в который по специальной технологии импрегнированы лекарственные препараты [патент РФ 2352359 от 24 октября 2007 г.]. На сегодняшний день производятся материалы с различными препаратами разнонаправленного действия (радиосенсибилизирующего, иммуномодулирующего, анальгезирующего, противовоспалительного). Разработаны гели с радиосенсибилизирующим и цитотоксическим препаратами (метронидазол, 5-фторурацил), с деринатом, с деринатом и лидокаином [28–30]. В НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН проведены исследования, которые показали, что для используемого гидрогеля характерно присутствие частиц нанометрового диапазона с диаметром от 20 до 250 нм (до 90 %), крупные частицы более 1000 нм составляли не более 3 % (анализ проведен методом фотонно-корреляционной спектроскопии на приборе N5 Beckman Coulter; длина волны 648 нм) [1].

Альгинат натрия – природный биополимер, гидрофильный полисахарид, получаемый из бурых морских водорослей, богатых микроэлементами. Он обладает высокой биологической активностью и является местным тканевым стимулятором развития грануляционной ткани, процессов эпителизации и регенерации, очищает рану, способствует снижению кровоточивости, ускоряет восстановление тканей. Он содержит более 90 % частиц нанометрового диапазона [31]. Альгинат натрия, являясь «пролекарством», помимо лечебного воздействия выполняет функции носителя тонкодисперстной формы лекарственной субстанции и защитного коллоида для предотвращения агрегации частиц лекарственных препаратов. Гель обволакивает слизистую оболочку, затекая во все зоны сложной поверхности, смазывая ее и удерживаясь на этой поверхности. Постепенно из геля высвобождается лекарственный препарат, оказывающий присущее ему лечебное действие. Скорость высвобождения препарата обусловлена скоростью набухания геля. Важно, что этот процесс происходит длительно, что позволяет отнести колегель к лечебным материалам пролонгированного действия. Позитивное действие оказывает как биополимерная основа геля (альгинат натрия), так и импрегнированное в нем лекарство (деринат). Гелевая основа по сравнению с жировой быстрее высвобождает лекарство, и дольше сохраняется ощущение увлажненности в полости рта и ротоглотке [30].

Таблица 1

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп больных

Показатель		Вид профилактики эпителиита				Всего	
		Классический		«Колетекс-гель-ДНК-(Л)»			
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Пол	Мужчины	57	74,0	29	82,9	86	76,8
	Женщины	20	26,0	6	17,1	26	23,2
Возраст	<40	3	3,9	0	0	3	2,7
	41–50	16	20,8	4	11,4	20	17,9
	51–60	33	42,9	19	54,3	52	46,4
	61–70	22	28,6	5	14,3	27	24,1
	>70	3	3,9	7	20,0	10	8,9
Гистологическое строение	Плоскоклеточный рак	57	74,3	26	75,3	83	74,1
	Другое	20	25,7	9	24,7	29	25,9
Стадия заболевания	I–II	14	18,2	3	8,6	17	15,2
	III	24	31,2	18	51,4	42	37,5
	IV	39	50,6	14	40,0	53	47,3
Суммарная очаговая доза	68–70Гр	42	54,5	23	65,8	78	58,0
	44–46Гр	22	28,6	6	17,1	28	25,0
	50–64Гр	13	16,9	6	17,1	19	17,0
Всего		77	100	35	100	112	100

В альгинат натрия введен препарат деринат – натриевая соль (дезоксирибонуклеат натрия (Na-ДНК)), разрешенный Минздравсоцразвития России для широкого применения, являющийся иммуномодулятором и антиоксидантом, а также лидокаин для купирования болевого синдрома.

Деринат – универсальный метаболический модулятор. Биологически активное вещество дезоксирибонуклеинат (ДНК) – это вытяжка из молок осетровых рыб с молекулярной массой 270–500 кДа. Молекула ДНК-На состоит из двух полинуклеотидных цепей, образующих двойную спираль относительно одной и той же оси. В состав дезоксирибонуклеиновой кислоты входят аминокислоты – тимин, цитозин, аденин, гуанин. ДНК при указанной молекулярной массе хлорида натрия проникает в клетку без разрушения мембраны путем пиноцитоза. Воздействие низких температур снижает биологическую активность, поэтому главное условие во избежание разрушения структуры – хранение препарата при температуре от +4 до +8 °С в защищенном от света месте. Малое количество белка (< 1 %) говорит о низкой антигенной активности. Отличительная особенность дерината – его органонезависимость в отличие от РНК, которая обладает органоспецифическим свойством [33]. Иммуномодулирующий эффект обусловлен способностью восстанавливать и активизировать перестройку иммунных сил, генсвязывающую активность иммунной системы, стимулировать В-звено лимфоцитов, активацию Т-хелперов, повышать способность макрофагов и фагоцитов поглощать и убивать микробы. Одновременно активизируется клеточ-

ный иммунитет (способность Т-киллеров убивать клетки, пораженные вирусом и хламидиями, стафилококками, кишечными палочками, хеликобактером) [34]. По данным М.И. Громова [35], при сравнении с анаболическими стероидами или солкосериллом репаративный эффект дерината в два раза выше.

Деринат разрешен к медицинскому применению как препарат, который усиливает регенерацию тканей, обладает неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на все органы и ткани, оказывает иммуномодулирующее действие, стабилизирует гемопоэз [32]. Лидокаин, введенный в гидрогель в невысокой концентрации, обеспечивает анальгезирующий эффект, что позволяет в случаях развития тяжелого мукозита III–IV степени сохранить адекватное энтеральное питание пациентов [30]. Гель имеет желто-зеленый цвет, характерный для природных водорослей, не имеет определенного вкуса и запаха и выпускается в стерильных упаковках после гамма-стерилизации по 100 мл.

В основную группу вошло 35 пациентов, набор которых проводился с 2008 по 2010 гг. Контрольная группа состояла из 77 больных, которым была проведена лучевая терапия с 2005 по 2008 гг. Сведения о больных, включенных в сравнительный анализ, представлены в табл. 1.

Основную часть составляли работоспособные мужчины старше 50 лет (68,5 %). В обеих группах у большинства пациентов (84,8 %) были III и IV стадии заболевания. При оценке гистологического строения опухоли у 74,1 % пациентов выявлен плоскоклеточный рак. Остальную часть составляли пациенты с

опухолями другого гистологического строения: аденокарциномой, миеломой, лимфомой, мукоэпидермоидным раком.

Пациенты основной группы самостоятельно наносили препараты «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» на слизистую оболочку полости рта с первого дня лучевого лечения три раза в сутки в объеме 5 мл на 40 минут после предварительной санации полости рта, периодически перераспределяя его языком по слизистой оболочке полости рта. Непосредственно перед лечением гель не наносился.

В группе контроля пациенты с первого дня лучевой терапии три раза в день после предварительной санации полости рта наносили косточковое масло (оливковое, подсолнечное).

Все пациенты до начала лучевого лечения были проинформированы о возникновении местных осложнений во время лучевой терапии и получили рекомендации по уходу за полостью рта и питанию. Пациенты начинали полоскание полости рта растворами ромашки и фурацилина с первого дня лечения. Антибактериальная терапия не применялась. Из питания были исключены острая, соленая, горячая, холодная пища, газированные напитки.

Степень тяжести ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки оценивали в соответствии со шкалой RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria [33]:

- 0 – нет никаких изменений;
- 1 – эритема или слабая боль, не требует обезболивания;
- 2 – островковый эпителиит, умеренная боль, требует обезболивания;
- 3 – сливной пленчатый эпителиит, может сопровождаться сильной болью, требует наркотического обезболивания;
- 4 – изъязвление, геморрагия, некроз.

В процессе лучевой терапии мы регистрировали изменения со стороны слизистой оболочки полости рта и глотки. Полученные результаты сравнивали с результатами контрольной группы.

Результаты и обсуждение

Аллергических реакций при приеме препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» не было зафиксировано ни у одного пациента. Вкусовые качества практически всеми пациентами были оценены как индифферентные (33 из 35 человек).

Сравнительные данные о степени развития лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки в основной и контрольной группах представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика лучевых реакций в зависимости от способа их профилактики

Способ профилактики	Степень лучевых реакций по шкале RTOG			
	I–II степень		III степень	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Стандартный	24	31,2	53	68,8
«Колетекс-гель-ДНК(-Л)»	27	77,1	8	22,9

Сравнительные данные о степени развития лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки в основной и контрольной группах в зависимости от суммарной очаговой дозы представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика лучевых реакций в зависимости от СОД

СОД	Контрольная группа				Основная группа			
	I–II степень		III степень		I–II степень		III степень	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
68–70 Гр	4	9,6	38	90,4	19	82,6	4	17,4
50–64 Гр	5	38,4	8	61,6	4	66,6	2	33,3
44–46 Гр	15	68,2	7	31,8	4	66,6	2	33,3

При использовании препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» было отмечено снижение частоты лучевых реакций III степени с 66,8 % до 22,9 %, преобладали I и II степени радиопрозрачного эпителиита, результаты достоверны ($p < 0,05$). IV степень не отмечена ни у одного пациента обеих групп.

Как видно из данных табл. 3, частота и характер лучевых реакций слизистых оболочек полости рта и глотки одинаковы при достижении СОД 44–46 Гр. По мере увеличения СОД становится очевидным преимущество использования геля по сравнению с классическим вариантом профилактики лучевых реакций. Так, при подведении СОД 68–70 Гр достоверно снижается частота мукозитов III степени с 90,4 % до 17,4 % ($p < 0,05$).

Всем пациентам основной группы удалось провести лучевую терапию без перерыва, в контрольной группе у 63,6 % (49 больных) был вынужденный перерыв в лечении, результаты достоверны ($p < 0,05$).

Выводы

Применение препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» достоверно снижает выраженность лучевых реакций слизистой оболочки по-

лости рта и глотки III степени с 66,8 % до 22,9 % по сравнению со стандартным способом профилактики данных реакций (оливковое, подсолнечное масло).

При использовании препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» обеспечивается непрерывность курса лучевой терапии, что улучшает локорегиональный контроль.

Снижается период нахождения пациента в стационаре в среднем на 10 койко-дней.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» для профилактики и лечения лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки у больных злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны в терапии сопровождения лучевого, химиолучевого и комбинированного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сокурченко В.П. Обоснование выбора лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком ротоглотки и полости рта III–IV стадии. – СПб.: Автореферат дисс. докт. мед. наук, 2010, 44 с.
2. Петрова Г.В., Старинский В.В., Харченко В.В., Герцова Н.В. Состояние диагностики злокачественных новообразований в России в 2008 году. // Материалы VII съезда онкологов России, 2009, С. 32.
3. Adelstein D., Li Y., Adams G. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. // J. Clin. Oncol., 2003, **21**, P. 92–98.
4. Cowen D., Tardieu C., Schubert M. et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, **38**, P. 697–703.
5. Denis F., Garaud P., Bardet E. et al. Final results of the 94-01 GORTEC randomized trial comparing radiotherapy alone to concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. // J. Clin. Oncol., 2004, **22**, No. 1, P.69–76.
6. Hitt R., Lopez-Pousa A., Martinez-Trufero J. et al. Phase III study comparing cisplatin and 5-fluorouracil to paclitaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. // J. Clin. Oncol., 2005, **23**, P. 8636–8645.
7. Le Maitre A., Bourhis J., Pignon J.P. Concomitant versus neoadjuvant chemotherapy for patient with advanced head and neck cancer. Results of two individual patient data meta-analysis. // Radiother. Oncol., 2007, **82**, P. S9.
8. Pfister D.G., Su Y.B., Kraus D.H., et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. // J. Clin. Oncol., 2006, **24**, P. 1072–1078.
9. Posner M.R., Hershock D., Le Lann L. et al. TAX 324: A phase III trial of TPF vs. PF induction chemotherapy (IC) followed by chemoradiotherapy (CRT) in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). // Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2006, Atlanta, Georgia. Special session.
10. Salama J.K., Seiwert T.Y., Vokes E.E. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer. // J. Clin. Oncol., 2007, **25**, P. 4118–4126.
11. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patient with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. // Radiother. Oncol., 2003, **66**, P. 253–262.
12. Bentzen S., Dorr W., Anscher M. et al. Normal tissue effects: Reporting and analysis. // Semin. Rad. Oncol., 2003, **13**, P. 189–202.
13. Trotti A., Bentzen S.M. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. // J. Clin. Oncol., 2004, **22**, No. 1, P. 19–22.
14. Trotti A. Toxicity in head cancers: A review of trends and issues. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, **47**, P. 1–12.
15. Vokes E., Kies M.S., Haraf D.J. et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. // J. Clin. Oncol., 2000, **18**, P. 1652–1661.
16. Lin A., Jabbari S., Worden F.P. et al. Metabolic abnormalities associated with weight loss during chemoradiation of head and neck cancer. // Int. J. Rad. Biol. Phys., 2005, **63**, P. 1413–1418.
17. Murphy B.A., Lewin S., Radner S. et al. Mechanisms of weight loss in patients with head and neck cancer who were treated with chemoradiation. // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book, 2006, P. 340–344.
18. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. // Clin. Nutrition, 2006, **25**, P. 245–259.
19. Bozzetti F., Arends J., Lundholm K. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. // Clin. Nutrition, 2009, **28**, P. 445–454.
20. Löser Chr., Aschl G., Hébuterne X. et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). // Clin. Nutrition, 2005, **24**, P. 848–861.

21. Gibson R., Keefe D.M., Clarke J.M. et al. The effect of keratinocyte growth factor on tumor growth and small intestinal mucositis after chemotherapy in the rat with breast cancer. // *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2002, **50**, P. 53–58.
22. Mantovani G., Massa E., Astara G. et al. Phase II clinical trial of local use of GM-CSF for prevention and treatment of chemotherapy – and concomitant chemoradiotherapy-included severe oral mucositis in advanced head and neck cancer patients: an evaluation of effectiveness? Safety and costs. // *Oncol. Rep.*, 2003, **10**, P. 197–206.
23. Sprinzl G.M., Galvan O., de Vries A. et al. Local application of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. // *Eur. J. Cancer*, 2001, **37**, P. 2003–2009.
24. Поляков П.Ю. Возможности управления тканевой радиочувствительностью в клинической онкологии. — Автореф. дисс. докт. мед. наук, Обнинск, 2009, 33 с.
25. Barasch A., Peterson D.E., Tanzer J.M. et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone-marrow transplantation patients. // *Cancer*, 1995, **34**, P. 39–43.
26. Чуксина Т.Ю. Иммунологические эффекты циклоферона местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта. // *Аллергология и иммунология*, 2008, **9**, № 1, С. 101–102.
27. Anthony L., Bowen J., Garden A. et al. New thoughts on the pathology of regimen-related mucosal injury. // *Support Care Cancer*, 2006, **14**, P. 516–518.
28. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д. и соавт. Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака прямой кишки: обоснование и результаты лечения. // *Вопросы онкологии*, 2010, **56**, № 1, С. 66–69.
29. Бойко А.В. Первый опыт использования гидрогелевых материалов «Колегель» с препаратом деринат при лучевой терапии. // *Материалы научно-практической конференции «Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований»*, Обнинск, 2008, С. 21–22.
30. Кoryтова Л.И., Сокуренок В.П., Олтаржевская Н.Д. и соавт. Применение гидрогелевых материалов «Колегель» для улучшения качества жизни онкологических больных с поражением орофарингеальной зоны. // *Паллиат. медиц. и реабилит.*, 2010, № 2, С. 51–55.
31. Кoryтова Л.И., Олтаржевская Н.Д., Сокуренок В.П. и соавт. Эффективность применения наногидрогелевых материалов «Колетекс-гель-ДНК», «Колетекс-гель-ДНК-Л». Материалы научной конференции с международным участием «Наноонкология», Москва. // *Росс. биотер. ж.*, 2009, **8**, № 1, С. 20.
32. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. – М.: Научная книга, 2005, 211 с.
33. Применение дерината в гинекологии: Пособие для практикующих врачей / Под ред. Н.М. Сидорова. – М.– Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009, 72 с.
34. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. Изд. 3-е, испр. и доп. – М.: Научная книга, 2007, 240 с.
35. Громов М.И. Применение дерината при лечении больных хирургическим сепсисом. // *Материалы 2-й Всероссийской конференции*. – М., 2002, С. 24–25.
36. Cox J.D., Stetz J., Pajak T. F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, **31**, No. 5, P. 1341–1346.

Поступила: 14.03.2011

Принята к публикации: 01.04.2011

**В.Д. Завадовская¹, А.П. Куражов¹, О.Ю. Килина¹, М.А. Зоркальцев¹,
Е.Л. Чойнзон², В.И. Чернов², Е.М. Слонимская², А.В. Богоутдинова²,
И.И. Анисеня², А.А. Тицкая², Р.В. Зельчан², И.Г. Фролова²,
Л.С. Сапунова²**

**СЦИНТИГРАФИЯ С ¹⁹⁹Tl-ХЛОРИДОМ И ^{99m}Tc-ТЕХНЕТРИЛОМ В
ИНДИКАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И
ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА**

**V.D. Zavadovskaya¹, A.P. Kourazhov¹, O.Yu. Kilina¹, M.A. Zorkaltsev¹,
E.L. Choynzonov², V.I. Chernov², E.M. Slonimskaya², A.V. Bogoutdinova²,
I.I. Anisenya², A.A. Titskaya², R.V. Zelchan², I.G. Frolova², L.S. Sapunova²**
**¹⁹⁹Tl-chloride-scintigraphy and ^{99m}Tc-MIBI-scintigraphy in Detections and
Differential Diagnostics Neoplastic and Inflammatory Processes
of Musculoskeletal System**

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительная оценка возможностей сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом и ^{99m}Tc-технетрилом в индикации и дифференцировании опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата.

Материал и методы: Пациентам с воспалительными ($n = 62$) и опухолевыми ($n = 77$) процессами проводилась сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl-хлоридом ($n = 98$) и ^{99m}Tc-технетрилом ($n = 41$).

Результаты: Неспецифическая индикация воспалительных и опухолевых процессов осуществлена в 92,6 % и 98,5 % соответственно. Выделено три типа визуализации неоплазм: позитивный, негативный и смешанный. При использовании ¹⁹⁹Tl-хлорида признаки воспаления: 1) выраженное снижение четкости контуров участка гиперфиксации ¹⁹⁹Tl в отсроченной фазе исследования по сравнению с ранней, 2) однородность структуры участка гиперфиксации ¹⁹⁹Tl, 3) $RI < -0,066(ER) + 0,996$; признаки новообразований противоположные. Чувствительность, специфичность и точность диагностики воспаления составили 89,5, 80,0 и 83,7 % соответственно, опухолей – 79,2, 98,0 и 88,8 % соответственно.

При использовании ^{99m}Tc-технетрила лучший дифференциально-диагностический признак воспаления – нечеткость контуров участка гиперфиксации РФП в ранней фазе исследования (чувствительность, специфичность и точность диагностики воспаления составили 75,0, 72,0 и 73,2 % соответственно, неоплазм – 65,0, 85,7 и 75,6 % соответственно).

Выводы: Сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl-хлоридом и ^{99m}Tc-технетрилом – высокоэффективные методы неспецифической индикации воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. В отличие от сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом, сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl-хлоридом может быть успешно использована для дифференцирования этих процессов.

Ключевые слова: сцинтиграфия, ¹⁹⁹Tl-хлорид, ^{99m}Tc-технетрил, воспалительные процессы, опухолевые процессы, индекс ретенции, диагностическая эффективность

ABSTRACT

Purpose: Comparative assessment of ¹⁹⁹Tl-chloride and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in detection and differentiation of musculoskeletal system inflammations and tumors.

Material and methods: Patients with inflammations ($n = 62$) and tumors ($n = 77$) were undergone ¹⁹⁹Tl-chloride and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy.

Results: Nonspecific indications of the inflammations and tumors were obtained in 92.6 % and 98.5 %, respectively. There were positive, negative and mixed types of tumor visualizations. ¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy signs of the inflammations: 1) strongly decrease of the contours sharpness of the accumulative focus in delayed phase scintigraphy compared with early phase, 2) homogeneous structure of the accumulative focus, 3) $RI < -0,066(ER) + 0,996$, else tumor signs were determined. Sensitivity, specificity and accuracy in diagnostics of the inflammations were 89.5, 80.0 and 83.7 %, respectively, and in diagnostics of the tumors were 79.2, 98.0 and 88.8 %, respectively.

^{99m}Tc-MIBI scintigraphy best sign of the inflammations was absent of the contours sharpness of the accumulative focus. Sensitivity, specificity and accuracy in the inflammations detection were 75.0, 72.0 and 73.2 %, respectively, and in the tumors detection were 65.0, 85.7 and 75.6 %, respectively.

Conclusion: ¹⁹⁹Tl-chloride and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy both are effective methods of nonspecific indications of the inflammations and tumors. ¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy, but no ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy, is an available method for the differentiations of these processes.

Key words: scintigraphy, ¹⁹⁹Tl-chloride, ^{99m}Tc-MIBI, inflammatory processes, neoplastic processes, retention index, diagnostic efficiency

¹ Сибирский медицинский университет, Томск.
E-mail: WZav@mail.ru; radiology@ssmu.ru

² Научно-исследовательский институт онкологии Томского
научного центра СО РАМН

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.
E-mail: WZav@mail.ru; radiology@ssmu.ru

² Scientific Institute of Oncology, Tomsk, Russia.

Введение

Методы ядерной медицины уже в течение многих лет успешно используются для диагностики и дифференцирования опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата (ОДА), поскольку способны отражать их патофизиологические аспекты.

Благодаря внедрению в клиническую практику однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), повышающей пространственное разрешение скинтиграфических изображений, радионуклидная индикация неопластических и воспалительных процессов стала существенно точнее. А с появлением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) возможности лучевых методов в индикации и дифференцировании опухолевых и воспалительных процессов еще более возросли, особенно в сочетании ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ [1]. Однако к дифференцированию опухолевых и воспалительных процессов предъявляются гораздо большие требования, чем только к их визуализации. Поэтому не все скинтиграфические методики пригодны для этого.

Несмотря на огромный потенциал новых радионуклидных технологий их широкое использование в России пока ограничено. В первую очередь, это касается специфической индикации патологических процессов, требующей больших экономических затрат на производство радиофармацевтических препаратов (РФП) и регистрирующей техники. Поэтому одним из направлений в отечественной ядерной медицине является разработка более доступных и простых РФП для неспецифической индикации опухолевых и воспалительных процессов. Примерами таких маркеров являются ^{99m}Tc -технетрил и менее распространенный, но оптимальный с экономических позиций ^{199}Tl -хлорид низкоэнергетического циклотронного производства. Поэтому сравнению возможностей скинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом (зарубежным аналогом ^{199}Tl -хлорида) и ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике опухолевых поражений посвящены многие иностранные публикации [2, 3]. Нами показано, что скинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом потенциально пригодна для диагностики и дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных процессов ОДА [4, 5]. В то же время, возможности ^{99m}Tc -технетрила в индикации и дифференцировании опухолей и воспаления подробно не изучались. Это в значительной мере актуализирует сравнительную оценку возможностей скинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и ^{99m}Tc -технетрилом в индикации и дифференцировании опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата, что и послужило целью нашего исследования.

Материал и методы

Скинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом выполнялась у 77 пациентов (40 мужчин, 37 женщин в возрасте от 10 до 88 лет, в среднем $43,8 \pm 18,6$ лет), исследовалось 98 локализаций патологических процессов. Скинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом проводилась у 31 больного (20 мужчин, 11 женщин в возрасте от 20 до 84 лет, в среднем $55,2 \pm 16,1$ лет), исследовалась 41 локализация патологических процессов.

Все больные в зависимости от характера патологического процесса разделялись на две группы. В первую группу вошли пациенты ($n = 55$) с воспалительными заболеваниями ОДА или обоснованным подозрением на их наличие (скинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом: 41 человек – 16 мужчин, 25 женщин, средний возраст $47,4 \pm 19,9$ лет, 46 локализаций; скинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом: 14 человек – 10 мужчин, 4 женщины, средний возраст $52,0 \pm 14,1$ лет, 16 локализаций). Вторую группу составили пациенты ($n = 53$) с имеющимся или предполагаемым неопластическим процессом ОДА на разных стадиях диагностики и лечения (скинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом: 36 человек – 24 мужчины, 12 женщин, средний возраст $44,6 \pm 20,1$ лет, 52 локализации; скинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом: 17 человек – 10 мужчин, 7 женщин, средний возраст $55,1 \pm 17,5$ лет, 25 локализаций). При подробном клинико-лабораторном и лучевом исследовании больных воспалительный процесс подтвержден в 54 наблюдениях (^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 38/16), отвергнут в остальных 8 (^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 8/0). Наличие опухолевого процесса подтверждено в 68 случаях (^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 48/20), отвергнуто в остальных 9 (^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 4/5). У двух пациентов (^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 1/1) с двумя локализациями патологического процесса один из них был представлен воспалением, другой – опухолью.

Клинические формы воспалительных процессов и гистологические типы неоплазм, послужившие основанием для проведения скинтиграфических исследований, представлены в табл. 1 и 2.

Опухолевые процессы верифицировались гистологически или цитологически (при выявлении метастазов опухоли установленного гистологического типа) ($n = 41$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 32/9). Наличие отдаленных метастазов в кости озлокащенной аденомы парашитовидной железы ($n = 9$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 9/0), рака толстой кишки ($n = 4$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 4/0), предстательной железы ($n = 3$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 3/0), рака легкого ($n = 3$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 0/3), рака мочевого пузыря ($n = 2$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 0/2), низкодифференцированной аденокарциномы ($n = 6$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -тех-

Таблица 1

Клинические формы заболеваний у пациентов с воспалительными процессами опорно-двигательного аппарата

Клиническая форма заболевания	Количество локализаций	
	¹⁹⁹ Tl-хлорид	^{99m} Tc-технетрил
Гангрена стоп с признаками сопутствующего воспаления	6	2
Диабетическая стопа с подозрением на воспалительный процесс в костях или мягких тканях	11	2
Остеомиелит		
– длинных и коротких трубчатых костей	3	2
– плоских костей	2	1
– после эндопротезирования тазобедренного сустава	2	–
– на фоне сенсорной нейропатии	1	–
Воспалительные заболевания мягких тканей		
– предплечья	2	–
– кисти	1	–
– бедра	2	1
– коленного сустава (периартикулярных)	1	–
– стопы	3	1
Артриты различных локализаций	2	2
Состояние после ампутации нижней конечности	2	3
Воспалительные заболевания мягких тканей и костей у больных после радикального удаления первичной опухоли с последующим эндопротезированием	8	2
ВСЕГО	46	16

Таблица 2

Морфологические формы подтвержденных неопластических процессов опорно-двигательного аппарата у пациентов, которым проводилась сцинтиграфия

Гистологический тип опухоли	Первичная опухоль		Рецидив или продолженный рост		Метастазы	
	¹⁹⁹ Tl-хлорид	^{99m} Tc-технетрил	¹⁹⁹ Tl-хлорид	^{99m} Tc-технетрил	¹⁹⁹ Tl-хлорид	^{99m} Tc-технетрил
Остеогенная саркома	1	1	2	–	1	–
Фиброзная гистиоцитома злокачественная	–	1	3	–	–	–
Плеоморфная саркома	3	–	–	–	–	–
Хондросаркома	2	1	3	3	–	–
PNET (саркома Юинга)	2	–	–	–	–	–
Озлокачествленная остеобластокластома	1	–	–	–	–	–
Фибросаркома	1	–	–	–	1	–
Фибромиксоидная саркома	1	–	–	–	–	–
Синовиальная саркома	1	–	–	–	–	–
Веретенноклеточная саркома	–	1	–	–	–	–
Лейомиосаркома	–	1	–	–	–	–
Злокачественная гемангиоперицитома	–	–	1	–	–	–
Высокодифференцированная липосаркома	1	–	–	–	–	–
Капиллярная гемангиома	–	1	–	–	–	–
Десмоид	1	–	–	–	–	–
Рак толстой кишки	–	–	–	–	4	–
Рак предстательной железы	–	–	–	–	3	–
Рак легкого	–	–	–	–	1	3
Рак почки	–	–	–	–	3	–
Рак мочевого пузыря	–	–	–	–	–	2
Рак щитовидной железы	–	–	–	–	1	–
Меланома кожи	–	–	–	–	1	–
Аденома паращитовидной железы озлокачествленная	–	–	–	–	9	–
Недифференцированная аденокарцинома	–	–	–	–	–	6
Остеобластокластома неозлокачественная	1	–	–	–	–	–
ВСЕГО	15	6	9	3	24	11

нетрил: 0/6) устанавливалось при гистологической верификации первичной опухоли и соответствующей лучевой картине костных или мягкотканых поражений, за исключением метастазов низкодифференцированной аденокарциномы, которые диагностировались без найденной первичной опухоли по цитологическому исследованию одного из метастазов (табл. 2).

Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом выполнялась на гамма-камере LFOV Searl в планарном режиме (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил: 55/26 человек, 76/36 локализаций), на двухдетекторной гамма-камере E.cam = 180 Siemens (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил: 22/0 человек, 22/0 локализаций) и на двухдетекторном ОФЭКТ-сканере Philips Brightview (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил: 0/5 человека, 0/5 локализации) в планарном и томографическом режимах. Для сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом использовались коллиматоры на 300 кэВ и 185 кэВ соответственно, набор импульсов от 0,3 до 1,0 млн в зависимости от размера объекта исследования. ^{199}Tl -хлорид активностью 185 МБк взрослым и 1,85 МБк/кг детям до 16 лет или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил активностью 740 МБк вводились внутривенно, после чего проводилась сцинтиграфия в ранней и отсроченной фазе (через 20 и 180 минут соответственно). Результаты оценивались качественно и количественно. Качественно (визуально, по полуколичественной шкале) определялось изменение интенсивности аккумуляции РФП в зоне интереса в зависимости от фазы исследования (выраженное/незначительное повышение/снижение, отсутствие изменения интенсивности), изменение четкости контуров очагов гиперфиксации маркера в зависимости от фазы исследования (выраженное/незначительное возрастание/снижение четкости, отсутствие изменения четкости), структура (однородная/неоднородная), геометрическая форма (правильная/неправильная). Правильной формой участка гиперфиксации РФП считали овальную или округлую. Количественная оценка результатов сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом включала определение отношений «зона поражения/интактная контралатеральная или прилежащая область», полученных в ранней (early ratio, *ER*) и отсроченной (delayed ratio, *DR*) фазе исследования, и индекса ретенции (retention index, *RI*), $RI = DR/ER$. Результаты сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом количественно оценивались с помощью коэффициентов дифференцированного накопления (КДН), полученных в ранней (КДН₂₀) и отсроченной (КДН₁₈₀) фазе исследования, и их отношения (КДН₁₈₀/КДН₂₀).

Результаты и обсуждение

Сцинтиграфическая семиотика и опухолевых, и воспалительных процессов при использовании в качестве РФП ^{199}Tl -хлорида и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила оказалась схожей.

Воспалительные процессы выявлялись как участки гиперфиксации РФП — в 35/38 (92,1 %) случаев сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и в 15/16 (93,8 %) — с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом. В зависимости от визуальной картины мы выделили два типа повышенного накопления индикаторов в зоне воспаления: наиболее частый очаговый и редко встречающийся диффузный. Очаговый тип представлял собой отграниченную от окружающих интактных тканей область гиперфиксации РФП (^{199}Tl -хлорид: 33/35, 94,3 %; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил: 15/15, 100,0 %). Диффузный тип характеризовался протяженной областью гиперфиксации РФП без какого-либо отграничения от окружающих интактных тканей (^{199}Tl -хлорид: 2/35, 5,7 %; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил: 0/15, 0,0 %).

Отсутствие повышенного накопления ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса наблюдалось при хронических остеомиелитах (3/3, 100 %), что связано с развитием грубой соединительной ткани и редукцией локального кровотока, являющегося одним из важных механизмов доставки данного индикатора к очагам воспаления. Отсутствие гиперфиксации $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила (1/1, 100 %) в области воспаления наблюдалось при разлитом рожистом воспалении кожи, возможно, вследствие его диффузного характера — ложноотрицательный (ЛО) результат.

В итоге оценки неспецифической индикации воспалительных процессов, локализованных как в костях, так и мягких тканях, с помощью ^{199}Tl -хлорида получено 35 истинноположительных (ИП), 13 истинноотрицательных (ИО), 47 ложноположительных (ЛП) и 3 ложноотрицательных (ЛО) результатов. Чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 92,1, 21,7, 42,7, 81,3 и 38,8 % соответственно. В неспецифической диагностике воспалительных процессов ОДА при использовании $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила получено 15 ИП, 1 ИО, 20 ЛП и 1 ЛО результатов. Чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность — 93,8, 20,0, 42,9, 83,3 и 48,8 % соответственно.

Таким образом, гиперфиксация обоих маркеров в зоне интереса явилась высокочувствительным, но неспецифичным признаком воспаления (рис. 1).

Опухолевые процессы визуализировались в 47/48 (97,9 %) случаев сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и в 20/20 (100 %) — с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом. Это подтвердило общепринятую в ядерной медицине точку зрения о

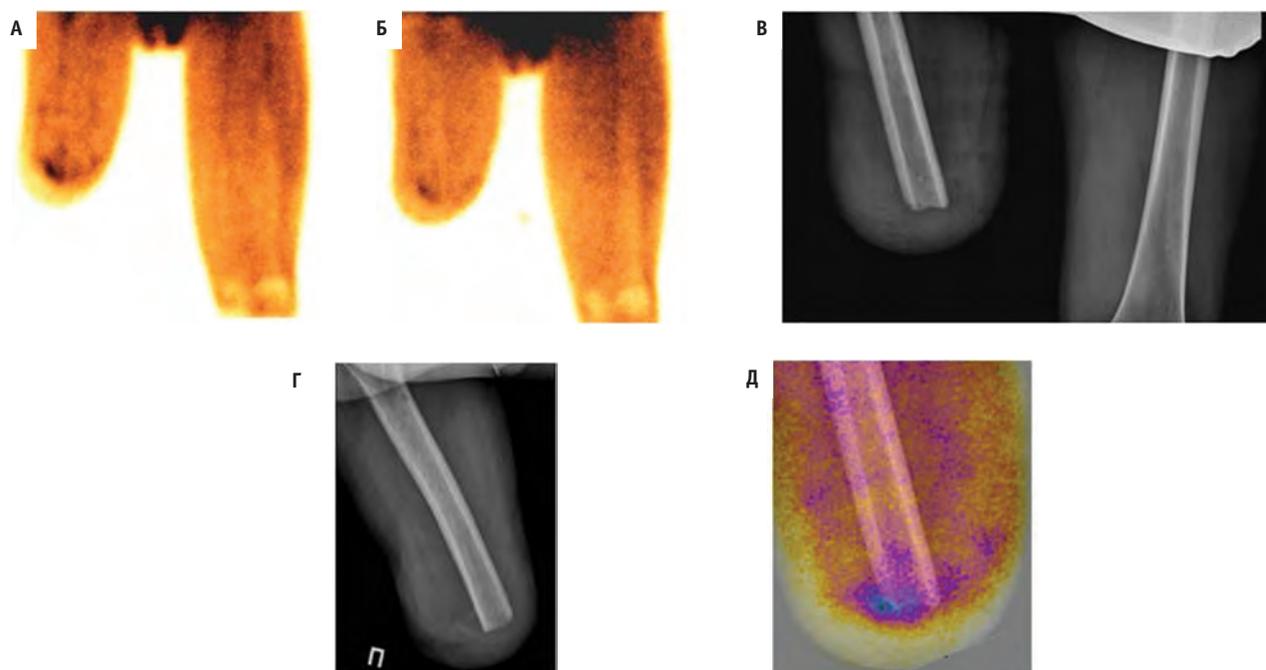


Рис. 1. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом: визуализация воспалительного процесса. Больной Д., 39 лет. Состояние после ампутации правого бедра на уровне средней трети, остеомиелит культи, свищевой ход с гнойным отделяемым. На планарных сцинтиграммах, выполненных в ранней (а) и отсроченной (б) фазе, по ниже-латеральному контуру культи бедренной кости и в прилежащих мягких тканях определяется очаг гиперфиксации РФП, интенсивность которого уменьшается в динамике. На рентгенограммах культи правого бедра (в, г) – краевая деструкция опилов кости, уплотнение прилежащих мягких тканей. На совмещенном изображении (рентгенограмма – сцинтиграмма) (д) очаг гиперфиксации РФП соответствует латеральным участкам опилов кости

высокой чувствительности сцинтиграфии с данными РФП в индикации неоплазм [2, 6]. В одном случае отсутствие визуализации рецидива злокачественной гемангиоперицитомы, по-видимому, обусловлено депонированием ^{199}Tl -хлорида в опухоли и в окружающих ее мышцах в равной степени, что приводило к невозможности их различения (ЛО результат).

Вместе с тем, сцинтиграфическая семиотика опухолевых процессов оказалась более разнообразной, чем воспалительных. В зависимости от наличия и характера накопления РФП в неоплазмах мы предложили выделить три типа их визуализации. Наиболее часто неоплазмы выявлялись как участки избыточного накопления РФП в зоне интереса (^{199}Tl -хлорид: 40/47, 85,1 %; ^{99m}Tc -технетрил: 16/20, 80,0 %) (позитивный тип) (рис. 2).

Реже опухоли визуализировались как фотопенические участки на фоне физиологического накопления РФП в смежных органах и тканях (^{199}Tl -хлорид: 4/47, 8,5 %; ^{99m}Tc -технетрил: 2/20, 10,0 %) (негативный тип) или как сочетание участков повышенного и

пониженного накопления маркера (^{199}Tl -хлорид: 3/47, 6,4 %; ^{99m}Tc -технетрил: 2/20, 10,0 %) (смешанный тип). Позитивный тип визуализации неоплазм характеризовался различными вариантами гистологического строения опухолей (раков, сарком и их метастазов) и какой-либо специфики не имел. Негативный тип наблюдался при хондросаркомах (5/6 всех наблюдений; ^{199}Tl -хлорид: 3/4, 75,0 %; ^{99m}Tc -технетрил: 2/2, 100,0 %) (рис. 3) и в одном случае – при высокодифференцированной липосаркоме (^{199}Tl -хлорид: 1/4, 25,0 %), хотя в других случаях ($n = 2$) хондросаркомы визуализировались позитивно (^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 1/1).

Смешанный тип сопровождался гистологическим полиморфизмом и наблюдался у пациентов с метастазами меланомы ($n = 1$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 1/0), рака мочевого пузыря ($n = 1$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 0/1), хондросаркомой G_1 ($n = 1$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 0/1) и хондросаркомой G_2 ($n = 1$, ^{199}Tl -хлорид/ ^{99m}Tc -технетрил: 1/0) (рис. 4).

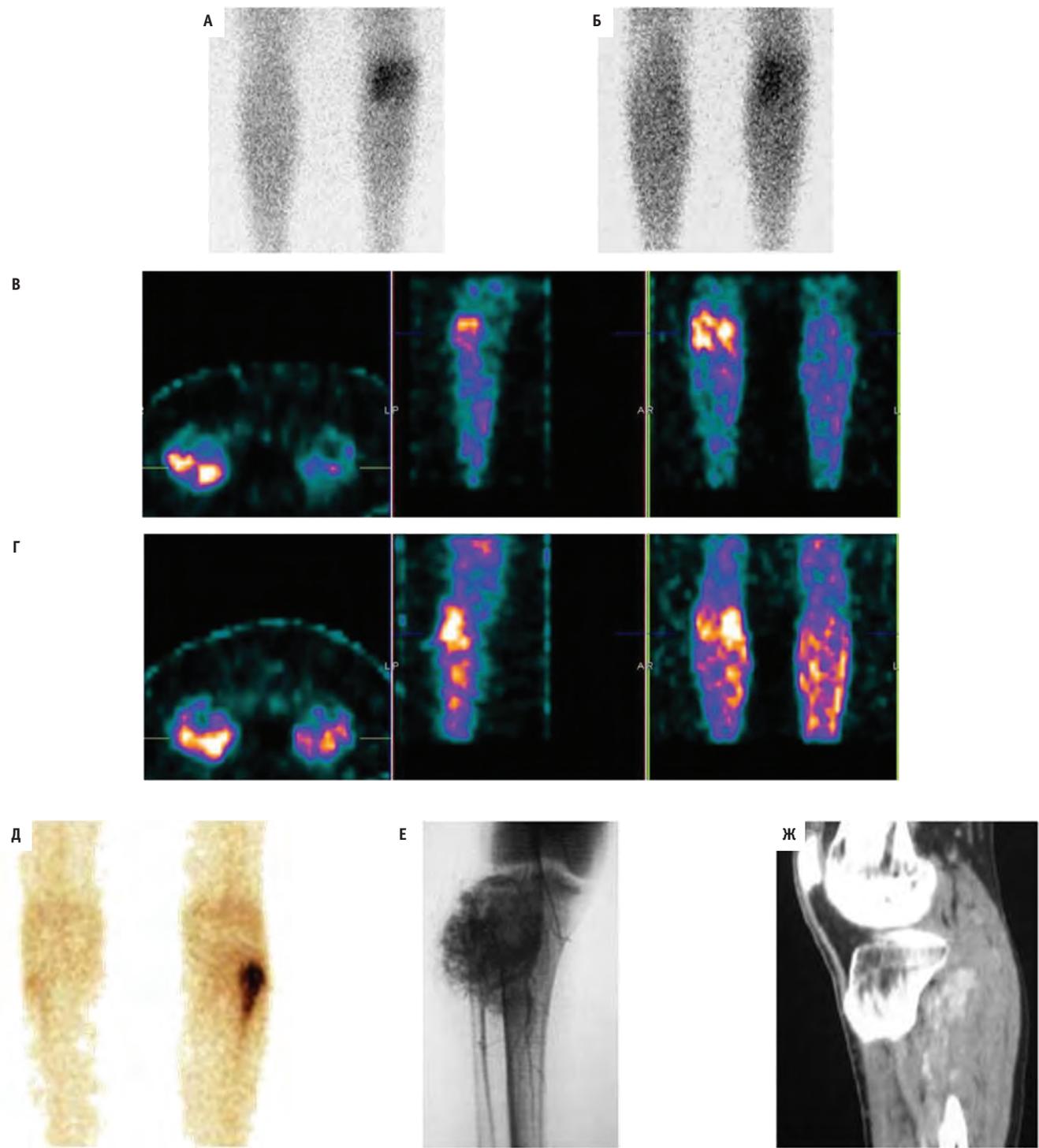


Рис. 2. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом: визуализация опухолевого процесса. Больной М., 20 лет. Саркома Юинга верхней трети правой малоберцовой кости.

На планарной (а) и томосцинтиграммах (в) голени, выполненных в ранней фазе исследования, в проксимальных отделах правой малоберцовой кости определяется очаг гиперфиксации РФП неправильной формы с четкими контурами и отсутствием существенной динамики аккумуляции РФП на отсроченной планарной (б) и томосцинтиграмме (г). На остеосцинтиграмме (д) — очаг неспецифической гиперфиксации $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирфотеха, отсутствие визуализации мягкотканого компонента опухоли. По данным ангиографии (е), новообразование имеет хорошую васкуляризацию, что создает предпосылки для гиперфиксации туморотропных РФП. По данным КТ-реконструкции (ж), опухоль состоит из костного и мягкотканого компонентов

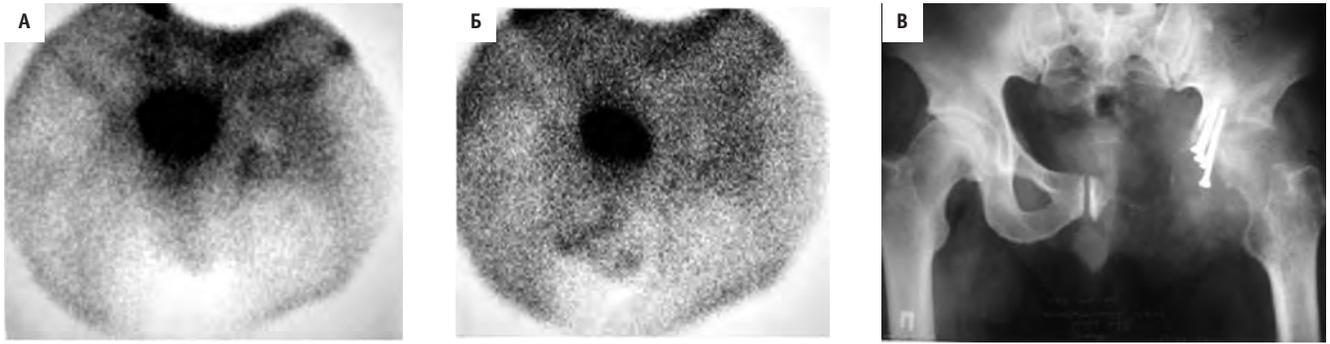


Рис. 3. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом: негативная визуализация опухолевого процесса. Больной Г., 43 года. Состояние после широкой сегментарной резекции левой тазовой кости по поводу хондросаркомы G₂, временной аллопластики вертлужной впадины. Рецидив опухоли по данным последующей КТ и оперативного вмешательства. На планарных сцинтиграммах таза в ранней (а) и отсроченной (б) фазе в мягких тканях медиальной поверхности бедра – фотопенический участок, соответствующий рецидиву новообразования. На рентгенограмме таза (в) – состояние после временной аллопластики вертлужной впадины, мягкотканый компонент с кальцинатами в области фотопенического участка на сцинтиграммах

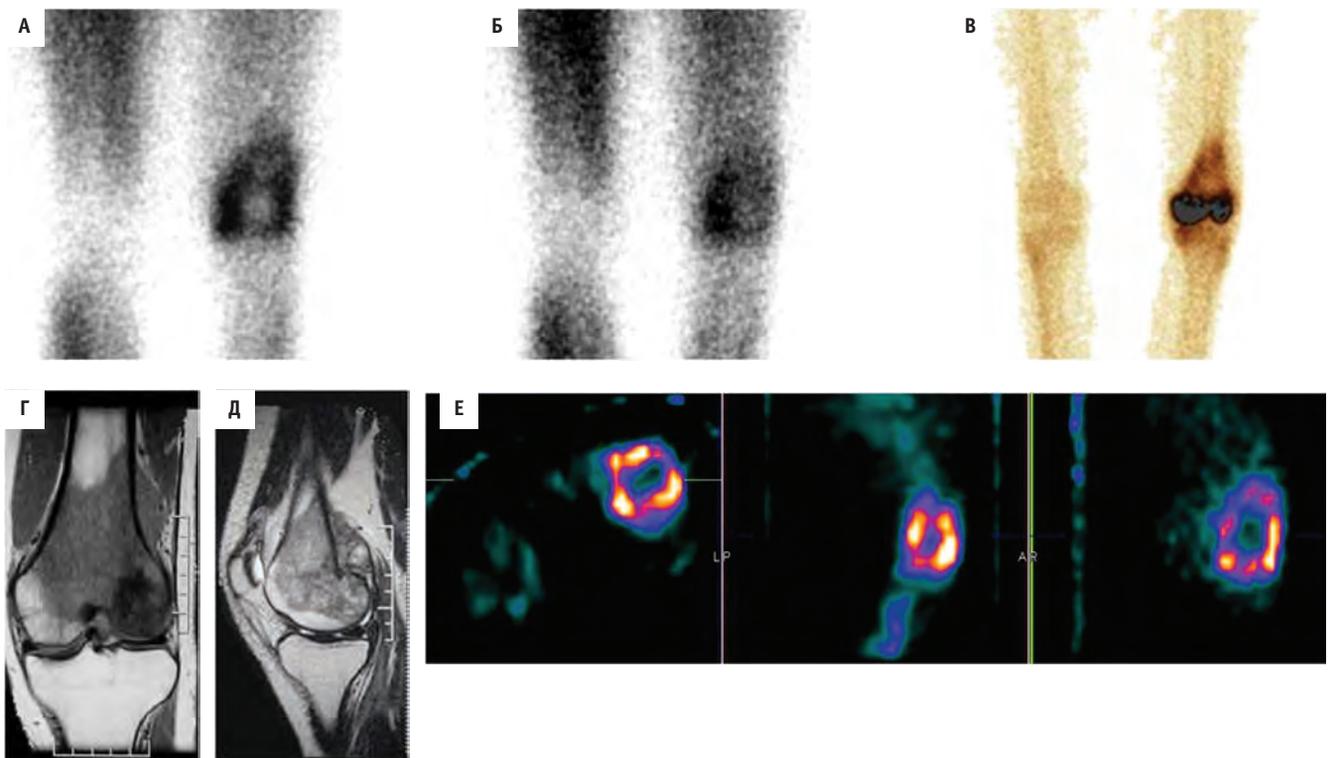


Рис. 4. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирфотехом: визуализация опухолевого процесса (смешанный тип накопления РФП). Больной П., 29 лет. Хондросаркома нижней трети левой бедренной кости. На планарных сцинтиграммах коленных суставов в ранней (а) и отсроченной (б) фазе определяется неоднородный очаг аккумуляции РФП в нижней трети левой бедренной кости с неровными контурами и снижением гиперфиксации маркера в динамике, $RI < -0,066(ER) + 0,996$. На остеосцинтиграмме (в) аналогичной локализации – очаг гиперфиксации ^{99m}Tc -пирфотеха неспецифического характера без отчетливой визуализации мягкотканого компонента опухоли, реактивная гиперфиксация индикатора в проксимальных отделах левой большеберцовой кости (ЛП) результат в оценке распространенности опухоли). На фронтальной в T₁-взвешенном изображении (г) и сагиттальной в T₂-взвешенном изображении (д) МРТ – опухоль дистальной трети левой бедренной кости с мягкотканым компонентом. На томосцинтиграммах в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях, выполненных в ранней фазе исследования (е), определяется неправильной формы очаг резко неоднородной гиперфиксации РФП с неровными контурами. Феномен центральной опухолевой фотопении. Гистологическое подтверждение участков некроза в структуре хондросаркомы

Трансформации одного типа визуализации в другой в зависимости от фазы исследования не зарегистрировано.

Выделение трех типов визуализации неоплазм связано с особенностями их гистологического строения и кровоснабжения. Так, позитивный тип, в соответствии с литературными данными, встречался в случаях новообразований с высокой степенью васкуляризации, основная масса которых представлена жизнеспособными клетками [6]. Негативный тип визуализации наблюдался чаще при наличии в опухолевой ткани множества неопухолевых элементов и низком уровне кровотока или полном его отсутствии. Отчасти это можно объяснить наличием кальцинатов у пациентов с хондросаркомами (8/9, или 88,9 % всех хондросарком); ^{199}Tl -хлорид: 4/5 (80,0 %); $^{99\text{mTc}}$ -технетрил: 5/5 (100 %, по данным КТ). Другой причиной негативной визуализации опухолей являлась высокая степень дифференцировки опухолевых элементов, что приближало их по уровню кровотока и клеточного метаболизма к нормальной ткани (например, высокодифференцированная липосаркома). Смешанный тип визуализации новообразований наблюдался в случаях опухолей с резко разнородной гистологической структурой и кровоснабжением. Другой причиной смешанного типа визуализации неоплазм явился самопроизвольный или индуцированный химиолучевым лечением некроз центральных отделов опухоли (рис. 4). Он обуславливал феномен центральной опухолевой фотопении, описанный ранее в литературе [7], и на сцинтиграммах представлял собой центрально расположенный фотопенический участок, окруженный зоной кольцевидной гиперфиксации РФП, соответствующей активно кровоснабжающейся и метаболизирующей опухолевой ткани. В наблюдении на рис. 4 по данным гистологического исследования определялись многочисленные участки некроза опухоли. Негативный и смешанный типы визуализации, обусловленные некрозами опухоли, по данным зарубежных авторов, наблюдались после химиотерапевтического лечения или без видимой внешней причины [3, 7].

В итоге при проведении неспецифической индикации неоплазм с помощью ^{199}Tl -хлорида получено 47 ИП, 15 ИО, 35 ЛП результатов и один ЛО. Чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 97,9, 25,0, 57,3, 93,8 и 63,3 % соответственно. В неспецифической индикации опухолей с помощью $^{99\text{mTc}}$ -технетрила получено 20 ИП, 6 ИО, 15 ЛП и 0 ЛО результатов. Чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 100,0, 40,0, 57,1, 100,0 и 63,4 % соответственно. Так же, как и в

индикации воспаления, при высокой чувствительности обоих методов специфичность диагностики опухолевых процессов оставалась низкой.

Таким образом, и воспалительные, и опухолевые поражения чаще визуализировались как очаги гиперфиксации РФП и не могли быть разграничены только по этому признаку. Поэтому углубленно изучалась сцинтиграфическая семиотика воспалительных и неопластических процессов для выяснения их качественных и количественных признаков и последующей разработки дифференциально-диагностических критериев.

Качественные сцинтиграфические признаки воспалительных процессов оказались одинаковыми при использовании ^{199}Tl -хлорида и $^{99\text{mTc}}$ -технетрила. Характерной особенностью воспалительных процессов явилось существенное снижение интенсивности гиперфиксации РФП в очагах поражения в отсроченной фазе исследования по сравнению с ранней (47/50 (94,0 %) случаев; ^{199}Tl -хлорид: 32/35 (91,4 %), $^{99\text{mTc}}$ -технетрил: 15/15 (100 %)) (рис. 1). Это явилось следствием активного вымывания обоих маркеров из воспалительных очагов со временем благодаря усилению локального кровотока, без или с минимальным депонированием в клеточных элементах воспаления [5, 8]. В трех случаях интенсивность накопления ^{199}Tl -хлорида в воспалительных очагах в зависимости от фазы исследования не изменялась, оставаясь низкой.

Другим признаком воспаления явилось значительное возрастание нечеткости контуров очагов депонирования РФП в отсроченной фазе исследования по сравнению с ранней – 42/50 (84,0 %) случаев; ^{199}Tl -хлорид: 29/35 (82,9 %), $^{99\text{mTc}}$ -технетрил: 13/15 (86,7 %) (рис. 1). Это обусловлено диффузией межклеточно накопившихся индикаторов в смежные с очагом воспаления области ко времени отсроченной фазы исследования. Повышения интенсивности гиперфиксации РФП в очагах воспаления и возрастания четкости их контуров в отсроченной фазе по сравнению с ранней не наблюдалось.

Качественные сцинтиграфические признаки опухолевых процессов обладали большим разнообразием и не всегда совпадали при использовании в качестве РФП ^{199}Tl -хлорида или $^{99\text{mTc}}$ -технетрила.

Общими наиболее значимыми качественными сцинтиграфическими признаками неоплазм явились неоднородное включение РФП в опухоль (25/61 (41,0 %) случаев позитивного и смешанного типов; ^{199}Tl -хлорид: 15/43 (34,9 %), $^{99\text{mTc}}$ -технетрил: 10/18 (55,6 %) и неправильная геометрическая форма очага гиперфиксации индикатора: 38/61 (62,3 %) случаев позитивного и смешанного типов; ^{199}Tl -хлорид: 26/43 (60,5 %), $^{99\text{mTc}}$ -технетрил: 12/18 (66,7 %) в ранней

фазе исследования (рис. 2 и 4). Иногда неправильная геометрическая форма очагов гиперфиксации РФП в отсроченной фазе исследования по сравнению с ранней трансформировалась в правильную (^{199}Tl -хлорид: 2/26 (7,7 %), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил: 1/12 (8,3 %)).

Неоднородность структуры очагов патологической гиперфиксации РФП при опухолевых поражениях, в том числе на фоне химиотерапии, ранее описана в публикациях по сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом [9] и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом [3], но не рассматривалась как важный дифференциально-диагностический признак. Неоднородное накопление ^{201}Tl , ^{199}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила в опухолях, по-видимому, обуслов-

лено неравномерными васкуляризацией и метаболизмом опухолевых элементов на разных участках неоплазм. Неправильная геометрическая форма очагов гиперфиксации РФП объяснима неравномерным ростом опухоли по разным направлениям. В то же время, установлено, что данные сцинтиграфические признаки выявляются при достаточно протяженных поражениях и могут отсутствовать при малых размерах первичных или рецидивных новообразований, особенно метастатических. Это обусловило невысокую чувствительность, а в ряде случаев и специфичность этих признаков (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом: показатели диагностической эффективности сцинтиграфических признаков воспалительных и опухолевых процессов*

Признак (воспаление)	Показатели диагностической эффективности при воспалении				
	Ч, %	С, %	ППУ, %	ОПУ, %	Т, %
1. Выраженное снижение четкости контуров участка аккумуляции РФП в отсроченной фазе исследования по сравнению с ранней	82,9	86,0	82,9	86,0	84,6
2. Однородность структуры участка патологической гиперфиксации РФП	91,4	34,9	53,3	83,3	60,3
3. Правильная геометрическая форма участка гиперфиксации РФП	74,3	60,5	60,5	74,3	66,7
4. $RI < -0,066ER + 0,996$	85,7	67,4	68,2	85,3	75,6
Признак (опухоли)	Показатели диагностической эффективности при опухоли				
1. Отсутствие выраженного снижения четкости контуров участка аккумуляции РФП в отсроченной фазе по сравнению с ранней	86,0	82,9	86,0	82,9	84,6
2. Неоднородность структуры участка патологической гиперфиксации РФП	34,9	91,4	83,3	53,3	60,3
3. Неправильная геометрическая форма участка гиперфиксации РФП	60,5	74,3	74,3	60,5	66,7
4. $RI > -0,066ER + 0,996$	67,7	85,7	85,3	68,2	75,6

Примечание:

Здесь и в табл. 4: Ч – чувствительность; С – специфичность; ППУ – положительный предсказательный уровень; ОПУ – отрицательный предсказательный уровень; Т – точность.

* – только для позитивного ($n = 75$) или смешанного ($n = 3$) типов накопления РФП (исключая случаи негативной визуализации, $n = 4$)

Таблица 4

Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом: показатели диагностической эффективности сцинтиграфических признаков воспалительных и опухолевых процессов

Признак (воспаление)	Показатели диагностической эффективности при воспалении				
	Ч, %	С, %	ППУ, %	ОПУ, %	Т, %
1. Нечеткость контуров участка гиперфиксации РФП в ранней фазе исследования	80,0	61,1	63,2	78,6	69,7
2. Однородность структуры участка патологической гиперфиксации РФП	73,3	55,6	57,8	71,4	63,6
3. Правильная геометрическая форма участка гиперфиксации РФП	33,3	66,7	45,5	54,5	51,5
Признак (опухоли)	Показатели диагностической эффективности при опухоли				
1. Четкость контуров участка гиперфиксации РФП в ранней фазе исследования	61,1	80,0	78,6	63,2	69,7
2. Неоднородность структуры участка патологической гиперфиксации РФП	55,6	73,3	71,4	57,8	63,6
3. Неправильная геометрическая форма участка гиперфиксации РФП	66,7	33,3	54,5	45,5	51,5

При изучении количественных признаков воспалительных и опухолевых процессов установлены обратные корреляционные связи RI и ER ($RI = k(ER) + C$) как при воспалении ($RI = -0,059(ER) + 0,911$, $r = -0,78$, $p < 0,05$), так и при новообразованиях ($RI = -0,072(ER) + 1,081$, $r = -0,65$, $p < 0,05$).

Эти связи хорошо объясняются механизмом доставки и выведения РФП из области патологического процесса, включающим усиление локального кровотока. В то же время, близкие по значению величины коэффициентов k (^{199}Tl -хлорид: для воспаления $k = -0,059$, опухолей $k = -0,072$; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил: для воспаления $k = -0,094$ и опухолей $k = -0,095$) указывают на практически тождественный вклад кровотока в накопление РФП в патологических очагах. Однако воспалительные и опухолевые процессы при использовании в качестве РФП ^{199}Tl -хлорида различались по величине C (0,911 и 1,081 соответственно). Это обусловлено захватом и депонированием ^{199}Tl в жизнеспособных опухолевых клетках по давно изученным механизмам [8] и активным «вымыванием» РФП из очагов воспаления [4, 5, 8]. Это позволи-

ло предложить формулу $RI_{\text{крит}} = -0,066(ER) + 0,996$ в качестве дифференциально-диагностической границы воспалительных и опухолевых процессов (рис. 5).

Также обнаружены статистические связи КДН_{20} и $\text{КДН}_{180}/\text{КДН}_{20}$: ($\text{КДН}_{180}/\text{КДН}_{20} = k(\text{КДН}_{20}) + C$) при воспалительных ($\text{КДН}_{20}/\text{КДН}_{180} = -0,094(\text{КДН}_{20}) + 0,972$, $r = -0,58$, $p < 0,05$) и опухолевых ($\text{КДН}_{180}/\text{КДН}_{20} = -0,095(\text{КДН}_{20}) + 1,022$, $r = -0,81$, $p < 0,05$) процессах (рис. 6), однако получить дифференциально-диагностическую границу этих процессов в виде эффективной формулы не удалось.

Это связано с тем, что при использовании $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила величины C при воспалительных и неопластических процессах значимо не различались (0,972 и 1,022 соответственно). В то же время, несущественно более высокая величина C в группе новообразований, вероятно, определялась наличием в исследуемой выборке неоплазм с низким уровнем Р-гликопротеина, способствующим быстрому выведению РФП из опухолевой ткани [10].

Итоговые результаты оценки диагностической эффективности наиболее значимых качественных и

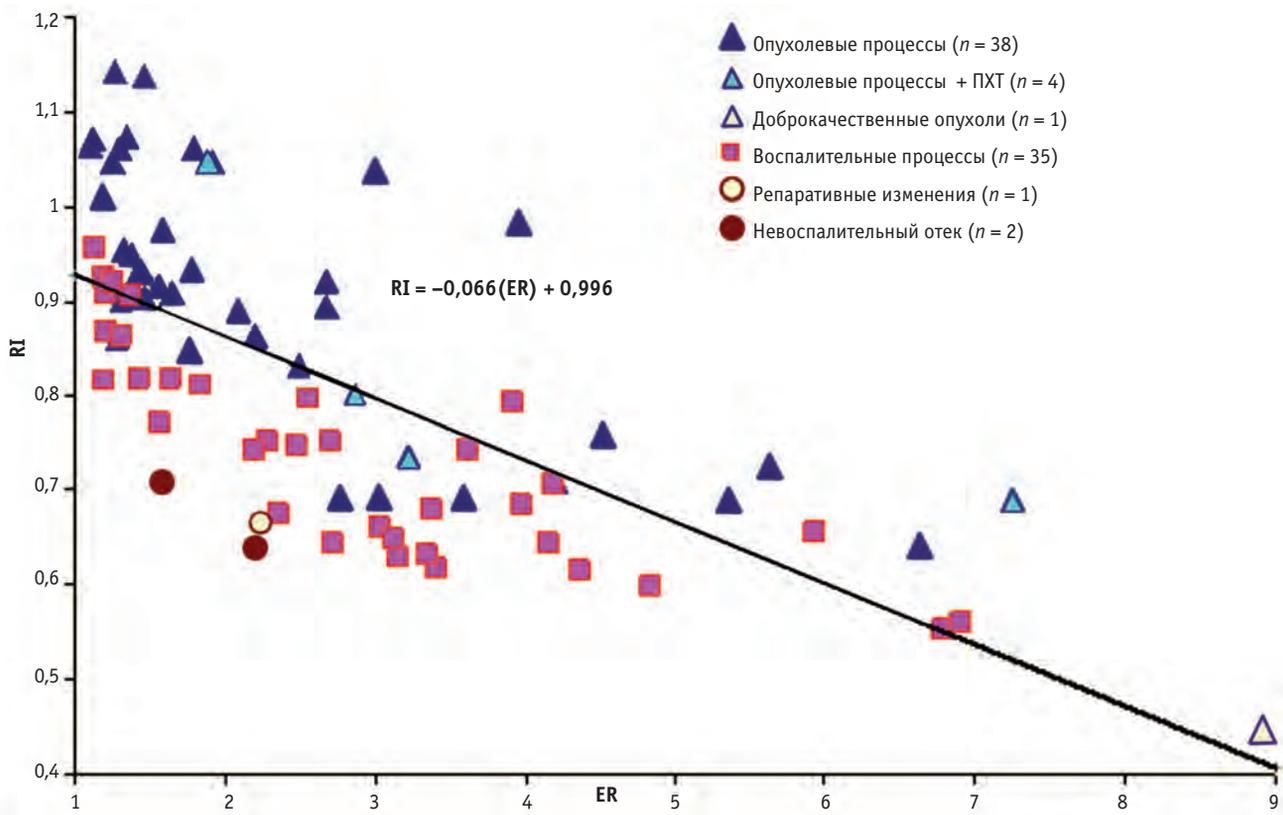


Рис. 5. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом: взаимосвязи ER и RI в группах пациентов с воспалительными и опухолевыми процессами, количественная дифференциально-диагностическая граница между ними – график функции $RI = -0,066(ER) + 0,996$

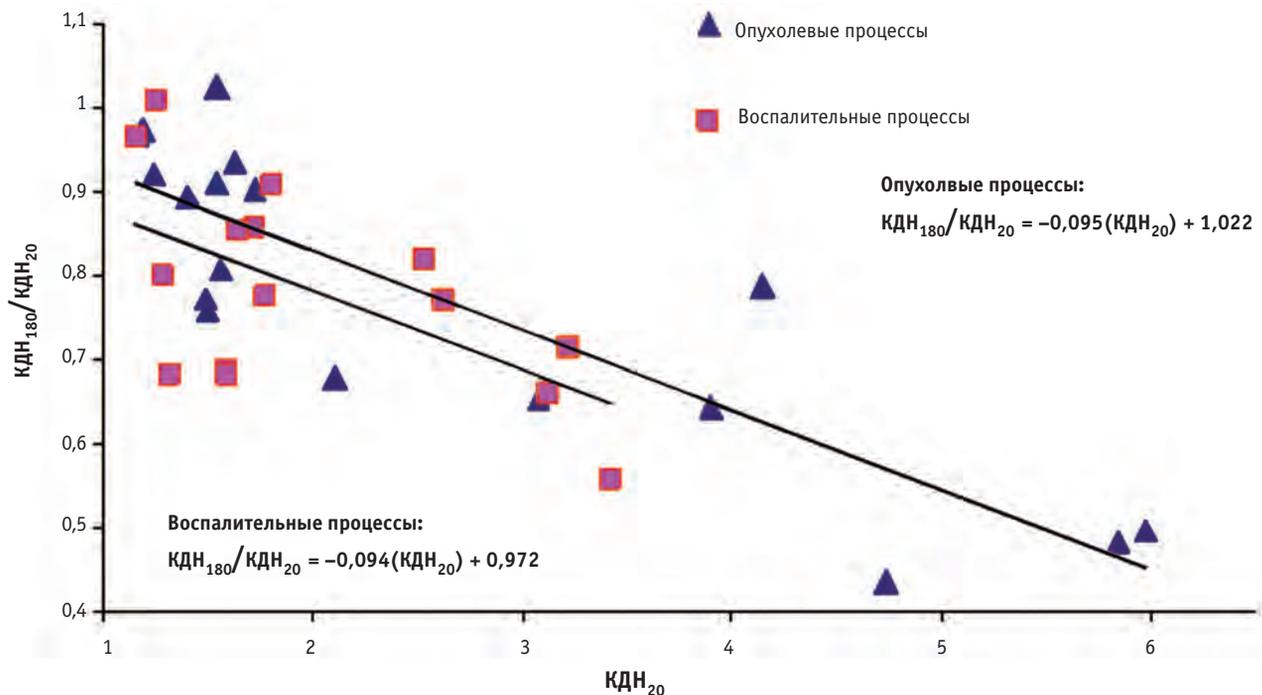


Рис. 6. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом: взаимосвязи KDN_{20} и KDN_{180}/KDN_{20} в группах пациентов с воспалительными и опухолевыми процессами, количественную дифференциально-диагностическую границу между ними провести невозможно

количественных сцинтиграфических признаков воспалительных и опухолевых процессов представлены в табл. 3 и 4.

Для повышения специфичности и точности сцинтиграфии в индикации воспалительных и опухолевых процессов предложено оптимальное сочетание качественных и количественных признаков. В диагностике воспаления с помощью сцинтиграфии с ^{99m}Tc -хлоридом ими явились: 1) выраженное снижение четкости контуров участка гиперфиксации ^{99m}Tc в отсроченной фазе исследования по сравнению с ранней, 2) однородность структуры участка патологической гиперфиксации ^{99m}Tc и 3) $RI < -0,066(ER) + 0,996$ (достаточно хотя бы двух из трех признаков).

Для опухолевых процессов, соответственно, характерно: 1) отсутствие выраженного снижения четкости контуров участка гиперфиксации ^{99m}Tc в отсроченной фазе исследования по сравнению с ранней, 2) неоднородность структуры участка гиперфиксации РФП и 3) $RI > -0,066(ER) + 0,996$ (достаточно хотя бы двух из трех признаков). Дополнительными высокоспецифичными сцинтиграфическими признаками опухолей явились негативный или смешанный тип депонирования РФП в патологическом очаге. При его наличии необходимость в других дифференциально-диагностических критериях исчезала.

Для сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом признаками воспаления явились: 1) нечеткость контуров

участка гиперфиксации РФП в ранней фазе исследования, 2) однородная структура очага гиперфиксации индикатора, 3) правильная геометрическая форма очага гиперфиксации РФП. Признаками опухолей, соответственно, явились: 1) четкость контуров участка гиперфиксации РФП в ранней фазе исследования, 2) неоднородная структура очага гиперфиксации индикатора, 3) неправильная геометрическая форма очага гиперфиксации РФП. Дополнительными признаками неоплазм явились негативный или смешанный тип аккумуляции индикатора. В то же время, невысокая надежность данных признаков не позволила предложить эффективный комплексный дифференциально-диагностический критерий.

В итоге в индикации воспаления с помощью сцинтиграфии ^{99m}Tc -хлоридом получено 34 ИП, 48 ИО, 12 ЛП результатов и 4 ЛО. Чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 89,5, 80,0, 73,9, 92,3 и 83,7 % соответственно. В диагностике опухолей – 38 ИП, 49 ИО, 1 ЛП, 10 ЛО результатов. Чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 79,2, 98,0, 97,4, 83,1 и 88,8 % соответственно.

При использовании наиболее информативного дифференциально-диагностического признака сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом «четкость/нечет-

кость контуров участка гиперфиксации РФП», а для опухолевых процессов дополнительного признака — «смешанный или негативный тип депонирования РФП» в диагностике воспалительных процессов получено 12 ИП, 18 ИО, 7 ЛП и 4 ЛО результатов (чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 75,0, 72,0, 63,2, 81,8 и 73,2 % соответственно), в диагностике неоплазм — 13 ИП, 18 ИО, 3 ЛП и 7 ЛО результатов. Чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность составили 65,0, 85,7, 81,3, 72,0 и 75,6 % соответственно.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что сцинтиграфия и с ^{199}Tl -хлоридом, и с $^{99\text{mTc}}$ -технетрилом является высокочувствительным методом неспецифической индикации воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата, локализованных как в костях, так и мягких тканях. В то же время, сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом может быть успешно использована для дифференцирования воспаления и новообразований на основании полученных нами дифференциально-диагностических критериев, в том числе у пациентов с замещающими металлоконструкциями после радикальных онкологических операций, затрудняющими интерпретацию данных МРТ и КТ. С другой стороны, надежных дифференциально-диагностических признаков неопластических и воспалительных процессов при использовании в качестве индикатора $^{99\text{mTc}}$ -технетрила не выявлено.

Статья написана при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-2648.2011.7

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Love C., Tomas M., Tronco G. et al. FDG PET of infection and inflammation. // *Radiographics*, 2005, **25**, No. 5, P. 1357–1368.
2. Nishiyama Y., Yamamoto Y., Fukunaga K. et al. Comparison of $^{99\text{mTc}}$ -MIBI with ^{201}Tl chloride SPET in patients with malignant brain tumors. // *Nucl. Med. Commun.*, 2001, **22**, No. 4, P. 631–639.
3. Taki J., Higuchi T., Sumiya H. et al. Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: comparison with Tl-201 imaging. // *J. Orthop. Res.*, 2008, **26**, No. 3, P. 411–418.
4. Завадовская В.Д., Куражов А.П., Килина О.Ю. и соавт. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2009, **54**, №3, С. 68–76.
5. Куражов А.П., Иванова Т.В., Завадовская В.Д. и соавт. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в диагностике неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. // *Бюлл. сибирской медицины*, 2005, **4**, № 3, С. 86–93.
6. Sugawara Y., Kikuchi T., Kajihara M. et al. Thallium-201 scintigraphy in bone and soft-tissue tumors: a comparison of dynamic, early and delayed scans. // *Ann. Nucl. Med.*, 2005, **19**, No. 6, P. 461–468.
7. McCarville M.B., Barton E.H., Cameron J.R. et al. The cause and clinical significance of central tumor photopenia on thallium scintigraphy of pediatric osteosarcoma of the extremity. // *Amer. J. Roentgenol.*, 2007, **188**, No. 2, P. 572–578.
8. Suga K., Nishigauchi K., Fujita T. Difference of thallium-201 kinetics between VX-2 tumors and inflammatory lesions in rabbits. // *Kaku Igaku*, 1994, **31**, No. 2, P. 151–161.
9. Kajihara M., Sugawara Y., Hirata M. et al. Extraskelletal osteosarcoma in the thigh: a case report. // *Radiat. Med.*, 2005, **23**, No. 2, P. 142–146.
10. Ballinger J., Sheldon K., Boxen I. et al. Differences between accumulation of $^{99\text{mTc}}$ -MIBI and ^{201}Tl -thallous chloride in tumor cells: role of P-glycoprotein. // *Q. J. Nucl. Med.*, 1995, **39**, No. 2, P. 122–128.

Поступила: 20.03.2011

Принята к публикации: 23.06.2011

А.Н. Котеров, А.П. Бирюков

**ДЕТИ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ.
СООБЩЕНИЕ 1. ОЦЕНКА ПРИНЦИПИАЛЬНОЙ ВОЗМОЖНОСТИ
ЗАРЕГИСТРИРОВАТЬ РАДИАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ**

A.N. Koterov, A.P. Biryukov

**The Offspring of Liquidators of Chernobyl Atomic Power Station Accident
1. The Estimation of the Basic Opportunity to Register of Radiation Effects**

СОДЕРЖАНИЕ

1. Вводная часть: ключевые моменты радиационной генетики и постановка проблемы
2. Положения международных организаций об отсутствии зарегистрированных трансгенерационных эффектов облучения у людей
3. Современные оценки риска наследственных генетических эффектов облучения
4. Когорты ликвидаторов: характеристика, тип облучения и дозы
5. Исследование трансгенерационного мутагенеза у ликвидаторов с использованием молекулярно-генетических тестов не выявило эффектов
6. Заключение. Сделан вывод о том, что трансгенерационные эффекты облучения у детей ликвидаторов маловероятно обнаружить при любой реальной эпидемиологической ситуации в силу комплекса факторов: отсутствия признанных международными организациями фактов наследственных эффектов облучения у людей вследствие всегда недостаточной статистической мощности исследований, относительно низких уровней экспозиции у отцов-ликвидаторов, а также неудачи неоднократных попыток выявить учащение наследуемого мутагенеза у ликвидаторов путем чувствительных молекулярных тестов.

Ключевые слова: ликвидаторы аварии на Чернобыльской атомной электростанции, дети ликвидаторов, трансгенерационные эффекты облучения, мутации в минисателлитных повторах ДНК

CONTENT

1. The introduction: the key moments of radiation genetics and statement of a problem
2. Positions of the international organizations about the absence of registered radiation transgeneration effects at people
3. Modern estimations of hereditary genetic effect risk of radiation
4. Cohorts of liquidators: the characteristic, type of irradiation and a doses
5. The research of transgeneration mutagenesis at liquidators with use of molecular-genetic tests has not revealed effects
6. Conclusion. It was concluded that transgeneration effects of irradiation for children of the liquidators are improbable for finding out at any substantial epidemiological situation owing to a complex of the factors: absence of facts of hereditary effects of irradiation for the people which recognized by international organizations owing to always insufficient statistic power of studies, rather by low levels expositions for the fathers (liquidators), and also failure of repeated attempts to reveal of increasing of hereditary mutagenesis rate for the liquidators by the sensing molecular tests.

Key words: Liquidators of Chernobyl Atomic Power Station accident, offspring of liquidators, transgeneration effect of radiation, mutations at DNA minisatellites loci

1. Вводная часть:

ключевые моменты радиационной генетики и постановка проблемы

После атомных бомбардировок в Японии авария на Чернобыльской атомной станции (ЧАЭС) явилась вторым по значимости событием, индуцировавшим эпидемиологические исследования в области радиационной генетики. Наследственные эффекты облучения¹, первоначально показанные на дрозофиле Г. Меллером (H.J. Muller, 1927 г.) и на мышах

Л.Б. и У.Л. Расселами (Russell L.B. and W.L. Russell, 1950-е гг.), так и не были однозначно зарегистрированы на популяциях человека, несмотря на почти 60 лет соответствующих исследований. Признавая, что генетические эффекты облучения должны иметь место и у человека, поскольку он в этом плане не является исключением из живого мира, международные организации указывают в то же время, что радиационная эпидемиология так и не предоставила доказанных и однозначно трактуемых данных о трансгенерационном мутагенезе у людей [1–6]².

¹ Синоним — «трансгенерационные эффекты», т.е. эффекты у необлученного потомства облученных родителей.

² Работа [5] от 2010 г. выполнена авторами BEIR-VII (2006); она дополняет этот документ более поздними данными.

Ни обширное исследование потомков пострадавших в Японии, ни изучение детей тех, кто подвергался радиохимиотерапии, ни попытки выявить радиационно-обусловленные изменения у детей работников ядерной индустрии не дали достоверных данных [1–7]. Понятно, что здесь перечислены наиболее масштабные и бесспорные работы, результатами которых оперируют международные организации.

В связи с этим для вычисления «удваивающей дозы» у человека (дозы облучения, которая увеличивала бы частоту спонтанного мутагенеза для одного поколения вдвое) первоначально была использована частота мутирования по семи реперным генам у облученных мышей. Удваивающая доза, составляющая с 1972–1977 гг. 1 Гр на поколение, явилась, таким образом, простой экстраполяцией эффектов у мышей на эффекты у человека. В 2001 г. методический подход был несколько модифицирован путем использования мутационной модели «человек — мышь» [1]. В этой модели за исходный фон бралась частота наследственных заболеваний у человека, а за индуцированный облучением показатель — частота мутаций в генных локусах мышей. Можно видеть, что модель 2001 г. отнюдь не основана на получении каких-то радиационно-эпидемиологических данных. К тому же и величина удваивающей дозы осталась практически без изменений (формально в 2001 г. она стала равна 0,82 Гр, но НКДАР предложил оставить во избежание «ненужной точности» прежнюю дозу в 1 Гр) [1–6].

Основную причину, по которой в различных когортах человека не удалось зарегистрировать наследственные генетические эффекты облучения даже в больших дозах, связывают с низкой частотой мутагенеза у млекопитающих вкупе с высоким уровнем спонтанных генетических нарушений и патологий у человека. На подобном фоне трудно выявить малые флуктуации показателя — необходимы стотысячные выборки потомков [1–9]. Кроме того, в отличие от мышей, у крупных животных с малым числом плодов генетические аномалии элиминируются на ранних стадиях развития *in utero* («недиагностированная беременность») и, таким образом, ускользают от анализа [10, 11].

Все сказанное касается не только таких серьезных фенотипических изменений, как видимые дефекты, пороки развития, заболевания и смерть новорожденных, но и мутагенеза на глубоком молекулярном и генетическом уровне, типа нейтральных для отбора мутаций в минисателлитной ДНК [2–5, 7, 11, 12]. Лишь в самое последнее время начинают появляться данные о возможности трансгенерационной передачи мутагенеза у человека на субгенном уровне, да и то только в случае длительного радиационного воздействия, при большой накопленной дозе и практически перед зачатием [13] (подробнее

об этой российской пилотной работе ниже).

В мировой радиационной генетике, таким образом, создалась парадоксальная ситуация. С одной стороны, утверждается на международном уровне, что обнаружить достоверные трансгенерационные эффекты облучения у людей невозможно априори в связи с законами генетики и с всегда заведомо недостаточными реальными выборками [1–9, 12, 13]. С другой стороны, различными национальными медицинскими учреждениями проводится постоянное исследование детей облученных родителей. Результатом являются многочисленные публикации и доклады на научных форумах, свидетельствующие о том, что невозможное становится возможным (к примеру, [3, 10, 14]).

Авария на ЧАЭС позволила изучать наследственные эффекты облучения на относительно больших когортах. Одной из них являются дети ликвидаторов — группа, получившая особую значимость. Суммарная когорта детей ликвидаторов насчитывает для России более 39 тыс. человек (2011 г.), а в совместный российско-белорусский регистр занесено порядка 50 тыс. потомков (2011 г.) [15, 16]³. С начала 1990-х гг. дети ликвидаторов служат предметом исследования для российских, украинских и белорусских научных и медицинских коллективов [14, 15, 18, 19], но и для западных авторов (к примеру, [20–26]). Вряд ли стоит упоминать, что ни в одной из работ не были изучены когорты даже в ошутимое число тысяч потомков, а объединяющего эпидемиологического мета-исследования проведено тоже не было. Да и вряд ли его возможно провести в связи с разнородностью исследованных показателей.

Однако усилиями порядка двух десятков научных и медицинских коллективов России, Украины и Белоруссии опубликованы данные, которые интерпретируются как наличие серьезных и множественных эффектов. У детей ликвидаторов выявлены нарушения и патологии на всех возможных уровнях: молекулярном, хромосомном, биохимическом, иммунном, генетическом (в том числе врожденные пороки развития, смертность новорожденных и пр.), физиологическом, психологическом, интеллектуальном и ментальном. Подробная сводка соответствующих данных будет приведена в следующей нашей статье по настоящей теме; большинство ссылок можно найти также в наших более ранних кратких публикациях о детях ликвидаторов [27, 28].

Декларируемые нарушения и заболевания авторы оригинальных работ относят к наследственным генетическим эффектам именно облучения.

³ Когорта потомков пострадавших в Хиросиме и Нагасаки насчитывает 23661 человека [8, 9]. Максимальная когорта детей тех, кто подвергался радиотерапии (женщины по поводу гемангиом) составляет 19494 человека (1998 г.) [17].

В результате аномалии и болезни детей ликвидаторов упоминаются даже в постановлениях авторитетных научных форумов. Например, в решении V съезда по радиационным исследованиям (Москва, 2006) сказано следующее [14]⁴:

«Особого внимания требует здоровье детей, рожденных от ликвидаторов Чернобыльской аварии... У них обнаружены нестабильность генома, снижение адаптивных способностей, снижение репаративной активности; у 46,7 % детей выявлены врожденные пороки развития, болезни костно-мышечной и нервной системы, задержка психического и умственного развития. ...показатели заболеваемости врожденными пороками развития превосходят общероссийские в 3,6 раза, по патологии центральной нервной системы и психическим расстройствам — в 2,5 раза, по уровню болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани — в 2,5 раза».

Все указанные патологии отнесены в этом документе к радиационно-обусловленным [14]. Можно привести еще ряд аналогичных заключений из соответствующих медико-биологических публикаций более частного характера (Россия, Украина, Белоруссия) [27, 28].

Но подобные заключения противоречат выводам международных организаций о наследственных эффектах облучения у людей [1–6]. При этом, за малыми исключениями, не учитываются воздействия на ликвидаторов и их семьи целого ряда нерадиационных факторов, для которых продемонстрированы генетические эффекты.

Целью представленного цикла из двух статей является оценка корректности выводов о радиационной обусловленности нарушений и патологий у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС. В настоящей, первой публикации рассмотрена принципиальная возможность зарегистрировать с помощью имеющихся ныне методов и эпидемиологических подходов трансгенерационные эффекты облучения в когорте ликвидаторов с учетом накопленных ими доз, а также с учетом закономерностей радиационной генетики, изложенных и в документах международных организаций.

2. Положения международных организаций об отсутствии зарегистрированных трансгенерационных эффектов облучения у людей

В связи с тем, что данные положения не оказываются приоритетными при планировании многих медико-биологических исследований, уместно привести основные цитаты.

⁴ В октябре 2010 г. в Москве состоялся VI съезд по радиационным исследованиям, решение которого еще не опубликовано. Но авторы представленного обзора являлись его очными участниками [29] и могут утверждать, что рассматриваемые тенденции применительно к детям ликвидаторов только усилились.

НКДАР

В сообщениях НКДАР о генетических последствиях облучения (1993 г. [30] и 2001 г. [1]) указано, что эпидемиологические исследования не смогли предоставить радиационной генетике данных о наследуемых эффектах облучения. В отчете НКДАР-2006 (издан в 2009 г.), посвященном немишенным эффектам [2], отмечается следующее (параграф 135):

«К настоящему времени для облученных популяций человека не продемонстрированы наследуемые генетические патологии. Ни для потомства людей, подвергавшихся радио- и химиотерапии, ни для потомства облученных по поводу гемангиом женщин не показано каких-либо значимых эффектов, которые можно было бы отнести к воздействию химических соединений или радиации. Исследование детей пострадавших в Хиросиме и Нагасаки также не продемонстрировало каких либо трансгенерационных эффектов радиации».

(To date, no radiation-induced genetic, i.e. hereditary, diseases have been demonstrated in human populations exposed to ionizing radiation. Neither the offspring of individuals treated with chemotherapy and/or radiotherapy for cancer [ссылка] nor the offspring of women treated with radiation during infancy for haemangiomas [ссылка] demonstrated any significant effects attributable to parental exposure to chemicals or radiation [ссылки]. Furthermore, a number of studies involving the children of survivors of the Hiroshima and Nagasaki atomic bombings have failed to detect any transmitted genetic effects of radiation exposure.)

Заметим здесь, что в отчете НКДАР-2006 [2] процитировано только наиболее масштабное шведское исследование потомков больных раком, подвергавшихся радиотерапии [17], но в настоящий момент имеется порядка четырех десятков аналогичных работ, и многие из них выполнены также на весьма значительных когортах (в тысячи и десятки тысяч детей). Никаких существенных отклонений, которые можно было бы связать с радиационным воздействием, у потомков обнаружено не было⁵. Обширная сводка таких данных имеется в нашей работе 2005 г. [7]; за прошедшее время добавились и другие сходные результаты [31–33].

Но НКДАР [1, 2, 30] (как и BEIR-VII [4] и МКРЗ-103 [6]) не считает, что наследственные генетические эффекты у человека действительно отсутствуют. В НКДАР-2006 по этому поводу сказано следующее ([2], параграф 152):

«Комитет проводит оценки генетических эффектов радиации у потомства облученных людей на основе

⁵ Бесспорно, у потомков тех, кто болел раком, выявляются только некоторая генетическая предрасположенность к ракам [7, 31], а также, как и у пострадавших в Японии, изменение соотношения полов [1, 3, 7].

отчетливо показанного факта, что наследуемые мутации могут быть индуцированы в экспериментальных организмах, включая животных. В отчете НКДАР-2001, посвященном наследственным эффектам облучения, подчеркивалось, что для облученных популяций человека никаких генетических (т.е. наследуемых) заболеваний до сих пор продемонстрировано не было. Не было показано неблагоприятных репродуктивных последствий ни для выживших после атомных бомбардировок, ни для женщин, облученных по поводу гемангиом. Не было описано продемонстрированных наследуемых эффектов облучения после аварии на ЧАЭС».

(Since it was established, the Committee has made estimates of the genetic effects of radiation in humans in offspring of irradiated parents based upon clear demonstrations that mutations can be induced in experimental organisms, including experimental mammals. The UNSCEAR 2001 Report on the hereditary effects of radiation emphasized that no radiation-induced genetic (i.e. hereditary) diseases have so far been demonstrated in human populations exposed to ionizing radiation [ссылка]. No demonstrable adverse reproductive outcomes were described for the survivors of the atomic bombings in Japan, or for women irradiated during infancy for skin haemangiomas. No demonstrable hereditary effects of radiation exposure resulting from the Chernobyl accident have been described [ссылка].)

И еще из отчета НКДАР-2006 [2] (параграф 153):

«Ионизирующая радиация рассматривается как универсальный мутаген. Экспериментальные исследования на растениях и животных показали, что радиация может индуцировать наследственные эффекты, и маловероятно, что человек — исключение в данном плане. По этой причине Комитет оценивает риск наследственных эффектов у людей при отсутствии прямых доказательств наличия этого риска на популяциях человека. ...Для оценки генетического риска используются два допущения: 1) что семь «специфических» генных локусов [мышей] составляют уместную основу для экстраполяции на генетические патологии у людей; 2) что наследуемые мутации индуцируются радиационными повреждениями (непосредственной передачей энергии в мишень с формированием двуникового разрыва) в геноме с линейной зависимостью от дозы».

(Ionizing radiation is considered a universal mutagen. Experimental studies in plants and animals have demonstrated that radiation can induce hereditary effects, and humans are unlikely to be an exception in this regard. It was for this reason that the Committee estimated hereditary risk in humans in the absence of direct evidence in humans. ...Two assumptions are commonly made in the estimation of genetic risk: (1) that the seven “specific loci” in the mouse constitute a suitable basis for extrapolation to genetic disease in humans; and (2) that heritable

mutations are induced by radiation damage (energy-loss events leading to double-strand damage) occurring within the genome and are induced linearly with dose.)

В 2010 г. рассмотренные положения НКДАР были подтверждены, в частности, в драфте резюмирующего доклада о механизмах радиационных эффектов низкого уровня⁶:

«Последние положения НКДАР относительно наследственных эффектов можно суммировать следующим образом: ...нет прямых доказательств наследственных эффектов радиации на популяции человека».

(The current UNSCEAR judgement on heritable effects can be summarized as follows: ...there is no direct evidence of heritable effects of radiation on human populations.)

Сходным образом, в драфте сообщения, сделанного на последней, 58-й сессии НКДАР (май 2011 г.), «Возможность приписать биологические и медицинские эффекты воздействию ионизирующей радиации» имело место дальнейшее подтверждение представленным выше декларациям:

«Наследственные эффекты, однако, в настоящее время не могут быть приписаны радиационному воздействию даже на коллективном уровне [т.е. эпидемиологически] вследствие того, что флуктуации этих эффектов «в норме», вероятно, намного больше, чем любые ожидаемые увеличения [их частоты] после радиационного воздействия».

(Hereditary effects however cannot at present be attributed to radiation exposure, even collectively, because the fluctuation in the normal incidence of these effects is likely to be so much larger than any expected radiation-related increase in the incidence.)

BEIR

В целом доклад BEIR-VII [4] и его последующее дополнение 2010 г. [5] повторяют положения НКДАР:

На с. 12 доклада BEIR-VII [4] сказано:

«Вполне ожидаемо, что радиационно-индуцированные мутации должны возникать и в репродуктивных клетках, приводя к наследственным заболеваниям. Риск последних, однако, настолько мал, что он не был обнаружен для человека даже в хорошо исследованных облученных популяциях, таких, как японская когорта».

(Radiation-induced mutations would be expected to occur in the reproductive cells of the human body (sperm and eggs) resulting in heritable disease. The latter risk is sufficiently small that it has not been detected in humans, even in thoroughly studied irradiated populations such as Hiroshima and Nagasaki.)

⁶ United Nations. UNSCEAR 2010. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Mechanisms of radiation actions at low doses. United Nations. New York, 3 August 2010 (draft). P. 1–33.

И далее, на с. 17 [4]:

«Показано, что при малых дозах или при хроническом воздействии радиации с низкой ЛПЭ генетический риск очень мал и сравним с фоновой частотой генетических патологий в популяции. Это совмещается с отсутствием значительных неблагоприятных эффектов в японских исследованиях 30 тыс. детей⁷. Другими словами, по представленным BEIR-VII оценкам, нельзя ожидать избытка неблагоприятных наследственных эффектов на выборке в 30 тыс. детей... Одной из причин является то, что генетические риски низки, поскольку при живорождениях могут быть отражены только такие генетические изменения, которые совместимы с эмбриональным развитием и выживаемостью».

(They show that, at low or chronic doses of low-LET irradiation, the genetic risks are very small compared to the baseline frequencies of genetic diseases in the population. Additionally, they are consistent with the lack of significant adverse effects in the Japanese studies based on about 30,000 children of exposed survivors. In other words, given the BEIR VII estimates, one would not expect to see an excess in adverse hereditary effects in a sample of about 30,000 children... One reason that genetic risks are low is that only those genetic changes compatible with embryonic development and viability will be recovered in live births.)

В 2010 г. авторы BEIR-VII в соответствующем дополнении [5] воспроизвели то же самое:

«В настоящее время на популяциях облученных людей не продемонстрировано радиационно-индуцированных генетических (т.е. наследственных) патологий. Ни для потомков индивидуумов, подвергавшихся химио- и/или радиотерапии, ни для потомков облученных в детстве женщин с гемангиомами не выявлено значимых эффектов, обусловленных воздействием на родителей химических соединений или радиации. Для потомков в японской когорте также не обнаружено трансгенерационных эффектов облучения».

(To date, no radiation-induced genetic (i.e. hereditary) diseases have been demonstrated in human populations exposed to ionising radiation. Neither the offspring of individuals treated with chemo- and/or radiotherapy for cancer nor the offspring of women treated with radiation during infancy for haemangiomas [ссылка] demonstrated any significant effects attributable to parental exposure to chemicals or radiation. Furthermore, a number of studies involving the children of survivors of the Hiroshima/Nagasaki bombings have failed to detect any transmitted genetic effects of radiation exposure.)

⁷ BEIR-VII оперирует округленными цифрами.

МКРЗ

В докладе МКРЗ-103 (2007) [6] в разделе 3.2.2, пункт 74 (с. 53) отмечается следующее:

«По-прежнему отсутствуют прямые доказательства того, что облучение родителей приводит к избытку наследственных заболеваний у потомства. Однако Комиссия удостоверяет, что есть свидетельства наследственных генетических эффектов облучения у животных. Поэтому Комиссия из осторожности продолжает включать риск наследственных эффектов в систему радиационной защиты».

(There continues to be no direct evidence that exposure of parents to radiation leads to excess heritable disease in offspring. However, the Commission judges that there is compelling evidence that radiation causes heritable effects in experimental animals. Therefore, the Commission prudently continues to include the risk of heritable effects in its system of radiological protection.)

Там же, с. 54, пункт 76:

«Исследования на мышах продолжают использоваться для оценки генетических рисков в связи с отсутствием ясных свидетельств на людях того, что наследуемые мутации, индуцируемые радиацией, вызывают генетические эффекты у потомства».

(Mouse studies continue to be used to estimate genetic risks because of the lack of clear evidence in humans that germline mutations caused by radiation result in demonstrable genetic effects in offspring.)

И, наконец, на с. 156 (параграф А49) представлено аналогичное и уже окончательное заключение:

«Хотя никакие исследования на людях все еще не дали прямых доказательств обусловленных облучением наследуемых патологий, данные на экспериментальных животных предоставляют неопровержимые для МКРЗ причины продолжать использовать генетические подходы для оценки этих рисков».

(Although it remains the case that no human studies provide direct evidence of a radiation associated excess of heritable disease, the data from experimental animals provide a compelling reason for ICRP to continue to make best use of advances in genetics in order to improve its estimate of these risks.)

COMARE

Доклад от 2002 г. Комитета Великобритании по медицинским аспектам радиационного воздействия на окружающую среду (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment) посвящен вопросу о возможном учащении выхода раков у детей облученных родителей (COMARE-VII) [3]. Попутно рассмотрены сведения о других наследственных генетических эффектах радиации как у людей, так и у животных. COMARE имеет международный авторитет и, к примеру, НКДАР [2] и BEIR [4, 5] доныне постоянно цитируют этот его доклад.

В докладе COMARE-VII указано, что нет достоверных сведений о наследуемых генетических эффектах у людей при облучении отцов [3] (раздел 6.31):

«Множество эпидемиологических исследований оказались неспособны обнаружить доказательства эффектов облучения родителей до зачатия как у потомков выживших после атомных бомбардировок в Японии, так и у работников, подвергавшихся воздействию радиации. Мы не нашли убедительных свидетельств, указывающих, что ионизирующая радиация сама по себе в дозах, которые получили работавшие с радиацией мужчины, может приводить к результатам, реализующимся в увеличении инцидентов детских раков».

(A number of epidemiological studies have failed to find evidence for a general PPI effect either among offspring of survivors of the atomic bombs in Japan or of workforces exposed to radiation. We find no convincing evidence to suggest that ionising radiation alone at the doses to which male radiation workers have been exposed results in an increased incidence of childhood cancer.)

3. Современные оценки риска наследственных генетических эффектов облучения

В настоящее время для оценки генетических рисков используются несколько пересмотренные в 2001 г. расчеты НКДАР [1]⁸. Данные представлены в табл. 1. Эта таблица, вместе с примечаниями к ней

Таблица 1

Современные оценки генетических рисков в первом поколении при воздействиях низкого уровня редкоизирующего излучения (НКДАР-2001) [1].

Тип заболеваний	Фоновые частоты (на миллион живых рождений)	Риск на 1 Гр на один миллион потомков
Менделевские аутосомно-доминантные и X-связанные	16500	~750 до 1500 ¹
Менделевские аутосомно-рецессивные	7500	0
Хромосомные	4000	— ²
Мультифакториальные хронические заболевания	650000 ³	от ~250 до 1200
Врожденные аномалии	60000	~2000 ⁴
Итого	738000	от ~3000 до 4700
Итого на 1 Гр в процентах от фона	—	от ~0,41 до 0,64

Примечания:

Удваивающая доза на одно поколение принята равной 1 Гр. Аутентичная «каноническая» таблица представлена также в [4, 6, 34, 35].

¹ Диапазоны отражают биологические, а не статистические неопределенности.

² Предполагается, что этот параметр частично суммируется в категории аутосомно-доминантных и связанных с X-хромосомой заболеваний, а частично — в категории врожденных аномалий.

³ Частота в популяции.

⁴ Оценено по данным для мышей без использования метода удваивающей дозы.

⁸ Использованы скорректированные в 2001 г. фоновые частоты для менделевских патологий у человека, новая модель расчета удваивающей дозы «человек — мышь», введена так называемая «мутационная компонента», концепция многолокусных микроделетий и некоторые другие модификации [1, 6, 34, 35]. При этом оценка генетических рисков у человека принципиальных изменений не претерпела.

⁹ В большинстве своем проявляются как предрасположенности, реализующиеся под воздействием факторов окружающей среды и образа жизни — близорукость, гипертония, диабет и пр. [1, 4–6, 32–36].

ставшая канонической, включена в соответствующие документы и других международных организаций (BEIR-VII [4], МКРЗ-103 [6]), а также в научные публикации по радиационной генетике [34, 35].

Канонические оценки генетических рисков, приведенные в табл. 1, показывают, что попытки выявить увеличение частоты врожденных аномалий развития в любом реальном эпидемиологическом исследовании практически безнадежны. Хотя врожденные пороки имеют мультифакториальную природу [1, 4, 6, 34, 35], из табл. 1 видно, что при облучении родителей даже в дозе 1 Гр к 60 аномалиям на одну тысячу новорожденных прибавится еще только две (3,3 %).

Равным образом, для мультифакториальных заболеваний⁹ к 650 случаям на тысячу новорожденных прибавится еще только от 0,25 до 1,2 патологий (0,04–0,2 %), если родители окажутся облученными в дозе 1 Гр. Понятно также, что прибавка не более чем 1,5 избыточных случаев к 16,5 фоновых менделевских патологий на тысячу новорожденных (9 %), делает маловероятным выявление достоверных эффектов для любой реальной когорты. Так, в публикациях авторов НКДАР [37, 38] приводятся расчеты той статистической мощности исследования, которая позволяет получать достоверные избыточные риски разной величины. Если взять за основу японскую когорту, то оказывается, что для получения достоверного избыточного относительного риска, например в 4 % на 1 Зв, необходима выборка с зарегистрированными

50 тыс. случаев смертей от солидных раков [38]. А ведь избыток раков, в отличие от наследственных генетических эффектов, вполне четко продемонстрирован, по крайней мере, для средних доз радиации (до 1 Гр) [2, 4–6, 36–38].

В результате НКДАР [1] и МКРЗ [6] приводят следующие средние оценки риска для популяции, облучаемой в каждом поколении (на 1 млн. новорожденных):

- Риск менделевских заболеваний — 0,19 % на 1 Гр;
- Риск мультифакториальных заболеваний — 0,08 % на 1 Гр;
- Риск врожденных аномалий — 0,27 % на 1 Гр;
- Суммарный риск для всех классов заболеваний — 0,54 % на 1 Гр.

Таким образом, кажется невероятным, что можно выявить наследственные генетические эффекты при облучении людей малыми дозами радиации с низкой ЛПЭ (малые дозы — это 0,1 Гр, согласно BEIR [4] и МКРЗ [6, 39], и до 0,2 Гр, согласно НКДАР [2, 38, 40]).

4. Когорты ликвидаторов: характеристика, тип облучения и дозы

Наиболее фундаментальные сведения об истории становления, исследования и характеристиках когорты ликвидаторов аварии на ЧАЭС, о накопленных ими дозах и режимах облучения можно найти в работах Л.А. Ильина и В.П. Крючкова с соавторами [41, 42] (особенно в монографии Л.А. Ильина [43] и в изданиях под его редакцией [44]). Дозовые характеристики для регистра ликвидаторов, помимо трудов В.К. Иванова и А.Ф. Цыба [45], периодически представляются в журнале «Радиация и риск» (Обнинск) [46]. Кроме того, в Интернете on-line доступна информативная публикация О.В. Белякова, в которой подробно рассмотрены все указанные выше моменты по ликвидаторам на конец 1990-х гг. [47]. Много информации представлено и в докладе BEIR-VII, хотя рассматриваемая там эпидемиология ликвидаторов сомнительна в плане окончательных выводов [4].

Суть термина и состав когорты. В ликвидации последствий аварии участвовали представители всех регионов бывшего Советского Союза. Согласно приказу МЧС РФ № 727, Минздравсоцразвития РФ № 831, Минфина РФ № 165н от 08.12.2006 (редакция от 24.06.2009) «Об утверждении порядка и условий оформления и выдачи гражданам удостоверения участника ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС» (зарегистрирован в Минюсте РФ 05.02.2007 № 8898) участниками ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС (с выдачей удостоверения) признаются:

- Граждане (в том числе временно направленные или командированные), принимавшие в 1986–1987 гг. участие в работах по ликвидации последствий чернобыльской катастрофы в пределах зоны отчуждения или занятые в этот период на работах, связанных с эвакуацией населения, материальных ценностей, сельскохозяйственных животных, и на эксплуатации или других работах на Чернобыльской АЭС.
- Военнослужащие и военнообязанные, призванные на специальные сборы и привлеченные в этот период для выполнения работ, связанных с ликвидацией последствий чернобыльской катастрофы в пределах зоны отчуждения, включая летно-подъемный, инженерно-технический составы гражданской авиации, независимо от места дислокации и выполнявшихся работ.
- Лица начальствующего и рядового состава органов внутренних дел, проходившие в 1986–1987 годах службу в зоне отчуждения.
- Граждане, в том числе военнослужащие и военнообязанные, призванные на военные сборы и принимавшие участие в 1988–1990 годах в работах по объекту «Укрытие».
- Младший и средний медицинский персонал, врачи и другие работники лечебных учреждений (за исключением лиц, чья профессиональная деятельность связана с работой с любыми видами источников ионизирующих излучений в условиях радиационной обстановки на их рабочем месте, соответствующей профилю проводимой работы), получившие сверхнормативные дозы облучения при оказании медицинской помощи и обслуживании в период с 26 апреля по 30 июня 1986 г. лиц, пострадавших в результате чернобыльской катастрофы и являвшихся источником ионизирующих излучений.
- Граждане (в том числе временно направленные или командированные), принимавшие в 1988–1990 гг. участие в работах по ликвидации последствий чернобыльской катастрофы в пределах зоны отчуждения или занятые в этот период на эксплуатации или других работах на Чернобыльской АЭС.
- Военнослужащие и военнообязанные, призванные на специальные сборы и привлеченные в эти годы к выполнению работ, связанных с ликвидацией последствий чернобыльской катастрофы, независимо от места дислокации и выполнявшихся работ, а также лица начальствующего и рядового состава органов внутренних дел, проходившие в 1988–1990 гг. службу в зоне отчуждения.
- Члены семьи, в том числе вдовы (вдовцы) умерших участников ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС, указанные в части второй статьи 15 Закона РФ от 15 мая 1991 г. № 1244-1.

Таким образом, в соответствии с действующим законодательством, к ликвидаторам¹⁰ можно отнести достаточно широкий круг лиц. Тем не менее, в радиационно-эпидемиологической практике под ликвидаторами подразумеваются лица, работавшие в 1986–1989 гг.¹¹, как правило, внутри 30-километровой зоны вокруг ЧАЭС. Как видно из приведенного выше документа, среди них были как гражданские лица, так и значительная часть (до 40 % [48]) военнослужащих¹². Когорту ликвидаторов подразделяют также на несколько сравнительно однородных групп [43]:

- Персонал ЧАЭС, работавший на станции с 26 апреля 1986 г. по 1988 г., когда были завершены основные аварийные работы.
- Состав воинских частей и формирований Министерства обороны бывшего СССР, включая резервистов.
- Работники учреждений и ведомств, командированные в 30-километровую зону для выполнения заданий при противоаварийных и восстановительных работах и для оказания научно-технической помощи.
- Персонал управления строительства № 605 Министерства среднего машиностроения вместе с прикомандированными к нему работниками, выполнявший комплекс работ по сооружению «саркофага» над разрушенным четвертым реактором.

Численность когорты. Число ликвидаторов в зависимости от источника может варьировать от нескольких сотен тысяч до порядка миллиона [47]. К примеру, в западных источниках фигурируют фразы об общем числе ликвидаторов в 600 тыс. [4, 47, 48] и даже в 800 тыс. [4, 47, 49] человек. Обе эти величины, согласно [43], являются сильно завышенными. «800 тыс. человек» появилось, вероятно, вследствие того, что всего в СССР было роздано (причем еще до принятия Закона о социальной защите ликвидаторов) более 800 тыс. соответствующих удостоверений. В 1992 г.

¹⁰ Можно встретить ряд синонимов термина «ликвидаторы» (полный перечень см. в [47]), среди которых наиболее частым в англоязычной литературе является название «clean-up workers» или «cleanup workers».

¹¹ Иногда период выполнения ликвидаторами их функций распространяют вплоть до 1990 г. и даже до распада СССР в 1991 г. [42, 48].

¹² По мере внесения новых дополнений в постановления о социальных льготах для участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, кроме основных групп, непосредственно занимавшихся аварийными работами на промплощадке станции в 10- и 30-километровых зонах, к категории ликвидаторов (по социальным льготам) были также отнесены: 1) сотрудники МВД и КГБ, обеспечивавшие охрану и режимные мероприятия на станции и других объектах в 30-километровой зоне; 2) медицинские работники, имевшие контакт с пострадавшими в результате аварии, госпитализированными в апреле — мае 1986 года в клиники Москвы и Киева; 3) военнослужащие и гражданские лица, осуществлявшие дезактивационные работы в населенных пунктах, расположенных за пределами 30-километровой зоны [41, 43], вплоть до 70-километровой зоны [42].

министр Госкомчернобыля Украины признал, что до 30 % таких удостоверений выдано неправомочно и «ими пользуются недобросовестные люди»¹³ [43].

Что же касается цифры «600 тыс. ликвидаторов», то она появилась, согласно Л.А. Ильину, скорее всего, вследствие «небрежности корреспондентов, терминологических неточностей и неверного перевода», в результате чего к ликвидаторам отнесли все население районов жесткого контроля и эвакуированных из 30-километровой зоны [43]. Тем не менее, суммарная величина в «600 тыс. ликвидаторов» фигурирует в таких документах международных организаций, как НКДАР-2000 [48] и BEIR-VII [4].

В целом следует сказать, что истинная численность ликвидаторов остается точно неизвестной, в частности, вследствие наличия значительного контингента военных ликвидаторов, сведения о которых долго были недоступны [43]. Л.А. Ильин в 1995–1996 гг. в качестве наиболее реалистичной оценки численности суммарной когорты ликвидаторов называл цифру порядка 300 тыс. человек [43]¹⁴. При этом в 1986–1987 гг. (самый серьезный период) на станции и в 30-километровой зоне вокруг нее работали, согласно Л.А. Ильину с соавторами, около 230 тыс. ликвидаторов [41]. В НКДАР-2000 [48] фигурирует число 226 тыс. ликвидаторов, занятых в 30-километровой зоне в 1986–1987 гг., и общее количество в 400 тыс. человек, причем НКДАР опирался на данные Л.А. Ильина, В.П. Крючкова и других сотрудников Института биофизики Минздрава РФ [41, 43]. ВОЗ в 2006 г. называет 400 тыс. человек в 30-ти-километровой зоне уже только в 1986–1987 гг. [42, 50]. А в докладе BEIR-VII США (2006 г.) для этого же периода фигурирует значение в 200 тыс. человек [4].

Вероятно, плюс-минус сотня-другая тысяч участников ликвидации самой серьезной радиационной аварии не кажется международным организациям столь важным вопросом, чтобы данные были как-то скоординированы.

Среди всей когорты женщины-ликвидаторы составили малый процент. Можно встретить упоминание об 1 %-м [46, 47], 3,1 %-м [50] и 5 %-м [4] вкладе.

В 1986 г. в Обнинске был создан Всесоюзный медико-дозиметрический регистр лиц, подвергшихся радиационному воздействию (в СССР), который включал не только ликвидаторов, но также эвакуированных и жителей загрязненных областей. Регистр существовал до конца 1991 г., а начиная с 1992 г., в связи с распадом СССР, он был заменен национальными регистрами России, Белоруссии, Украины и

¹³ То есть соответствующими льготами.

¹⁴ В соответствии с основным, всеобщим исходным регистром (СССР, 1986–1987 гг.), общее число ликвидаторов составляло 293100 человек [43, 47].

прибалтийских государств [43, 48]. Численность ликвидаторов в этих регистрах варьирует от источника к источнику. Так, на 2006 г. в регистре ликвидаторов России представлено, по одним данным — 148 тысяч человек [48, 51], по другим — 175 тысяч человек [52] и по третьим — 187451 человек [53], в регистре Украины — 170–174 тысяч человек [48, 52, 54, 55], а в Белоруссии, по разным данным, 63 тысячи [48] и 91 тысяча [51] человек.

Что касается суммарной численности, то, согласно [47], «по уточненным данным Государственного распределенного регистра, основанным на официальных сводках министерств здравоохранения республик, в 1990 г. общее число обследованных ликвидаторов составляло в России — 99065 человек, на Украине — 129697 и в Белоруссии — 17657 человек».

К этому примыкают когорты ликвидаторов Прибалтики численностью: 7152 — в Литве, 5709 — в Латвии и 4844 — в Эстонии [48]. Понятно, что нельзя абсолютизировать и эти цифры.

Исходя из приведенных оценок, можно составить представление о границах численности ликвидаторов в каждой стране. Оно вряд ли окажется далеким от истины, но оценки будут иметь разброс вплоть до десятков тысяч. Следует иметь в виду также, что по мере выхода новых публикаций по регистрам ликвидаторов и новых документов международных организаций исходное число ликвидаторов, скорее всего, будет непредсказуемо варьировать и дальше.

Часть ликвидаторов находится в других, не названных выше республиках бывшего СССР. Соответствующие упоминания можно найти в СМИ Интернета (нередко со ссылкой на национальные общественные организации по Чернобылю). Известны киргизские¹⁵, таджикские¹⁶ и узбекские¹⁷ ликвидаторы. Казахская группа, по некоторым данным¹⁸, исходно насчитывала 31743 призванных на военную службу. Когорта молдавских ликвидаторов в 2005 г. состояла из 3000 человек¹⁹.

Более тысячи ликвидаторов эмигрировали, в частности в Израиль²⁰.

Есть также данные о 2500 грузинских²¹, 3000 армянских²² и 7000 азербайджанских²³ ликвидаторах.

¹⁵ <http://www.for.kg/ru/news/97464/>.

¹⁶ <http://www.fergananews.com/article.php?id=6217>.

¹⁷ <http://fakty.ua/45721-byvshij-likvidator-posledstvij-chernobylskoj-avarii-zhitel-uzbekistana-kuvat-primbetov-quot-ot-perebora-radiacii-mne-merechilis-krasnye-yabloki-ot-zapaha-kotoryh-kruzhilas-golova-quot>.

¹⁸ http://blogos.kz/blog/2766/podvig-chernobylcev-_likvidatorov-_nelzja-zabyt.html.

¹⁹ <http://www.salut.md/news/11684.html>.

²⁰ <http://izrus.co.il/obshina/article/2009-04-27/4401.html>.

²¹ <http://www.interfax.by/node/1012152>.

²² http://www.golos.am/index.php?option=com_content&task=view&id=26481&Itemid=53.

²³ <http://vyshka.azeurotel.com/arxiv/2006/16/3.htm>.

Причем в последнем, азербайджанском источнике численность ликвидаторов Грузии и Армении снижена до 1200 и 900 человек соответственно.

Типы экспозиции. Ликвидаторы подвергались комбинированному облучению: общему за счет внешнего γ - и β -излучения, контактному β - γ -облучению открытых участков тела и внутреннему облучению радионуклидами. Принято считать, что имело место, в основном, внешнее облучение, хотя нельзя сбрасывать со счетов и внутреннее, особенно в ранний период работы [41–44]. Возможно и ингаляционное действие так называемых «горячих частиц», инкорпорированных в легкие (эти частицы образовывались в результате разрушения конструкций реактора) [56–59]. Помимо различных металлов [56, 57, 59, 60] и γ -излучающих соединений (^{90}Sr , ^{137}Cs и др.) [60–62], в их состав могли входить плутоний [60, 62, 63]. Упомянется также о наличии в «горячих частицах» радиоактивного графита реактора [64].

Эти частицы могли иметь высокую активность и создавать вокруг себя высокие локальные дозы облучения [58, 65]. Хотя воздействие «горячих частиц» наиболее характерно для раннего периода после аварии, их все еще находили в Киеве даже в 1987 г. [61]. Есть сведения о существовании «горячих частиц» на различных территориях и в более поздние периоды [63].

Способы дозиметрии. До середины июня 1986 г. обеспечить эффективную дозиметрию ликвидаторов не удавалось. Затем контроль за индивидуальными дозами гражданских ликвидаторов проводился с помощью термолюминесцентных дозиметров, определяющих поглощенную дозу, а для военнослужащих — преимущественно с помощью дозиметров экспозиционной дозы (что обусловило впоследствии нестыковки при сравнении доз у разных контингентов). При этом для военнослужащих практиковалась групповая дозиметрия, когда дозиметр выдавался одному из членов группы, а также расчетная дозиметрия (измеренные уровни γ -излучения в местах проведения работ умножались на длительность работы). В целом, только 2–3 % ликвидаторов имели индивидуальный дозиметр в течение всего времени работы [41, 43, 44].

Неопределенности оценки индивидуальных доз, полученных различными способами, составляли [41, 43, 44]:

- 50 % — для инструментального метода;
- до 300 % — для групповой инструментальной дозиметрии;
- до 500 % — для расчетного метода.

Официальные сведения о дозиметрии такого рода имеются в РГМДР²⁴, по разным данным, для 78–85 % ликвидаторов [41, 47]. Согласно специальному исследованию [41], «около 60 % значений индивидуальных доз γ -излучения, полученных ликвидаторами в 1986 г., на основании официальных данных, представленных министерствами и ведомствами и занесенных в РГМДР, являются искаженными».

Поэтому с самого начала изучения когорты ликвидаторов предпринимались попытки оценить индивидуальные дозы с помощью методов биологической и физической ретроспективной дозиметрии. Известны оценки полученной дозы по уровню нестабильных [66, 67] и стабильных [68] aberrаций хромосом²⁵, с помощью ЭПР-дозиметрии по эмали зубов [43, 55], по реконструкции методом RADRUE²⁶ [42] и пр. [43, 69].

Неудивительно, что при тех методах дозиметрии и при тех подходах, которые применялись, особенно в ранний период ликвидации аварии, официально задокументированные индивидуальные дозы и дозы, определенные методами биодозиметрии, часто не совпадают. В украинских исследованиях [66, 67] индикация доз по частоте нестабильных aberrаций хромосом показала недооценку официальной дозиметрии. В украинско-американской программе по реконструкции доз с помощью ЭПР-дозиметрии эмали зубов также был сделан вывод о том, что приписанные ликвидаторам дозы занижены [55, 70–72].

С другой стороны, российская оценка по нестабильным aberrациям хромосом [43, 48] и методом RADRUE [42] продемонстрировала относительное совпадение с официально зарегистрированными данными термолюминесцентной дозиметрии, а американское исследование уровня стабильных aberrаций хромосом (метод FISH) привело его авторов к заключению, что официальные дозы у эстонских ликвидаторов 1986 г. могут быть завышены, порой существенно [68]. Такая же картина обнаружена при биодозиметрии по гликофоориновому тесту [73].

Оцененные дозы внешнего облучения. Опубликованные значения несколько варьируют в зависимости как от разных авторов, так и от года издания статей отдельными группами авторов. В целом необходимо сказать, что дозы, накопленные военными ликвидаторами, превышали экспозицию гражданских лиц, хотя и не кардинально [43, 44, 55].

Сводка основных данных по когортам ликвидаторов из разных стран представлена в табл. 2.

²⁴ Российский государственный медико-дозиметрический регистр (Обнинск).

²⁵ Понятно, что таким образом оценивались суммарные дозы и внешнего, и внутреннего облучения.

²⁶ По расчету, проведенному, исходя из истории и продолжительности деятельности на том или ином участке или маршруте с известной мощностью дозы. Данные собираются путем опроса.

Таблица 2

Средние оцененные дозы у ликвидаторов разных стран по годам работы

Год или период	Страна	Средняя доза, мГр	Ссылки
1986	Белоруссия	60	[52]
	Россия	168	[53]
		169	[48, 52]
	Украина	185	[48, 52]
1986–1987	Белоруссия	11*	[42]
		39	[48]
	Россия	156**	[74]
		112*	[42]
	Литва	139*	[42]
	Латвия	48*	[42]
	Эстония***	46*	[42]
1987	Белоруссия	28	[52]
	Россия	93	[53]
		92	[48, 52]
	Украина	112	[48, 52]
1988, 1989	Белоруссия	20	[52]
	Россия	32–34	[52, 53]
	Украина	35–47	[48, 52]

Примечания:

* Рассчитанная доза на костный мозг.

** С 26.04.1986 г. до 26.04.1987 г.

*** В [75] представлена характеристика эстонской когорты ликвидаторов раннего периода: средняя доза составляла 110 мГр.

Можно встретить также данные для некой «суммарной» когорты ликвидаторов, по всем странам [44, 48]. Но такой способ представления информации времен СССР не является оправданным, поскольку последствия аварии, в том числе генетические, изучаются национальными институтами только на национальных когортах.

Как видно из табл. 2, дозы для разных стран весьма варьируют. Обращает на себя внимание, что в когорте ликвидаторов Белоруссии накоплены самые низкие дозы. Как указано в [42], это объясняется «фундаментальными различиями» ликвидаторов Белоруссии и всех остальных стран, включая прибалтийские. 81 % ликвидаторов Белоруссии являлись гражданскими лицами, и треть из них никогда не были в 30-километровой зоне.

Неудивительно поэтому, что белорусских исследований, касающихся детей ликвидаторов, известно очень не много, а соответствующе материалы по прибалтийским когортам отсутствуют вообще²⁷.

С другой стороны, украинские ликвидаторы среди всех когорт имеют максимальные накопленные дозы (табл. 2), и число публикаций по детям ликвидаторов Украины также наиболее существенное среди стран СНГ.

²⁷ Сказанное не касается работ на молекулярном уровне — разобранных ниже исследований мутагенеза в минисателлитной ДНК, которые проводились и для белорусской [26], и для эстонской [24] когорты ликвидаторов.

Данные о средних дозах из табл. 2 не кажутся информативными без представления о характере распределения по дозовым диапазонам. Хотя очевидно, что на уровень годовых экспозиций повлияли нормы предельно допустимых доз (250 мГр в 1986 г., 100 мГр в 1987 г. и 70 мГр в последующие годы [41–43, 76]), тем не менее важно знать, какая часть когорты накопила дозы выше малых (0,1–0,2 Гр; см. предыдущий раздел). На рис. 1 и 2 представлено распределение

доз по когорте российских ликвидаторов из РГМДР.

Из рис. 1 и 2 видно, что максимальную дозу получили ликвидаторы первого послеаварийного года (считается, что в три раза большую, чем начиная с апреля 1987 г. [74]). Кроме того, из рис. 1 следует, что имеется ошутимая группа, получившая дозы облучения более малых (т.е. свыше 0,1–0,2 Гр). Согласно [41, 42], среди ликвидаторов дозы более 0,25 Гр накопило всего 4,3–7 % контингента. Как видно из рис. 1(A),

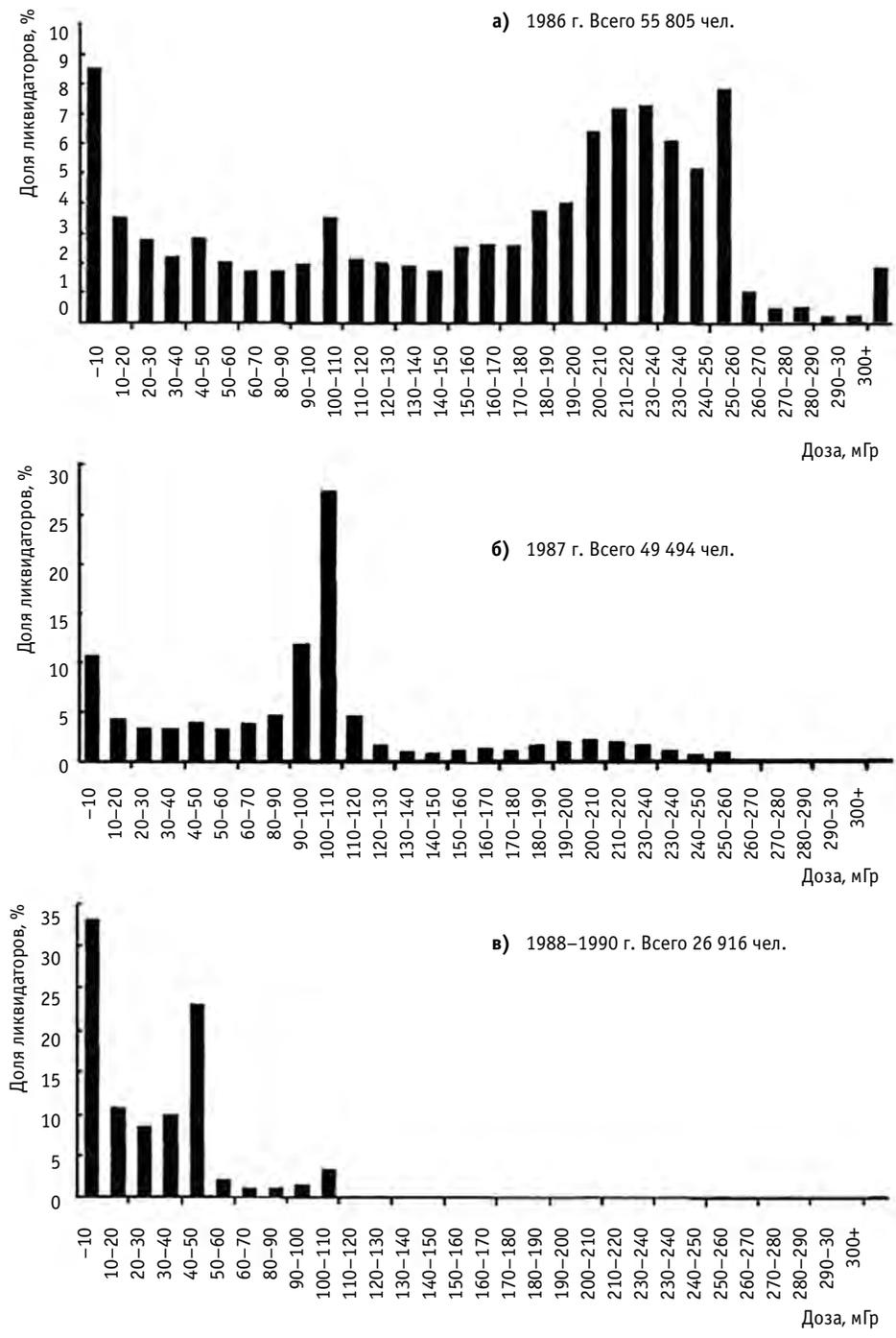


Рис. 1. Распределение доли ликвидаторов РГМДР по величине дозы внешнего облучения в зависимости от года работы. Данные 2009 г. [46]

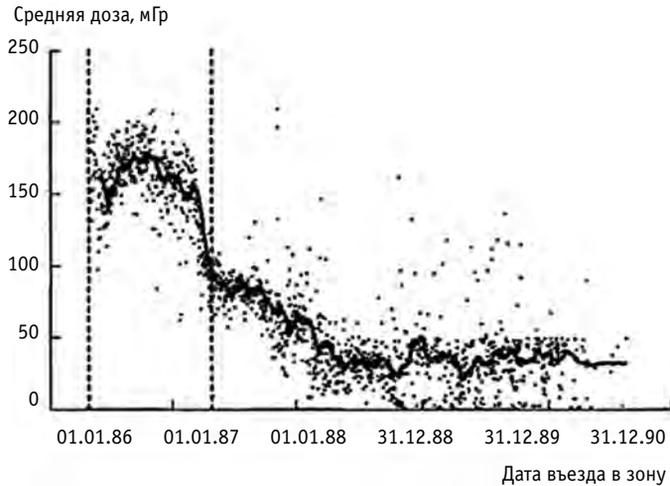


Рис. 2. Средняя доза ликвидаторов РГМДР в зависимости от даты въезда в 30-километровую зону (рассматривать кривую). Данные 2005 г. [74]

по крайней мере для российских работников это, скорее всего, подтверждается.

Как уже отмечалось, ликвидаторы Украины имеют несколько более высокие уровни экспозиции. Данные регистра нам не известны, но мы располагаем результатами биодозиметрии, которые, как утверждают авторы этих исследований, продемонстрировали *заниженность* официально задокументированных доз.

На рис. 3 представлено распределение по дозам в когорте ликвидаторов Украины 1986–1987 гг., полученное с помощью ЭПР-дозиметрии эмали зубов [55, 70, 71].

Видно, что численность людей, получивших большие дозы (свыше 1 Гр [4, 77]), очень невелика. Средняя накопленная доза составила 287 мГр (при официально документированной в 110 мГр), но авторы [70] в обсуждении рассматривают возможность

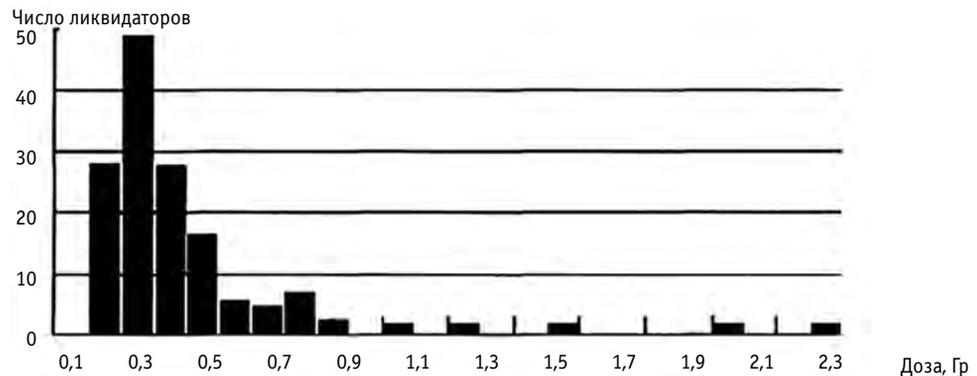


Рис. 3. Распределение по дозам в когорте ликвидаторов Украины 1986–1987 гг., полученное с помощью ЭПР-дозиметрии эмали зубов [55, 70, 71].

завышения полученных ими значений, которая может быть обусловлена УФ воздействием на зубы и медицинским облучением.

Сходным образом в [67] после вероятностной дозовой реконструкции на основе частоты нестабильных аберраций хромосом у украинских ликвидаторов был сделан вывод о средней накопленной дозе в 270 мГр и о значительной «недооценке» официальной дозиметрии. Этот же метод определения доз у латвийских ликвидаторов привел к выводу о средней дозе в 130 мГр (при диапазоне от 4–360 мГр) [78].

Можно привести данные о нестабильных аберрациях хромосом и у российских ликвидаторов (в качестве обзора см. [67]), но дозы у них никак не превышают показателей украинского контингента.

Вклад внутреннего облучения и оцененные дозы.

Помимо внешнего облучения и значительного воздействия β -излучения на кожные покровы, ликвидаторы подвергались также внутреннему облучению инкорпорированными радионуклидами и облучению щитовидной железы за счет ингаляционного поступления ^{131}I и короткоживущих радиоактивных изотопов йода [43, 44, 48].

В период с 30 апреля по 7 мая 1986 г. дозиметрия щитовидной железы (с поднесением детекторов к голове и шее) была проведена у более чем 600 ликвидаторов. Оценки доз на щитовидную железу (при предполагаемом одноразовом поступлении ^{131}I и отсутствии профилактики стабильным йодом²⁸) показали следующее: 64 % ликвидаторов получили дозы менее 0,15 Гр; 33 % — в диапазоне 0,15–0,75 Гр; 2,5 % — в диапазоне 0,75–1,5 Гр, а остальные 0,5 % — в диапазоне 1,5–3,0 Гр. Средняя оценка дозы на щитовидную железу — 0,21 Гр. Значение медианы для отношения дозы внутреннего облучения щитовидной железы к эффективной внешней дозе облучения оценено как 0,3 Гр на 1 Зв [44, 48].

²⁸ Профилактика стабильным йодом среди ликвидаторов не была обязательной; она проводилась исключительно по инициативе начальства. Только 20 % ликвидаторов получили йодную профилактику, в то время как 10 % вообще отказались от нее [48].

Дозы внутреннего облучения от поступления в организм ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{239}Pu и других радионуклидов определялись у 326 ликвидаторов, обследованных с июня 1986 г. по сентябрь 1987 г. Значительная часть из них — это персонал ЧАЭС, принимавший участие в ликвидации последствий, начиная с третьих-четвертых суток после аварии. Оценки дозы были основаны на измерениях содержания γ -излучающих радионуклидов в организме на установке СИЧ²⁹ и концентрации радионуклидов в экскретах. Среднее значение ожидаемой (за 50 лет) эффективной дозы от поступления радионуклидов в организм оказалось равным 85 мЗв [43, 79]. Часть эффективной дозы, накопленная между июнем и сентябрем 1986 г., — около 30 мЗв. Внутренние дозы для 1987 и 1988 г. были намного ниже: для $^{134}\text{Cs} + ^{137}\text{Cs}$ — около 0,1–0,2 мЗв в год [48].

Согласно [80], вклад внутреннего облучения в суммарную дозу 1986 г. варьировал в диапазоне 4,4–16 % в зависимости от выполняемых работ. В «пожарный» период (до 6 мая 1986 г.) вклад внутреннего облучения составлял 10–20 % [43, 79], а позднее не превышал 5 % [79]. Оставалась некая критическая группа ранних ликвидаторов, у которой был вероятен более высокий уровень внутренней экспозиции, но эта группа не превышала 2–3 % от числа работавших в тот период [79].

Дозы у ликвидаторов и возможность индукции наследственных генетических эффектов. Данные о ретроспективной биодозиметрии и ЭПР-дозиметрии эмали зубов (см. выше), которые отражали и внешнее, и внутреннее облучение, являлись, как минимум, не заниженными по сравнению с официальной дозиметрией. Тем не менее, по этим данным видно, что дозы в диапазоне средних (0,2–1 Гр [4, 77]) накопило не более трети ликвидаторов даже 1986 г. Что же касается больших доз (от 1 Гр [4, 77]), то они представлены ничтожной частью когорты (см. рис. 1–3).

Вспомним приведенное в предыдущем разделе каноническое значение прироста частоты наследственных эффектов над уровнем фона для человека. Оно составляет в сумме 0,54 % на 1 Гр для всех патологий (менделевских, мультифакториальных и пороков развития) [1, 4, 6, 34, 35]. Но это даже завышенная оценка. В публикации МКРЗ-103 на с. 53 представлены «табельные» оцененные риски в том числе наследственных генетических эффектов на 1 Зв [6]. Данные значения вошли и в российские НРБ-99/2009³⁰. Выходит так, что риск наследствен-

ных эффектов облучения составляет 0,2 % от фонового уровня на 1 Зв для всего населения (а только для взрослого — еще меньше) [6]³¹.

Комментарии, как говорится, излишни.

5. Исследование трансгенерационного мутагенеза у ликвидаторов на молекулярно-генетическом уровне не выявило эффектов облучения

Ни прямое определение частоты мутирования в кодирующих генах, ни выявление наследуемых нарушений и патологий у потомков не были способны дать однозначных сведений о наличии трансгенерационных эффектов облучения в популяциях людей вследствие невозможности достичь необходимой величины выборок (см. выше). Понятно, что если эффект будет индуцироваться с частотой всего 0,2–0,5 % от фонового уровня даже для дозы в 1 Гр, то эпидемиология малых и средних доз потребует нереального размера когорты. В результате начались поиски других, более чувствительных методических подходов, которые в 1990-х гг. реализовались в исследовании мутаций в минисателлитных повторах ДНК [81, 82].

Тандемные повторы в ДНК (сателлиты) являются компонентом всех эукариотических геномов. В зависимости от длины различают микросателлиты (2–6 пар оснований) и минисателлиты (6–100 пар оснований и более), хотя четкая номенклатура отсутствует. Обычно последовательности минисателлитов покрывают от 500 до нескольких тысяч пар оснований. Вследствие полиморфизма по длине, являющегося результатом вариаций в числе повторов, и способности некоторых из сателлитов выстраиваться при перекрестной гибридизации с десятками других сходных локусов в геноме, минисателлиты могут быть индивидуально идентифицированы на ДНК-фингерпринтах [2–4, 81–83].

Микро- и минисателлиты не являются кодирующими последовательностями, поэтому для них характерна селективная нейтральность. Точные функции минисателлитов до конца не выяснены. Тем не менее, есть предположения о механизмах, благодаря которым сателлитные повторы участвуют в работе кодирующих генов [83], изменяя, например, экспрессию смежных генов [3]. Есть данные и о моди-

²⁹ Счетчик излучения человека.

³⁰ НРБ-99/2009. Санитарные правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07 июля 2009 г. № 47. <http://www.fumc.ru/rules/31265.html>.

³¹ Данные значения введены МКРЗ в 2007 г. Предыдущая оценка для всего населения, представленная в МКРЗ-60 (1991 г.), была значительно выше — 1,3 % от фона на 1 Зв [6]. Таким образом, произошло снижение оценки генетического риска в 6,5 раз. Объяснений этому в МКРЗ-107 нами не найдено [6]. Вероятно, столь экстраординарное снижение риска связано со сменой модели мутагенеза «мышь — мышь» на модель «человек — мышь» (см. выше разделы 1 и 3).

фикации минисателлитных последовательностей при ряде заболеваний [2–4].

Хотя высокая степень полиморфизма минисателлитов свидетельствует, что это быстро эволюционирующие последовательности, большинство из них фактически стабильны, и мутантные аллели могут быть обнаружены только в нескольких локусах. Идентификация этих редких гипермутабельных локусов в геноме человека позволяет изучать механизмы variability минисателлитов. Всего в настоящее время известно порядка десяти таких подходящих для исследования локусов [2–4, 7, 83].

Главные особенности минисателлитов применительно к поиску наследуемых эффектов облучения следующие [2–4, 7, 81–83]:

- Селективная нейтральность (не удаляются естественным отбором).
- Высокая частота спонтанного мутагенеза в локусах минисателлитов, которая *в тысячу раз превышает показатель для кодирующих генов*.
- Наличие мутаций в некоторых минисателлитах в зародышевых клетках млекопитающих.

А.С. Джеффрис и Ю.Е. Дуброва (А.С. Jeffreys, Y.E. Dubrova) с соавторами обнаружили, что после облучения самцов мышей у потомков в F₁ повышается частота наследуемых мутаций в локусах tandemных повторов, что подтвердили и другие авторы [2–4, 11, 12] (см. также обзоры [7, 84]).

Тысячекратное превышение частоты мутаций в локусах минисателлитов по сравнению с показателем для кодирующих генов позволило предположить, что

минисателлиты послужат для поиска «радиационных мутантов» у людей. Исходно было проведено изучение потомков выживших после атомных бомбардировок, но увеличения общей частоты мутирования в шести локусах минисателлитов обнаружено не было [2–5, 7, 11, 12, 82, 84]. В 2010 г. японские авторы продемонстрировали аналогичное отсутствие трансгенерационного мутагенеза при тестировании уже сорока локусов микросателлитов [85].

За время, прошедшее с момента опубликования первых работ по минисателлитам, несколькими группами авторов изучались и другие когорты потомков облученных людей [2–4, 7, 11, 12, 84].

Ряд исследований посвящен наследуемым мутациям в локусах мини- и микросателлитной ДНК у детей ликвидаторов. Эти работы были проведены или только зарубежными авторами, или в кооперации с сотрудниками из стран СНГ. Никаких достоверных изменений частоты трансгенерационного мутагенеза выявлено не было. Данные представлены в табл. 3.

Помимо перечисленных в табл. 3 исследований, широкую известность приобрели также израильские работы 1999–2001 гг. Хавы Вайнберг (H.S. Weinberg) с соавторами [87–89]. Хотя результаты этих работ основными специалистами по мутациям в минисателлитах были признаны артефактами [90], на что указывает и НКДАР [2], тем не менее донныне можно слышать на украинских форумах и в СМИ ссылки на «учащение *в семь раз*» частоты наследуемого мутагенеза у детей ликвидаторов, эмигрировавших в Израиль [91].

Таблица 3

Сводка данных о наследуемых мутациях в локусах сателлитной ДНК у детей ликвидаторов

Страна и год	Авторы	Когорта	Результаты	Ссылки
Украинско-французское; 1999–2001 гг.	Лифшиц Л.А. (Livshits L.A.) и соавт.	183 украинских ребенка ликвидаторов и 163 контрольных ребенка с Украины	Не было отличий в суммарной частоте наследуемых мутаций для опытной и контрольной групп (0,046 и 0,049). Частоты мутаций для разных локусов минисателлитов изменялись обратным образом: в одних были увеличены, а в других — уменьшены (недостоверно). Для детей, зачатых во время работы отцов в Чернобыле или в течение двух мес после этого, имеется 1,5-кратная тенденция (статистически не значимая) к увеличению по сравнению с детьми, зачатыми через 4 мес и после окончания работ	[20–22]
Финское, 2003	Kiuru A. et al.	155 эстонских детей ликвидаторов и контрольная группа в 146 их родных братьев или сестер, зачатых до работы в Чернобыле	Суммарная частота мутаций статистически незначимо повышалась у детей, рожденных после аварии (0,042 по сравнению с 0,036)	[24]
США, 2001	Mohrenweiser H.	88 потомков украинских ликвидаторов	Наследуемые изменения в локусах минисателлитов не обнаружены	[23, 86]
США, 2004	Slebos R.J. et al.	51 потомок ликвидаторов из 51 семьи; контроль — 24 ребенка из тех же семей, зачатые до работы в Чернобыле	Наследуемые изменения в локусах минисателлитов не обнаружены. Выявлена недостоверная тенденция к повышению показателя для микросателлитов	[25]
Японо-белорусское, 2005	Furitsu F. et al.	Дети 64 семей ликвидаторов и 66 контрольных семей	В локусах микросателлитов половой хромосомы в опытной группе обнаружено 4 мутации, а в контрольной — 3 (недостоверно). Напротив, для соматических хромосом соответствующие величины были 11 и 18.	[26]

Таблица 4

Первичные данные о наследуемых мутациях в локусах минисателлитов у детей ликвидаторов из Livshits L.A. et al. [20–22]

Зонд минисателлита	Частота мутаций у потомков в контроле	Частота мутаций у потомков в облученной группе	Отношение облучение/контроль	p по тесту Фишера
CEB1	0,1411	0,1530	1,08	0,764
CEB15	0,0327	0,0118	0,36	0,263
CEB72	0,0248	0,0119	0,48	0,439
CEB42	0,0067	0,0117	1,75	1
CEB36	0	0,0221	—	0,125
CEB25	0,065	0,0217	0,33	0,121
B6.7	0,0794	0,0833	1,05	1
Total	0,049	0,046	0,94	0,763

Примечания:

Выделены показатели мутагенеза, сниженные у облученной группы

Неоднократные ссылки на работы Х. Вайнберг были слышны и на последнем, VI съезде по радиационным исследованиям, состоявшемся в Москве в октябре 2010 г.

Между тем, еще в 2001 г. А.С. Джеффрис и Ю.Е. Дуброва разобрали исследование Х. Вайнберг с соавторами и пришли к выводу, что выявляемые ими изменения не являются мутациями *in vivo* по методическим соображениям и к сателлитам не имеют никакого отношения. Как не имеют отношения и к наследственным генетическим эффектам радиации вообще. В то же время обнаружилось, что в составе когорты Хавы Вайнберг имелись случаи ложного отцовства [2, 90].

Как видно из табл. 3, начиная с конца 1990-х гг., когда изучение минисателлитов стало особенно модным в радиационной генетике [2–4, 7, 21, 82], вплоть до 2005 г. проводились усиленные попытки обнаружить у детей ликвидаторов хоть какие-то наследственные эффекты на молекулярно-генетическом уровне. Пять довольно обширных исследований не выявили практически ничего (см. табл. 3). Некоторыми статистически недостоверными тенденциями к увеличению суммарной частоты мутаций в минисателлитных локусах при зачатии *во время* или вскоре после работы в Чернобыле, обнаруженными Л.А. Лифшицем и соавт. [20–22], обольщаться трудно, поскольку при анализе по конкретным локусам картина получается самая разнообразная. В одних локусах облучение увеличивает мутагенез, а в других — подавляет, причем в два-три раза (табл. 4).

Некоторое повышение (вновь недостоверное) частоты мутаций в локусах уже микросателлитов (минисателлиты сверх обычного не мутировали) в американской работе [25] нивелируется отсутствием такого эффекта в японо-белорусском исследовании [26] (см. табл. 3).

При анализе работ по мутированию в локусах минисателлитов как инструменту изучения наследственных генетических эффектов международные организации (НКДАР [2], BEIR-VII [4], COMARE [3] и МКРЗ [6]³²) также приходят к выводу, что никаких достоверных данных, по крайней мере применительно к детям ликвидаторов, обнаружить не удастся.

Ранее одним из нас в дискуссионных [92, 93] и недискуссионных [7, 84] статьях был рассмотрен массив данных о когортах потомков облученных (или считающихся облученными) родителей, у которых исследовали мутации в локусах минисателлитов. В последние годы к этому прибавились исследования потомков облученных на реке Тече, загрязненной ПО «Маяк» (А.В. Аклеев и соавт., 2007) [94], детей работников атомной промышленности (Г.О. Шайхаев и соавт., 2008) [95] и уже упоминавшееся очередное исследование японской когорты, вновь не выявившее эффектов (2010 г.) [85].

В первой работе было обнаружено некоторое увеличение суммарной частоты мутаций, хотя и без дозовой зависимости. Однако, как указывается самими авторами [94], для когорты на Тече было возможно внутриутробное и постнатальное облучение³³, что не позволяет говорить об определении именно наследственных генетических эффектов (организм *in utero* очень чувствителен ко всем воздействиям [1, 3, 4, 7]).

Во второй же работе исключение маргинальных величин в выборке (удаление показателей для потомков всего одной семьи из 23) привело к элиминации эффекта [95].

³² Параграф А53: «Комиссия полагает, что нет существенных оснований включать [эти] данные о мутациях в локусах [сателлитов] в оценки генетического риска» (The Commission judges that there is no good reason to include quantitative mutational data for these loci in the estimates of genetic risk.)

³³ В методической части статьи [94] авторами специально подчеркнуто: «Важно отметить, что потомки подвергались также внутриутробному и постнатальному облучению».

Модно упоминать также определение частоты наследуемого мутагенеза у потомков ликвидаторов по трем микросателлитным локусам (эти и другие исследования детей ликвидаторов были выполнены в Ростовском государственном медицинском университете [96–98]). Утверждается, что суммарная частота передаваемого трансгенерационно мутирования в 6,5 раза превышала показатель в контроле, причем мутагенез был обусловлен изменениями по отцовским аллелям [96]. Однако в [96] не было представлено разбора отличий данных автора о мутациях в сателлитных повторах у детей ликвидаторов от аналогичных данных прочих исследователей (см. выше табл. 3).

В результате нам остается сделать вывод, что даже применительно к мутирующим в тысячу раз более интенсивно по сравнению с кодирующими генами локусам мини- и микросателлитов не было обнаружено никаких достоверных наследственных генетических эффектов у детей ликвидаторов. Даже этот чувствительный молекулярно-генетический метод не оказался способным выявить какие-либо трансгенерационные эффекты у облученных людей, что полностью подтверждает современные положения НКДАР, МКРЗ, BEIR и COMARE (см. выше раздел 2).

Тем не менее, в самые последние годы на столь же тонком молекулярно-генетическом уровне некоторые эффекты подобного рода были описаны. Они связаны с российскими исследованиями потомков когорты работников ПО «Маяк». Во-первых, родители (иногда оба) получили весьма существенные дозы, во-вторых, зачатие происходило, вероятно, через короткие сроки после радиационного воздействия (здесь можно вспомнить недостоверные тенденции учащения наследуемых мутаций в минисателлитах у детей украинских ликвидаторов, зачатых во время или вскоре после работы в Чернобыле — см. табл. 3).

В.И. Тельновым [99] для детей работников ПО «Маяк» в 2008 г. было обнаружено изменение соотношения аллелей некоторых генов (вариации генного полиморфизма в результате отбора), что, впрочем, нельзя трактовать как однозначно повреждающий эффект. Следствием его может быть адаптивный сдвиг генома популяции, который трудно интерпретировать для человека по морально-этическим соображениям [100].

Группа российских авторов из институтов г. Озерска и г. Пушино [13] исследовала ДНК потомков работников ПО «Маяк», облученных в широких диапазонах доз — от 0,1 Гр до 3 Гр и выше. У детей, отцы или матери которых получили до зачатия дозу *свыше* 2 Гр, был зарегистрирован повышенный уровень частоты мутаций в четвертом экзоне гена p53 и гетеро-

плазмия мтДНК. Важно отметить, что для двух меньших диапазонов доз (0,01–0,5 Гр и 0,51–2 Гр) никаких изменений обнаружить не удалось даже на столь тонком молекулярном уровне [13].

Вероятно, рассмотренные исследования — одни из немногих имеющихся в мировой радиационной генетике, применительно к которым можно говорить об однозначно трактуемых и как-то доказанных трансгенерационных эффектах облучения у человека. Самое же важное, что, в свете предыдущих работ, проводимых в течение десятков лет, результаты российских исследований на ПО «Маяк» [13, 99] кажутся *правдоподобными*, исходя из следующей совокупности особенностей:

- Использованные тесты, помимо прочего, предусматривали оценку мутирования вплоть до отдельного генного экзона, т.е. являлись очень чувствительными.
- Дозы, накопленные родителями, были достаточно велики (свыше 2–3 Гр [13] и до 7,6 Гр [99]).
- Промежуток времени между облучением и зачатием был, скорее всего, относительно небольшой.

Результатом этого комплекса особенностей и явилось то, что выявленные эффекты кажутся достоверными. Но названные эффекты — это отнюдь не мутации в кодирующих генах и не достаточно осязаемые изменения генома, способные обуславливать менделевские патологии, врожденные пороки развития, смертность новорожденных или же иные серьезные нарушения у потомков. Еще раз подчеркнем, что даже столь «тонкие» молекулярно-генетические изменения были зарегистрированы только для высоких доз облучения родителей.

6. Заключение³⁴

С момента возникновения радиационной генетики как таковой (открытие Г. Меллером в 1927 г. эффектов на дрозофиле) прошло более 80 лет. С появления радиационной генетики человека (начало исследований в Японии) прошло порядка 60 лет. Тем не менее, до настоящего времени отсутствуют какие-либо однозначно трактуемые и удостоверенные международными организациями (НКДАР, МКРЗ, BEIR и COMARE) данные о зарегистрированных наследственных генетических эффектах у людей. Но т.к. подобные эффекты неоднократно доказаны для других объектов животного мира, а человек не должен являться исключением, то признается, что применительно к людским когортам наследуемые изменения у потомков облученных родителей могут ускользать от анализа. Это обусловлено следующими факторами:

³⁴ Основной массив ссылок представлен выше.

- Низкой частотой мутирования кодирующих генов у млекопитающих (порядка 10^{-6} мутаций на ген в поколение);
- Высоким накопленным базальным уровнем мутационных изменений в популяции человека, на фоне которого трудно выявить относительно малые приросты показателя для облученных когорт;
- Особенности малопродуктивной беременности у крупных млекопитающих (и человека), при которой генетические аномалии элиминируются на ранних стадиях развития *in utero* и недоступны для регистрации.

Все это делает маловероятной идентификацию над фоном того прироста показателей, который можно ожидать при любой реальной выборке потомков облученных людей. По расчетам [1, 3, 4, 7, 11, 12], требуются очень большие когорты, насчитывающие десятки — сотни тысяч детей даже при дозах у родителей свыше диапазона малых доз — до 0,1 Гр, согласно МКРЗ и BEIR, и до 0,2 Гр, согласно НКДАР).

В результате количественные расчеты риска наследственных генетических эффектов у человека проводятся на основе закономерностей мутагенеза в реперных генах облученных мышей. Увеличение частоты мутагенеза генов мышей на единицу дозы было принято в качестве показателя для человека в модели «мышь — мышь» (фоновая частота мутагенеза у мышей — частота индуцированного облучением мутагенеза у мышей) и длительное время (в 1972–1977 гг. [1, 34, 35]) использовалось мировой радиационной генетикой. С 2001 г. НКДАР предложил модель «человек — мышь» (фоновая частота наследственных нарушений у человека — частота индуцированного облучением мутагенеза у мышей) [1, 34, 35]. Тем не менее, расчетная удваивающая доза для частоты мутагенеза у человека (на одно поколение) остается неизменной уже длительное время и составляет 1 Гр.

Исходя из указанных моделей и во многом виртуальной расчетной величины для удваивающей дозы, суммарный риск наследственных патологий и отклонений для популяции людей составляет 0,54 % над уровнем фона на 1 Гр на поколение. Эта величина стала канонической и включена во все соответствующие документы международных организаций (НКДАР [1], BEIR [4], МКРЗ [6] и пр. [34, 35]).

В целом же, «табельный» риск трансгенерационных эффектов у людей в последних документах МКРЗ (МКРЗ-103 [6]) составляет для всего населения 0,2 % на 1 Зв (значение входит в российские НРБ-99/2009).

Столь низкий прирост частоты наследственных изменений даже для дозы 1 Гр (Зв), находящейся на

границе средних и больших доз (большие дозы начинаются с 1 Гр [4, 77]), делает наглядной маловероятность выявления у людей трансгенерационных эффектов при любой реальной эпидемиологии. И действительно, ни в японских исследованиях, ни в целом ряде исследований детей тех, кто вследствие рака подвергался радиохимиотерапии, ни у работников атомного производства никаких обусловленных облучением трансгенерационных эффектов, удостоверяемых международными организациями, обнаружено не было.

Сообщалось, однако, что в других, гораздо менее масштабных работах, выявляются наследственные эффекты именно радиационной природы. Особую значимость в этом плане приобретает когорта детей ликвидаторов, которая насчитывает в России порядка 39 тыс. потомков, а в совместном российско-белорусском регистре — порядка 50 тыс. потомков (сопоставимо с когортой в Японии). В работах двух десятков научных и медицинских коллективов России, Украины и, менее, Белоруссии, опубликованы данные, которые интерпретируются как наличие серьезных эффектов для потомства именно облучения отцов-ликвидаторов. У их детей выявлены нарушения и патологии на всех возможных уровнях: молекулярном, хромосомном, биохимическом, иммунном, генетическом, физиологическом, психологическом, интеллектуальном и ментальном. (В кратком виде соответствующая сводка данных приведена в наших более ранних публикациях [27, 28]; в полном виде материал будет представлен во второй статье настоящего бицикла.)

Столь тотальное несовпадение данных множества коллективов из России, Украины и Белоруссии с каноническими закономерностями и «табельными» рисками трансгенерационных эффектов, установленными мировой радиационной генетикой, ставит проблему обусловленности декларируемых эффектов у детей ликвидаторов исключительно радиационным воздействием. Эта проблема масштабна и разнопланова, и ее разрешению посвящен наш цикл из двух публикаций.

В настоящей, первой публикации рассмотрена принципиальная возможность зарегистрировать с помощью имеющихся ныне методов и эпидемиологических подходов трансгенерационные эффекты облучения у ликвидаторов с учетом накопленных данных и законов радиационной генетики, изложенных и в документах международных организаций.

Помимо представленных выше данных о рисках и количественных закономерностях трансгенерационных эффектов у человека, важным вопросом является уровень и способ экспозиции у различных когорт ликвидаторов. В результате анализа разрознен-

ных данных о различных типах дозиметрии ликвидаторов было обнаружено следующее. Оказалось, что для большинства даже наиболее облученных ликвидаторов 1986 г. суммарные накопленные дозы не выходили из диапазона малых или, максимум, средних по самой завышенной оценке (проведенной на основе биодозиметрии по абберациям хромосом и ЭПР-дозиметрии эмали зубов). Данный момент касается как внешнего, так и внутреннего воздействия.

С учетом приведенных выше табельных рисков трансгенерационных эффектов облучения у человека (0,2–0,54 % от фонового уровня на 1 Гр на одно поколение) кажется маловероятным, что у детей ликвидаторов, при таких дозах облучения родителей, *в принципе* можно выявить какие-либо наследуемые эффекты без формирования очень больших когорт (в десятки — сотни тысяч потомков).

Действительно, при использовании такого тонкого и чувствительного молекулярно-генетического теста, как определение частоты мутаций в мини- и микросателлитных повторах ДНК, в пяти международных исследованиях потомков ликвидаторов Украины, Белоруссии и Эстонии не удалось зарегистрировать достоверное учащение наследуемого мутагенеза. И это при том, что, вследствие нейтральности к естественному отбору, частота мутирования в сателлитных повторах в тысячу раз превышает соответствующий показатель для кодирующих генов.

Собственно говоря, изучение мутагенеза в микросателлитных повторах ДНК у детей облученных родителей было предложено в середине 1990-х гг. [82] как чувствительный метод выявления трансгенерационных эффектов радиации. В теории, для получения достоверных данных он должен был предусматривать тысячекратно меньшие когорты, чем обычно. Но надежды не сбылись [2–7, 12].

Таким образом, результатом первой работы настоящего бицикла является *принципиальное* заключение о том, что трансгенерационные эффекты облучения у детей ликвидаторов крайне маловероятно обнаружить при любой реальной эпидемиологической ситуации вследствие трех соображений:

- отсутствия зарегистрированных, однозначно трактуемых и удостоверенных международными организациями наследственных генетических эффектов облучения у людей *вообще*, даже для обширных, изученных примерно за 60 лет когорт. Исходя из этого, выявление трансгенерационных эффектов радиации для детей ликвидаторов переводит эту группу в разряд неких экстраординарных исключений;
- относительно низкого уровня экспозиции у отцов, который при установленном радиационной генетикой значении удваивающей дозы не позволяет

ожидать какого-либо ощутимого повышения мутагенеза;

- отсутствия для детей ликвидаторов в ряде международных исследований учащения наследуемых мутаций даже по одному из самых чувствительных молекулярно-генетических тестов — по частоте мутагенеза в мини- и микросателлитных повторах ДНК, способных мутировать в тысячу раз интенсивнее, чем кодирующие гены (последние и ответственны за наследственные патологии, пороки развития, смертность новорожденных и тому подобные эффекты).

Тем не менее, как уже говорилось выше, множество эффектов на всех уровнях биологической, физиологической и психической организации у детей ликвидаторов все-таки было обнаружено. Полная картина соответствующих работ России, Украины и Белоруссии, а также анализ того, чем же (кроме артефактов) могут быть обусловлены указанные эффекты помимо радиации, представлены во второй статье настоящего цикла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex «Hereditary effects of radiation». United Nations. New York, 2001, P. 5–160.
2. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Nontargeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations. New York, 2009, P. 1–79.
3. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh Report (2002). Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children. Ed. by *Crown*. Produced by the National Radiological Protection Board. 2002, 86 pp.
4. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. (<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>, см. также http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=11340&page=11).
5. *Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al.* Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation // *Radiat. Prot. Dosim.*, 2010, **140**, No. 2. P. 103–136.
6. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP*. Ed. by *J. Valentin*. Amsterdam — New-York: Elsevier, 2007, 329 pp.

7. Koterov A.N. Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of unproved carcinogenic effects // *Int. J. Low Radiation*, 2005, **1**, No. 4, P. 376–451.
8. Neel J.V., Satoh Ch., Goriki K. et al. Search for mutation altering protein charge and/or function in children of atomic bomb survivors: Final report. // *Amer. J. Hum. Genet.*, 1988, **42**, No. 2, P. 663–676.
9. Neel J.V., Mohrenweiser H.W., Meisler M.H. Rate of spontaneous mutation at human loci encoding protein structure. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1980, **77**, No. 10, P. 6037–6041.
10. Воробцова И.Е. Генетические и соматические эффекты ионизирующей радиации у людей и животных (сравнительный аспект). // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2002, **42**, № 6, С. 639–643.
11. Дуброва Ю.Е. Радиация и индукция мутаций в половых клетках человека. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2006, **46**, № 5, С. 537–546.
12. Дуброва Ю.Е. Нестабильность генома среди потомков облученных родителей. Факты и их интерпретация. // *Генетика*, 2006, **42**, № 10, С. 1335–1347.
13. Захарова М.Л., Безлепкин В.Г., Кириллова Е.Н. и соавт. Генетический материал радиобиологического репозитория тканей человека и некоторые результаты его исследования. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2010, **55**, № 5, С. 5–13.
14. Решение V съезда по радиационным исследованиям. Москва, 2006 г. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2006, **46**, № 4, С. 508–510.
15. Савицько А.А. Характеристика групп здоровья детей, рожденных в семьях ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // *Фундаментальные исследования*, 2006, № 7, С. 43–45. (http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=2225).
16. Единый Чернобыльский регистр России и Беларуси. Сайт Национального радиационно-эпидемиологического регистра (Центр, сотрудничающий с ВОЗ), 2009. <http://www.nrer.ru/byelorussia.html>.
17. Kallen B., Karlsson P., Lundell M. et al. Outcome of reproduction in women irradiated for skin hemangioma in infancy. // *Radiat. Res.*, 1998, **149**, No. 2, P. 202–208.
18. Материалы международной научно-практической конференции «Отдаленные последствия действия ионизирующего излучения», Киев, 23–25 мая 2007.
19. Арничин А.Н., Гресь Н.А., Авхачева Т.В. и соавт. Состояние здоровья детей, родившихся у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. // *Матер. VII Межд. науч.-практ. конф. «Экология человека в постчернобыльский период»*. Сентябрь 1999, Минск, 1999, С. 5–9.
20. Le Guen, B., Livshits, L.A., Malyarchuk, S.G. et al. Further investigations into the validity of minisatellites as a new tool to monitor low-dose radiation exposure? // In: *The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health*, ed. by WONUC. 2000. — New York — Amsterdam: Elsevier Science. B.V. P. 287–293.
21. Livshits L.A., Malyarchuk S.G., Лукнуванова Е.М. et al. Hereditary mutations at some minisatellite loci analysis in children of liquidators of Chernobyl accident consequences. // *Int. J. Radiat. Med.*, 1999, **1**, No. 1, P. 101–106.
22. Livshits L.A., Malyarchuk S.G., Kravchenko S.A. et al. Children of Chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles. // *Radiat. Res.*, 2001, **155**, No. 1, Pt. 1, P. 74–80.
23. Cox R. Post-Chernobyl Mutation Rates — a discussion paper. // 2nd Meeting of Working Group of the Consultative Exercise on Radiation Risks of Internal Emitters (CERRIE). London, 2002. // www.cerrie.org/committee_papers/Paper_2-07.doc.
24. Kiuru A., Auvinen A., Luokkamaki M. et al. Hereditary minisatellite mutations among the offspring of Estonian Chernobyl cleanup workers. // *Radiat. Res.*, 2003, **159**, No. 5, P. 651–655.
25. Slebos R.J., Little R.E., Umbach D.M. et al. Mini- and microsatellite mutations in children from Chernobyl accident cleanup workers. // *Mutat. Res.*, 2004, **559**, No. 1–2, P. 143–151.
26. Firitsu F., Ryo H., Yeliseeva K.G. et al. Microsatellite mutations show no increases in the children of the Chernobyl liquidators. // *Mutat. Res.*, 2005, **581**, No. 1–2, P. 69–82.
27. Котеров А.Н. Недооценка роли нерадиационных факторов при интерпретации причин аномалий и патологий у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС. // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель)*, 2009, № 1, С. 13–18.
28. Котеров А.Н. Возможность обусловливания нерадиационными факторами аномалий, зарегистрированных у потомков лиц, облученных в малых дозах в результате аварии на ЧАЭС. // *Матер. междунар. конф. «Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды»*, Сыктывкар, 28 сентября — 1 октября 2009 г., Сыктывкар, 2009, С. 330–333.
29. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Радиобиологическая база радиационной эпидемиологии: необходимость и осторожность. // *Матер. VI Съезда по радиационным исследованиям*. Т. I. Москва, 25–28 октября 2010 г. — М.: РУДН, 2010, С.110.
30. United Nations. UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex G. Hereditary effects of radiation. United Nations. New York, 2001, P. 729–804.

31. Madanat-Harjuoja L.M., Malila N., Lahteenmaki P. et al. Risk of cancer among children of cancer patients - a nationwide study in Finland. // *Int. J. Cancer*, 2010, **126**, No. 5, P. 1196–1205.
32. Winther J.F., Boice J.D. Jr, Frederiksen K. et al. Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. // *Clin. Genet.*, 2009, **75**, No. 1, P. 50–56.
33. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M. et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. // *Lancet*, 2010, **376**, No. 9741, P. 624–630.
34. Sankaranarayanan K. Estimation of genetic risks of exposure to ionizing radiation: status in the year 2000. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2000, **40**, № 5, С. 621–626.
35. Шевченко В.А. Эволюция представлений о генетической опасности ионизирующих излучений для человека. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2001, **41**, № 5, С. 615–626.
36. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. шк., 2004, 549 с.
37. Brenner D.J., Sachs R.K. Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2006, **44**, No. 4, P. 253–256.
38. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York, 2008, P. 17–322.
39. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. // *Annals of the ICRP*. Ed. by J. Valentin. — Amsterdam — New-York: Elsevier, 2006, 147 pp.
40. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Biological effects at low radiation doses, New York, 2000, P. 73–175.
41. Ильин Л.А., Крючков В.П., Осанов Д.П., Павлов Д.А. Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986–1987 гг. и верификация дозиметрических данных. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 1995, **35**, № 6, С. 803–828.
42. Kryuchkov V., Chumak V., Maceika E. et al. RADRUE method reconstruction of external photon doses for Chernobyl liquidators in epidemiological studies. // *Health Phys.*, 2009, **97**, No. 4, P. 275–298.
43. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. Изд. 2-е. — М.: «ALARA Limited», 1996, 473 с.
44. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и соавт. Под общ. ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова. — М.: ИздАТ, 2001, 752 с.
45. Ivanov V., Tsyb A., Ivanov S., Pokrovsky V. Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia: estimation of radiation risks. — St. Petersburg: Nauka, 2004, 388 pp.
46. Текущее состояние РГМДР: дозы внешнего облучения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС по областям их постоянного проживания (без авторов). // *Радиация и риск*, 2009, **28**, № 1, С. 10–61.
47. Belyakov O.V., Steinhäusler F., Trott K.-R. Chernobyl liquidators. The people and the doses. // In Proc. of the 9th Intern. Congress of the Internat. Radiation Protection Association. // Hiroshima, Japan, 14–19 May 2000. P-11-252. <http://www.irpa.net/irpa10/cdrom/00666.pdf>.
48. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex J. Exposures and Effects of the Chernobyl Accident, New York, 2000, P. 451–566.
49. Cristofaro J. Di., Vasko V., Savchenko V. et al. Ret/PTC1 and ret/PTC3 in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients. // *Endocrine-Related Cancer*, 2005, **12**, P. 173–183.
50. World Health Organization. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group “Health.” — Geneva: WHO? 2006.
51. Bouville A., Chumak V.V., Inskip P.D. et al. The Chernobyl accident: estimation of radiation doses received by the Baltic and Ukrainian cleanup workers. // *Radiat. Res.*, 2006, **166**, No. 1, P. 158–167.
52. Ivanov V., Tsyb A., Ivanov S., Pokrovsky V. Medical radiological consequences of the Chernobyl catastrophe in Russia: estimation of radiation risks. — St.-Petersburg: Nauka, 2004, 388 pp.
53. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Кащеев В.В. и соавт. Заболеваемость раком щитовидной железы среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Период наблюдения 1986–2003. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2007, **47**, № 5, С. 517–522.
54. Romanenko A., Bebesko V., Hatch M. et al. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: I. study methods. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 6, P. 691–697.
55. Chumak V.V., Romanenko A.Ye., Voilleque P.G. et al. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: II. Estimation of bone marrow doses. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 6, P. 698–710.
56. Burkart W., Linder H. Hot particles in the environment: assessment of dose and health detriment. // *Soz. Praventivmed*, 1987, **32**, No. 6, P. 310–315.

57. *Osuch S., Dabrowska M., Jaracz P. et al.* Isotopic composition of high-activity particles released in the Chernobyl accident. // *Health Phys.*, 1989, **57**, No. 5, P. 707–716.
58. *Барабой В.А.* Радиобиология и уроки Чернобыля. // *Радиобиология*, 1990, **30**, № 4, С. 435–440.
59. *Черняев А.Л., Грובהва О.М., Чучалин А.Г. и соавт.* Цитологические особенности, элементный состав альвеолярных макрофагов бронхоальвеолярных смывов, патоморфология легких у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. // *Арх. патол.*, 1998, **60**, № 5, С. 36–41.
60. *Zheltonozhsky V., Muck K., Bondarkov M.* Classification of hot particles from the Chernobyl accident and nuclear weapons detonations by non-destructive methods. // *J. Environ. Radioact.*, 2001, **57**, No. 2, P. 151–166.
61. *Papp Z., Bolyos A., Dezso Z., Daroczy S.* Direct determination of ^{90}Sr and ^{147}Pm in Chernobyl hot particles collected in Kiev using beta absorption method. // *Health Phys.*, 1997, **73**, No. 6, P. 944–952.
62. *Sokolik G.A., Ivanova T.G., Leinova S.L. et al.* Migration ability of radionuclides in soil-vegetation cover of Belarus after Chernobyl accident. // *Environ. Int.*, 2001, **26**, No. 3, P. 183–187.
63. *Lujaniene G., Aninkevicius V., Lujanas V.* Artificial radionuclides in the atmosphere over Lithuania. // *J. Environ. Radioact.*, 2009, **100**, No. 2, P. 108–119.
64. *Zhdanova N.N., Tugay T., Dighton J. et al.* Ionizing radiation attracts soil fungi. // *Mycol. Res.*, 2004, **108**, Pt. 9, P. 1089–1096.
65. *Севаньяев А.В.* Некоторые итоги цитогенетических исследований в связи с оценкой последствий Чернобыльской аварии. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2000, **40**, № 5, С. 589–595.
66. *Мазник Н.А., Винников В.А., Мазник В.С.* Оценка распределения индивидуальных доз облучения у ликвидаторов последствия аварии на Чернобыльской АЭС по результатам цитогенетического анализа. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2003, **43**, № 4, С. 412–419.
67. *Мазник Н.А., Винников В.А.* Ретроспективная цитогенетическая дозиметрия по результатам классического хромосомного анализа у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2005, **45**, № 6, С. 700–708.
68. *Littlefield L.G., McFee A.F., Salomaa S.I. et al.* Do recorded doses overestimate true doses received by Chernobyl cleanup workers? Results of cytogenetic analyses of Estonian workers by fluorescence *in situ* hybridization. // *Radiat. Res.*, 1998, **150**, No. 2, P. 237–249.
69. *Саенко А.С., Замулаева И.А., Смирнова С.Г. и соавт.* Определение частоты мутаций по локусам гликофорина А и Т-клеточного рецептора: обследование ликвидаторов аварии на ЧАЭС. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 1998, **38**, № 2, С. 171–180.
70. *Chumak V.V., Likhtarev I.A., Sholom S.S. et al.* Retrospective reconstruction of radiation doses of Chernobyl liquidators by electron paramagnetic resonance. // *Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, Maryland, USA. Editor and NIS Initiatives Coordinator G.I. Reeves.* 1997, 47 pp. <http://www.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?Location=U2&doc=GetTRDoc.pdf&AD=ADA337507>.
71. *Chumak V.V.* Physical dosimetry of Chernobyl cleanup workers. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 5, P. 452–461.
72. *Mironova-Ulmane N., Pavlenko A.* Estimation of Internal and external exposure in retrospective dosimetry. // *IFMBE Proc.*, 2007, **14**, Part 13, P. 2142–2144.
73. *Bigbee W., Jensen R., Veidebaum T. et al.* Biodosimetry of Chernobyl cleanup workers from Estonia and Latvia using the glycophorin A *in vivo* somatic cell mutation assay. // *Radiat. Res.*, 1997, **147**, No. 2, P. 215–224.
74. *Иванов В.К., Максютов М.А., Чекин С.Ю. и соавт.* Риски цереброваскулярных заболеваний среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2005, **45**, № 3, С. 261–270.
75. *Tekkel M., Rahu M., Veidebaum T. et al.* The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: I. Design and questionnaire data. // *Radiat. Res.*, 1997, **147**, No. 5, P. 641–652.
76. *Иванов В.К., Цыб А.Ф., Шуляева Т.П., Горский А.И.* Анализ смертности среди участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы (период наблюдения 1991–1998 гг.). // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2002, **47**, № 4, С. 34–42.
77. *Котеров А.Н.* Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2009, **54**, № 3, С. 5–26.
78. *Lazutka J.R., Lekevicius R., Dedonyte V. et al.* Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in Lithuanian populations: effects of occupational and environmental exposures. // *Mutat. Res.*, 1999, **445**, No. 2, P. 225–239.
79. *Попов В.И., Кочетков О.А., Молоканов А.А. и соавт.* Формирование доз от внутреннего облучения для персонала Чернобыльской АЭС и командированных в 1986–1987 гг. // *Мед. радиол.*, 1991, **36**, № 2, С. 33–41.
80. *Мешков Н.А.* Величина и структура доз облучения ликвидаторов в зависимости от этапа ликвидации последствий радиационной аварии и вида работ. // *Радиация и риск*, 2009, **18**, № 1, С. 77–87.

81. *Jeffreys A.J., Bois P., Buard J. et al.* Spontaneous and induced minisatellite instability. // *Electrophoresis*, 1997, **18**, No. 9, P. 1501–1511.
82. *Dubrova Y.E., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G. et al.* Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. // *Nature*, 1996, **380**, No. 6576, P. 683–686.
83. *Vergnaud G., Denoeud F.* Minisatellites: Mutability and genome architecture. // *Genome Res.*, 2000, **10**, No. 7, P. 899–907.
84. *Котеров А.Н.* Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero*. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2006, **46**, № 5, С. 585–596.
85. *Kodaira M., Ryo H., Kamada N. et al.* No evidence of increased mutation rates at microsatellite loci in offspring of A-bomb survivors. // *Radiat. Res.*, 2010, **173**, No. 2, P. 205–213.
86. *Bridges B.A.* Radiation and germline mutation at repeat sequences: Are we in the middle of a paradigm shift? // *Radiat. Res.*, 2001, **156**, No. 5, Pt. 2, P. 631–641.
87. *Weinberg H.S., Korol A., Nevo E. et al.* Increased mutation rate in offspring of the Chernobyl accident liquidators. // *Int. J. Radiat. Med.*, 1999, **2**, P. 67–70.
88. *Weinberg H.S., Nevo E., Korol A. et al.* Molecular changes in the offspring of liquidators who emigrated to Israel from the Chernobyl disaster area. // *Environ. Health Perspect*, 1997, **105**, Suppl 6, P. 1479–1481.
89. *Weinberg H.S., Korol A.B., Kirzhner V.M. et al.* Very high mutation rate in offspring of Chernobyl accident liquidators. // *Proc. Roy. Soc. Biol. Sci.*, 2001, **268**, No. 1471, P. 1001–1005.
90. *Jeffreys A.C., Dubrova Y.E.* Monitoring spontaneous and induced human mutation by RAPD-PCR: A response to Weinberg et al. // *Proc. Roy. Soc.*, 2001, **268**, No. 1484, P. 2493–2494.
91. Помпеи атомной эры. // *Spiegel*. 2006. Цит. по: *ИноСМИ.Ru*. 17.04.2006. <http://www.quartarad.ru/articles.php?id=31>.
92. *Котеров А.Н.* Заклинивания о нестабильности генома после облучения в малых дозах. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2004, **49**, № 4, С. 55–72.
93. *Котеров А.Н.* По поводу статьи профессора Ю. Дуброва «Изгнание бесов из радиационной биологии» (минисателлиты). // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2005, **50**, № 4, С. 60–73.
94. *Аклеев А.В., Дуброва Ю.Е., Площанская О.Г., Козионова О.С.* Влияние хронического воздействия ионизирующего излучения на частоту возникновения мутаций в минисателлитных локусах ДНК лиц, проживающих в прибрежных селах реки Теча. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2007, **47**, № 5, С. 558–566.
95. *Шайхаев Г.О., Кузьмина Н.С., Мязин А.Е. и соавт.* Изучение частоты мутаций в мини- и микросателлитных локусах ДНК в клетках членов семей работников атомной промышленности, работавших с тритием и его окисью. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2008, **48**, № 8, С. 690–697.
96. *Сависько А.А.* Эпидемиологический мониторинг и медико-генетические основы формирования здоровья детей участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Автореф. дис. докт. биол. наук. ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий. М., 2008. http://delist.ru/article/31012008_savisko-va/page6.html.
97. *Чернышов В.Н., Куцев С.И., Сависько А.А. и соавт.* Цитогенетические исследования лимфоцитов крови у детей, рожденных в семьях участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. // *Детская онкология*, 2001, № 2, С. 196.
98. *Сависько А.А.* Показатели состояния здоровья детей, рожденных в семьях участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // *Матер. IX конгресса педиатров России: «Актуальные проблемы педиатрии»*. *Вопр. соврем. педиатрии*, 2004, **3**, Прил. № 1, С. 361.
99. *Тельнов В.И.* Распределение генетических маркеров у потомков облученных людей. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2008, **48**, № 5, С. 545–552.
100. *Атнюкова О.Е., Пахомов А.Ю., Хандогина Е.К.* Полиморфизм генов детоксикации и возможная роль отбора. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2009, **49**, № 5, С. 538–542.

Поступила: 04.04.2011

Принята к публикации: 14.09.2011

**РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ
«АВАРИЯ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ
(1986–2011 гг.): ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ, РАЗМЫШЛЕНИЯ
ВРАЧА» ПОД ОБЩЕЙ РЕДАКЦИЕЙ ЧЛ.-КОРР. РАМН
А.К. ГУСЬКОВОЙ (М., 2011 г.)**

**Book review: "Accident at Chernobyl Nuclear Power Plant (1986-2011):
health effects and physician thinking" Edited by: Angelina K. Guskova
(Moscow, 2011).**

Выход в свет монографии А.К. Гуськовой, И.А. Галстян, И.А. Гусева «Авария на Чернобыльской атомной электростанции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача» под общей редакцией чл.-корр. РАМН А.К. Гуськовой (М., 2011 г.) следует расценивать как важный вклад не только в историографию аварии на ЧАЭС, но, прежде всего, как одну из немногих попыток строго объективной интерпретации огромного массива научных данных о влиянии этой катастрофы на здоровье людей.

Книга состоит из трех глав:

1. Первые часы и дни после аварии: 1.1. Неотложные медицинские решения и мероприятия у пострадавших; 1.2. Гигиенические и медицинские мероприятия в ранние сроки после аварии и их информационное обеспечение.
2. Последствия для здоровья людей аварии на ЧАЭС: 2.1. Состояние здоровья лиц, перенесших острую лучевую болезнь; 2.2. Ретроспективная оценка условий труда участников ликвидации последствий аварии и состояния их здоровья в отдаленные сроки; 2.3. Реконструкция доз населения и последствий для здоровья.
3. Место заключения. Размышления...

Столь широкий охват многочисленных медико-биологических, клинических, гигиенических, информационных и организационных проблем, порожденных Чернобылем, определяется тем, что авторы монографии как опытные профессионалы были привлечены к работам буквально с первых часов после катастрофы и продолжали свои исследования в течение всех последующих 25 лет.

Впечатляющим достоинством монографии, имеющим существенное значение для объективного анализа радиологических и психосоциальных последствий аварии на ЧАЭС, является достаточно

подробное описание и критический анализ данных о динамике радиационной обстановки на промплощадке АЭС и за ее пределами; предпринятых усилий по осуществлению неотложных мероприятий для снижения уровней опасности и их эффективности; информационного обеспечения всех уровней власти и участников ликвидации последствий аварии и населения — в ранние и отдаленные сроки после катастрофы. Наряду с анализом подчас разрозненной информации об аварии, не опубликованных до настоящего времени отчетов и других архивных материалов и целого ряда публикаций, где имелась информация о ранней и промежуточной фазах аварии на ЧАЭС, для восстановления этих событий авторами (А.К. Гуськовой) были осуществлены многочисленные интервью с ведущими учеными и специалистами, руководителями противоаварийных работ, непосредственно находившимися в зоне Чернобыля в первые часы, дни и ближайшие недели после аварии. Все это способствовало достаточно полному изложению этого недостаточно известного, но крайне важного периода, — периода, определившего, в конечном итоге, масштабы и характер радиологических последствий катастрофы на ЧАЭС.

Несомненным достоинством рецензируемой работы является приверженность ее авторов одному из фундаментальных положений радиобиологии и радиационной медицины, касающемуся объективной трактовки эффектов воздействия ионизирующих излучений на биообъекты. Речь идет о количественной зависимости биологических эффектов облучения от суммарной дозы радиационного воздействия, ее пространственного и особенно временного распределения. К сожалению, этот подход, базирующийся на анализе зависимости «доза—эффект» (особенно при популяционных исследованиях), зачастую не ис-

пользуется во многих работах, посвященных изучению состояния здоровья людей после Чернобыля — либо из-за отсутствия корректных дозиметрических данных, либо из-за «дежурной» констатации авторами самого факта «облучения в малых дозах».

Напротив, в рецензируемой работе вопросам физической дозиметрии (радиометрии), а также биологической дозиметрии и клиническим оценкам дозовых нагрузок уделяется значительное внимание как одному из обязательных компонентов адекватной диагностики заболеваний, обоснованных медико-биологических прогнозов и фундаменту всей системы защитных мероприятий при радиационных авариях.

В частности, представляется важным критический анализ авторами книги ряда работ, в которых усматривается корреляция между минимальным «шагом» в диапазоне дозовых нагрузок (в пределах нескольких миллизивертов) и заболеваемостью среди ликвидаторов и населения. Например, это относится к анализу заболеваемости лейкозами участников противаварийных работ.

В монографии подробно изложены обобщенные данные об организации помощи больным острой лучевой болезнью, начиная с первых часов после катастрофы, после прибытия аварийной бригады Института биофизики в Чернобыль (Припять) и в последующий период, после госпитализации более 200 пострадавших в клинику этого учреждения. По существу, речь идет о первом в мире опыте организации оказания помощи и различных аспектах диагностики и лечения больных острой лучевой болезнью при массовом поступлении пострадавших в мирное время в результате крупномасштабной радиационной аварии.

Спустя всего два года после Чернобыльской катастрофы подробный отчет об этой деятельности советских ученых и специалистов был представлен в Научный комитет по действию атомной радиации Организации объединенных наций (НКДАР ООН) — наиболее компетентный международный орган в этой области знаний.

После всестороннего анализа и обсуждения этого отчета с участием авторов НКДАР ООН в своем докладе Генеральной Ассамблее ООН (1988 г.) сообщил: «СССР представил исчерпывающую и очень четкую информацию о пострадавших в Чернобыле. Комитет считает, что он в долгу перед авторами и желает особо отметить их профессиональное мастерство и человеческое сострадание, проявленные в связи со столь трагическими событиями».

На основании анализа огромной эпидемиологической и клинической информации, посвященной изучению отдаленных последствий облучения различных контингентов ликвидаторов и населения, авторы обосновывают свою собственную трактовку многих выводов этих работ и, в конечном итоге, склоняются к поддержке заключений НКДАР ООН по оценке состояния здоровья людей вследствие чернобыльской аварии. В частности, в монографии уделено много внимания соотносительной роли радиационных и нерадиационных факторов аварии в формировании регистрируемой патологии.

На основании анализа психологических аспектов аварии, возникших социальных проблем авторы монографии уделяют особое внимание взвешенному и профессионально обоснованному информационно-обеспечению ликвидаторов и населения для ослабления психоэмоционального стресса, в состоянии которого находятся многие люди, в той или иной степени вовлеченные в эту катастрофу. При этом в работе приведены конкретные рекомендации по этой актуальной проблеме.

Заключительная глава книги «Вместо заключения. Размышления...» начинается следующей фразой: «Авторы книги сочли своим научным и гражданским долгом не только анализ обширной литературы, посвященной медицинским последствиям чернобыльской аварии, но и изложение своей точки зрения на суть происшедших событий». Наряду с этим, трудно переоценить перспективное значение этой монографии для многочисленных научных и практических работников, для организаторов здравоохранения, администраторов различного уровня, имеющих по роду своей деятельности прямое или косвенное отношение к медицине катастроф и, в частности, к радиационным авариям.

Это заключение рецензента основывается на четком прослеживаемом лейтмотиве всей книги — стремлении авторов, наряду с констатациями, подчас весьма критическими, акцентировать внимание читателя на конкретных научных и особенно практических рекомендациях по широкому спектру медицинских, психосоциальных, экологических и гуманитарных проблем, которые неотвратимо возникают при подобном рода аварийных событиях.

Академик РАМН

Л.А. Ильин

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ В.Д. РЕВЫ



Ректору Института повышения квалификации ФМБА России профессору, заслуженному врачу Российской Федерации Владимиру Дмитриевичу Реве исполнилось 70 лет.

Владимиром Дмитриевичем пройден большой плодотворный путь от врача поликлиники и заведующего Новосибирским горздравотделом до первого заместителя начальника Третьего главного управления при Минздраве СССР. С 1992 по 2002 год Владимир Дмитриевич возглавлял Федеральное управление «Медбиоэкстрем» (в настоящее время – Федеральное медико-биологическое агентство России). С 2002 года по настоящее время Владимир Дмитриевич работает ректором Института повышения квалификации ФМБА России.

Биография юбиляра – это пример целеустремленности, высокой работоспособности, концентрации усилий на решении сложнейших проблем отечественного здравоохранения.

Мы знаем Владимира Дмитриевича как высококвалифицированного специалиста и талантливого организатора, посвятившего свою деятельность формированию и проведению государственной политики в области охраны здоровья работников особо опасных производств, в первую очередь радиационно-опасных предприятий.

Неоценим личный вклад юбиляра в организацию оказания помощи пострадавшим в результате аварии на Чернобыльской АЭС, что позволило сохранить многим из них жизнь и здоровье.

При непосредственном участии Владимира Дмитриевича разрабатывались многие федеральные целевые программы и постановления Правительства Рос-

сийской Федерации, направленные на обеспечение национальной безопасности Российской Федерации. Талантливое руководство системой санитарно-гигиенического и научного сопровождения радиационно-опасных технологий способствовало их планомерному и качественному развитию в нашей стране.

Большая научно-практическая деятельность юбиляра на благо нашей Родины, принципиальность и преданность служебному долгу снискали глубокое уважение коллективов научно-исследовательских институтов и работников лечебно-профилактических и научных учреждений ФМБА России.

Владимир Дмитриевич заслуженно пользуется высоким авторитетом среди своих коллег, руководителей министерств и ведомств, а также предприятий оборонного комплекса.

Сердечно поздравляем юбиляра со знаменательной датой в жизни – 70-летием со дня рождения и с глубокой признательностью отмечаем большой вклад В.Д. Рева в становление и развитие системы организации медицинской помощи населению Российской Федерации, в первую очередь работникам ядерной отрасли промышленности.

В день славного юбилея желаем Владимиру Дмитриевичу здоровья, дальнейших успехов в работе, счастья и благополучия.

*Редакция журнала «Медицинская радиология
и радиационная безопасность»
Федеральный медицинский биофизический
центр им. А.И. Бурназяна
Федерального медико-биологического
агентства России*

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Б.И. ДОЛГУШИНА



15 февраля 2012 года исполнилось 60 лет Борису Ивановичу Долгушину, заместителю директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии РОНЦ имени Н.Н.Блохина РАМН, доктору медицинских наук, профессору, члену-корреспонденту РАМН, лауреату премии Правительства РФ в области науки и техники.

Борис Иванович Долгушин родился в Тамбове, в семье врачей. Отец и мать Бориса Ивановича — медики в первом поколении, ставшие основателями самой многочисленной на Тамбовщине врачебной династии, включающей 13 врачей, в том числе трех заслуженных врачей Российской Федерации. Общий трудовой стаж династии врачей Долгушиных насчитывает более 300 лет.

После окончания в 1975 году лечебного факультета 2-го Московского государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова Б.И. Долгушин обучался в клинической ординатуре, а затем в аспирантуре Онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР по специальности «онкология—рентгенология». В 1980 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Ангиографическая диагностика вторичных опухолей в печени», после чего работал в разных научных должностях в рентгенодиагностическом отделении Центра. В 1989 году Борис Иванович защитил докторскую диссертацию «Абдоминальная ангиография в комплексной диагностике опухолей у детей».

Вся его последующая трудовая деятельность неразрывно связана с Российским онкологическим научным центром РАМН, где он прошел путь от первых шагов до вершин профессионального мастерства, от начинающего врача до общепризнанного лидера в вопросах организации и клинического применения методов лучевой диагностики и интервенционно-радиологических методов лечения, от младшего научного сотрудника до руководителя крупнейшего в Европе специализированного многопрофильного отдела, в котором представлены все современные направления лучевой диагностики и интервенционной радиологии: рентгеновское, ультразвуковое, магнитно-резонансное, радионуклидное, рентгенохирургическое, рентгеноэндоскопическое.

Благодаря организаторским способностям, профессиональному таланту и новаторскому подходу к решению возложенных на него задач Борис Иванович Долгушин успешно осуществил реорганизацию обеспечивавших лучевую визуализацию в онкологии структурных подразделений Центра, объединив их в единую службу, осуществив ее техническое и технологическое перевооружение, подготовив специалистов-практиков и научных работников высокой квалификации, способных эффективно решать самые сложные задачи диагностики и малоинвазивного лечения в онкологии, развивать медицинскую науку в соответствии с требованиями времени. Первый в стране, он еще в 1998 году полностью перевел огромный отдел лучевой диагностики на беспленочную

цифровую технологию; создал первое в стране специализированное 12-коечное отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения и первое рентгеноэндоскопическое отделение; первый начал создавать рабочие места диагностов-онкологов, одинаково профессионально использующих разные лучевые технологии, объединенные по органному и системному принципу; инициировал создание в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН Центра позитронной эмиссионной томографии. В настоящее время под руководством Бориса Ивановича трудятся более 350 сотрудников, из них 16 профессоров и докторов наук, более 20 кандидатов наук, половина коллектива – специалисты с высшим медицинским и техническим образованием. В течение дня в отделе проходят обследование и лечение более 600 онкологических пациентов, которым, проводится около 1,5 тысяч диагностических исследований и лечебных вмешательств.

Борис Иванович Долгушин – профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГУ Российской медицинской академии последипломного образования, в создании этой кафедры он принимал активное участие. Профессор Долгушин ведет преподавательскую и научную работу, под его руководством защищены семь докторских и 22 кандидатских диссертации, многие из его учеников выросли до уровня руководителей профильных служб в ряде специализированных медицинских центров г. Москвы и других городов России и СНГ. Борис Иванович – автор более 250 научных работ, 11 монографий, авторских свидетельств и патентов. Он разработал и внедрил широкий спектр новаторских, не требующих наркоза интервенционных радиологических методик лечения онкологических заболеваний печени и желчных протоков, почек и мочеточников, дыхательной, костной и пищеварительной систем, щадящие технологии лечения послеоперационных осложнений торакоабдоминальных хирургических вмешательств, в несколько раз снизивших послеоперационную смертность.

Достижения Б.И. Долгушина в научно-практической и организационной деятельности не остались незамеченными профессиональным сообществом: Борис Иванович – член диссертационного совета, ученого совета НИИ клинической онкологии, объединенного ученого совета РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, член редколлегии журналов «Вестник онкологического научного центра», «Диагностическая и интервенционная радиология», «Медицинская ви-

зуализация», «Лучевая диагностика и терапия», «Саркомы костей, мягких тканей и кожи», «Поволжский онкологический вестник», председатель проблемной комиссии «Диагностическая и лечебная интервенционная радиология» научного совета РАМН и Минздравсоцразвития России, председатель секции «интервенционная онкология» Московского общества рентгенологов, член Российского, Европейского и Североамериканского обществ рентгенологов, президент Национального общества интервенционных онкорadiологов.

Важными вехами в жизни Бориса Ивановича стали также присвоение ему звания профессора по специальности «онкология» (1997) и избрание его членом-корреспондентом РАМН по специальности «лучевая диагностика» (2007).

Государство и профессиональное сообщество высоко оценило заслуги Бориса Ивановича Долгушина перед отечественным здравоохранением и медицинской наукой: он награжден медалью «В память 850-летия Москвы» (1997), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2002). Он лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (2001), лауреат премии им. Н.Н. Петрова за лучшую научную работу по онкологии (2009).

Простое перечисление достижений профессора Долгушина никоим образом не исчерпывает представлений о нем как о враче, ученом, руководителе, личности: Борис Иванович не менее требователен к себе, чем к подчиненным, в то же время, он удивительно добрый, теплый, дружелюбный, мягкий в общении, отзывчивый человек, коллега и друг. Борис Иванович вырастил двух сыновей, один из которых идет по отцовским стопам, в дружной семье Бориса Ивановича подрастают внуки.

Друзья, коллеги и ученики, редакция журнала от души поздравляют Бориса Ивановича Долгушина с юбилеем, желают ему доброго здоровья, долгих лет жизни, дальнейших успехов в активной и плодотворной деятельности на благо общества, отечественного здравоохранения и медицинской науки!

*Сотрудники РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
Редакционная коллегия журнала «Медицинская
радиология и радиационная безопасность»
Ученый Совет РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
Сотрудники НП «Общество интервенционных он-
корadiологов»*