

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2014

Том 59

№ 3

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований

Москва

Медицинская радиология и радиационная безопасность
Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал

Scientific Journal

Издатель:

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

Главный редактор В.В. УЙБА

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

Редакционная коллегия (по рубрикам журнала):

Радиационная биология: А.А. Вайнсон (выпускающий редактор), 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

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова

Компьютерная верстка В.В. Колесниченко

Адрес редакции журнала:

123098, Москва, ул. Живописная, 46

Телефон: (499) 190-95-51

Address of Editorial Board:

46, Zhivopisnaya st., 123098, Moscow, Russia

Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fromru.com

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

Правила для авторов: Instructions for authors:

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

СОДЕРЖАНИЕ № 3 – 2014

- РАДИАЦИОННАЯ
БИОЛОГИЯ
- 5 Моделирование глубоких лучевых поражений кожи в эксперименте на крысах
Н.И. Заргарова, О.О. Владимирова, В.И. Легеза, А.Н. Гребенюк
- 12 Бактериурия при экспериментальной лучевой болезни
А.А. Иванов, Г.А. Шальнова, В.Н. Мальцев, А.М. Уланова, Н.М. Ставракова, Т.М. Булынина, В.Г. Скачкова
- РАДИАЦИОННАЯ
МЕДИЦИНА
- 16 Авария на АЭС Фукусима-1: дозы облучения персонала при аварийных работах и населения. Обзор данных японских специалистов
В.Ф. Степаненко, М. Хоши
- РАДИАЦИОННАЯ
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- 26 Основные источники ошибок в оценке пожизненного риска для здоровья у лиц, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения
А.К. Гуськова
- ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
- 32 Цифровой линейный томосинтез: новые возможности лучевой диагностики
А.А. Левитов, В.И. Краснюк, В.И. Дога
- ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
- 39 Факторы прогноза эффективности химиолучевой терапии локализованного рака прямой кишки
А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, С.И. Ткачев, В.Ф. Царюк, С.С. Гордеев, А.Г. Перевощников, В.В. Глебовская, А.В. Польшовский
- ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА
- 45 Исследование влияния параметров циклотронного производства ^{124}I на его нарабатываемую активность и радионуклидную чистоту
А.В. Хмелев, П.С. Бакай
- РАДИАЦИОННАЯ
ФИЗИКА, ТЕХНИКА И
ДОЗИМЕТРИЯ
- 52 Перспективы использования воксел-фантомной технологии для аварийной дозиметрии
В.Ю. Соловьев, Т.М. Хамидулин
- 59 Идентификация параметров синтезированной MLQ-модели для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей
Л.Я. Клеппер
- ХРОНИКА
- 69 Рецензия на книгу «Проблемы ядерного наследия и пути их решения» (том 1, под общей редакцией Е.В. Евстратова, А.М. Агапова, Н.П. Лаверова, Л.А. Большова, И.И. Линге. – Москва, 2012; том 2, под общей редакцией Л.А. Большова, О.В. Крюкова, Н.П. Лаверова, И.И. Линге. – Москва, 2013)
Р.М. Алексахин
- 74 Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», Белоруссия, Гомель, 11 апреля 2014 г.
А.П. Бирюков
- 76 Международная научная конференция «Радиобиологические проблемы лучевой терапии опухолей», Москва, 19–20 ноября 2013 г.
А.Н. Гребенюк
- 81 Два репринтных издания по лучевой патологии человека
А.В. Барбанова
- НЕКРОЛОГ
- 82 Памяти Л.А. Булдакова
- НОВЫЕ КНИГИ
- 83 Космическая радиобиология за 55 лет. К 50-летию ГНЦ РФ – ИМБП РАН
Ю.Г. Григорьев, И.Б. Ушаков, В.А. Красавин, Б.И. Давыдов, А.В. Шафиркин

CONTENTS № 3 – 2014

RADIATION BIOLOGY	5	Modeling of the Deep Injuries of Skin in Experiment on Rats <i>N.I. Zargarova, O.O. Vladimirova, V.I. Legeza, A.N. Grebenyuk</i>
	12	Bacteriuria in Experimental Radiation Disease <i>A.A. Ivanov, G.A. Shal'nova, V.N. Mal'tsev, A.M. Ulanova, N.M. Stavrakova, T.M. Bulinina, V.G. Scachcova</i>
RADIATION MEDICINE	16	Fukushima-1 NPP Accident: Doses of Irradiation of Emergency Workers and Population. Overview of the Japanese Data <i>V.F. Stepanenko, M. Hoshi</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	26	Main Sources of Errors in Lifelong Risk Evaluation for Persons Exposed to Ionizing Radiation <i>A.K. Gouskova</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	32	Linear Digital Tomosynthesis: New Opportunities for Radiation Diagnostics <i>A.A. Levitov, V.I. Krasnuk, V.I. Doga</i>
RADIATION THERAPY	39	Factors of Chemoradiotherapy Efficacy of Localized Rectal Cancer <i>A.O. Rasulov, D.V. Kuzmichev, S.I. Tkachev, V.F. Tsaryuk, S.S. Gordeyev, A.G. Perevoschikov, V.V. Glebovskaya, A.V. Polinovskiy</i>
NUCLEAR MEDICINE	45	Study of the ¹²⁴I Cyclotron Production Parameters Impact for its Activity and Radionuclide Purity <i>A.V. Khmelev, P.S. Bakay</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	52	Voxel Phantom Technology in Accidental Dosimetry: Perspectives <i>V.Yu. Soloviev, T.M. Khamidulin</i>
	59	Parameters of Identification of Synthesized MLQ-Model for Planning Radiotherapy of Malignant Tumours <i>L.Ya. Klepper</i>
CHRONICLE	69	Book review on “Problems of Radiation Legacy and Ways to Solve Them” (Vol. 1, Eds Ye.V. Evstratov, A.M. Agapov, N.P. Laverov, L.A. Bolshov, I.I. Linge, Moscow, 2012; Vol. 2, Eds L.A. Bolshov, O.V. Kryukov, N.P. Laverov, I.I. Linge, Moscow, 2013) <i>R.M. Aleksahin</i>
	74	International Scientific and Practical Conference “Modern Problems of Radiation Medicine: From Science to Practice”. Republic of Belarus, Gomel, April 11, 2014 <i>A.P. Biryukov, N.I. Podlesnyh</i>
	76	International Scientific Conference “Radiobiological Problems of Radiation Therapy of Tumor”. Moscow, November 19–20, 2013 <i>A.N. Grebenuk</i>
	81	Two Books Reprint Issues on Human Radiation Pathology <i>A.V. Barabanova</i>
COMMEMORATION	82	Commemoration of L.A. Buldakova
NEW BOOKS	83	Space Radiobiology for 55 years. To 50-anniversary of SSC RF – IMBP RAS <i>Yu.G. Grigoriev, I.B. Ushakov, V.A. Krasavin, B.I. Davidov, A.B. Shafirkin</i>

Н.И. Заргарова, О.О. Владимирова, В.И. Легеза, А.Н. Гребенюк
МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЛУБОКИХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

N.I. Zargarova, O.O. Vladimirova, V.I. Legeza, A.N. Grebenyuk
Modeling of the Deep Injuries of Skin in Experiment on Rats

РЕФЕРАТ

Цель: Моделирование глубокого лучевого ожога кожи III-b степени тяжести от воздействия рентгеновского излучения в эксперименте на крысах.

Материал и методы: Разработана модель лучевого поражения кожи от воздействия рентгеновского излучения, позволяющая в эксперименте на белых беспородных крысах массой 180–200 г воспроизводить глубокие лучевые ожоги III-b степени тяжести площадью 10 % поверхности тела, обеспечивая физическую защиту подлежащих тканей и органов свинцовой пластиной, введенной под облучаемый участок кожи лабораторного животного. В качестве источника рентгеновского излучения использована рентгенотерапевтическая установка РУМ-17 при напряжении на трубке 250 кВ, анодном токе 15 мА, кожно-фокусном расстоянии 25 см, без фильтров и при мощности дозы 3,3 Гр/мин.

Результаты: Проведенные клинико-морфологические исследования показали, что рентгеновское облучение кожи в дозах 10, 15, 20, 25, 30 Гр вызывало лишь появление шелушения, гиперемии и единичных корочек, отслоение которых происходило к 34–39 сут.

Облучение депилированной кожи спины крыс в дозах 60, 90 и 180 Гр с физическим экранированием подлежащих тканей и органов свинцовой пластиной вызывает развитие одинаковых по площади глубоких лучевых ожогов III-b степени тяжести с отчетливой периодизацией фаз раневого процесса. При облучении кожи в дозах 60 и 90 Гр продолжительность латентного периода составляла 6–8 сут, периода эксудации – 4–5 сут, формирования струпа происходило за 12–14 сут. При облучении кожи в дозе 180 Гр продолжительность латентного периода сокращалась до 5–6 сут, длительность периода выраженных клинических проявлений поражения имела тенденцию к увеличению, срок формирования струпа сокращался на 2–3 сут и составлял 10–11 сут.

Продолжительность репаративного периода при облучении в дозах 60, 90 и 180 Гр была практически одинаковой. Отторжение струпа начиналось через 20–22 сут после лучевого воздействия, период заживления продолжался 44–49 сут, к 50–70 сут после облучения процесс завершился образованием рубца. Скорость репарации при всех изученных дозах радиационного воздействия не превышала 2,0–2,3 % в сутки.

Летальных исходов у животных с глубокими лучевыми ожогами, вызванными воздействием рентгеновского излучения в дозах 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90 и 180 Гр, не было.

Вывод: Моделирование стандартных по площади и глубине лучевых ожогов кожи III-b степени тяжести с отчетливой периодизацией фаз ожогового процесса в эксперименте на крысах может быть достигнуто воздействием рентгеновского излучения в дозах 60, 90 и 180 Гр с физическим экранированием подлежащих тканей и органов.

Ключевые слова: рентгеновское излучение, кожа, лучевое поражение, глубокий ожог, деструктивная фаза, репаративная фаза, морфология кожи

ABSTRACT

Purpose: Modeling of deep skin burn from X-ray irradiation in experiment on rats.

Material and methods: The model of skin burns of III-b degree were obtained with using X-ray irradiation to 10 % of body surface in white inbred rats of weight 180–200 g. For physical shielding of subcutaneous tissues and internal organs a lead plate placed under skin was used. As a source of X-ray irradiation apparatus RUM-17 at a voltage on a tube 250 kV, with anodic current 15 mA, skin-focal length of 25 cm, without filters, dose rate of 3,3 Gy/min was used.

Results: The carried out clinical and morphologic observation showed, that a X-ray irradiation of skin with doses 10, 15, 20, 25, 30 Gy caused peeling and reddening with few scabs, which fled after 34–39 days.

Irradiation of depilated skin with dose of 60, 90 and 180 Gy caused appearing of equal by the area deep skin burns with distinct division into periods of wound process. After irradiation of skin with dose of 60 and 90 Gy the duration of latent period was about 6–8 days, the period of exudation – about 4–5 days, scab formation occurred within 12–14 days. After irradiation of skin with dose of 180 Gy the duration of latent period was not longer 5–6 days, duration of the period of expressed clinical manifestations tended to increase, and scab formation was about 10–11 days.

The period of reparation after irradiation with doses 60, 90 and 180 Gy was practically identical. A scab disappearing began 20–22 days after X-ray exposure, the period of healing proceeded within 44–49 days, and by 50–70 days after an irradiation process ended with formation of a scar.

There were no animal death during the experimental study period
Conclusion: Modeling standard on the area and depth of burns of skin of III-b degree with distinct phases of injury in experiment on rats can be achieved by irradiation with X-ray radiation in doses 60, 90 and 180 Gy with physical shielding of subcutaneous tissues and internal organs with leaden plate entered under the irradiated site of a skin of a laboratory animal.

Key words: X-ray radiation, skin, radiation injury, deep burn, destructive phase, reparative phase, morphology of skin

Введение

В последние годы радиационные аварии вообще и случаи развития местных лучевых поражений, в частности, встречаются достаточно редко [1, 2]. Однако лечение этой формы радиационной патологии, особенно глубоких лучевых ожогов кожи, по-прежнему представляет собой очень сложную задачу [3–7]. Современные подходы к лечению глубоких лучевых ожогов включает консервативные (при подготовке к оперативному лечению) и хирургические методы (иссечение пораженных тканей, кожная пластика, клеточные технологии и пр.). Вместе с тем, эффективность этих методов лечения не превышает 60 % [8, 9], что обуславливает целесообразность поиска новых перспективных средств и методов лечения местных радиационных поражений.

Существенным ограничением для совершенствования лечения лучевых ожогов является отсутствие моделей, позволяющих в эксперименте на лабораторных животных осуществлять сравнительную оценку эффективности существующих и разрабатываемых для этих целей лекарственных средств. В связи с этим экспериментальное моделирование местных лучевых поражений кожи представляет особый интерес, а актуальность работ по созданию моделей для изучения патогенеза поражения и оценки эффективности средств и методов лечения лучевых ожогов не вызывает сомнений.

Для моделирования лучевых ожогов, наряду с использованием бета-излучателей в виде аппликаторов стронция-90, может использоваться рентгеновское излучение. Особенностью биологического действия рентгеновского излучения является сравнительно глубокая проникающая способность, позволяющая добиться формирования глубоких лучевых ожогов III-b степени, но при этом поражению подвергаются не только все слои кожи, но и подлежащие ткани и органы. В этой связи для защиты подлежащих тканей и органов необходима их физическая защита на время облучения кожи. Возможным подходом к решению этой задачи может явиться введение под кожу на время облучения свинцового экрана. Однако подобная защита критических тканей и органов от поражающего действия жестких рентгеновских лучей при воспроизведении лучевых ожогов на мелких лабораторных животных ранее не проводилась.

Целью настоящей работы явилась разработка в эксперименте на крысах модели глубокого лучевого ожога кожи III-b степени тяжести от воздействия рентгеновского излучения, исключающей возможность повреждения подлежащих тканей и органов.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 100 белых беспородных крысах самцах массой 180–200 г разводки питомника РАМН “Рапполово” (Ленинградская обл.), выдержанных в течение 2 нед в карантине в условиях стандартного питания. Выбор животных для исследования был обусловлен тем, что строение отдельных слоев кожи крыс и сроки клеточного обновления близки к коже человека [10]. На коже спины крысы толщина эпидермиса составляет около 28 мкм, толщина дермы – 120 мкм, полный цикл обновления клеток эпидермиса колеблется от 4–5 до 10–14 сут [11]. Исследования проведены согласно Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных и Европейской конвенции по их защите, изложенной в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС) [12].

Для моделирования глубоких лучевых ожогов кожи применяли рентгенотерапевтический аппарат РУМ-17. Номинальное постоянное напряжение на рентгеновской трубке составляло 250 кВ, номинальный анодный ток – 15 мА. Для обеспечения максимального воздействия на кожу рентгеновских лучей размеры пучка излучения трубки тубусом не ограничивали.

Для отработки модели глубокого радиационного ожога были исследованы поля излучения рентгеновской установки РУМ-17 на поверхности фантома крысы и внутри него без фильтров и ограничивающего тубуса, при высоком напряжении на трубке аппарата (250 кВ), анодном токе 15 мА и минимальном расстоянии между трубкой и телом животного. Такое расстояние, позволяющее поместить животное и защитные приспособления под аппаратом, составляло 25 см.

Измерение мощности дозы на поверхности фантома и внутри него проводили с помощью клинического дозиметра 2702 с прутковой ионизационной камерой 70108. Измерения показали, что при таких условиях облучения мощность дозы на поверхности парафинового фантома крысы составляла 3,3 Гр/мин. В центре фантома мощность дозы была ниже на 30 % и равнялась 2,4 Гр/мин. На основании этих данных можно с высокой долей вероятности предположить, что распределение поглощенной дозы будет относительно равномерным по всей толщине кожи.

Для экранирования внутренних тканей и органов при облучении кожи спины животного применяли свинцовую пластину, размеры которой (ширина 35 мм, длина 120 мм) несколько превышали размеры прорези внешнего экрана. Для этого под эфирным наркозом на предварительно депилированной спине крысы выполняли поперечный разрез кожи длиной 3 см на расстоянии 1,5 см от основания хвоста. Кожу

по оси туловища животного отслаивали на протяжении 10–12 см, затем под нее вводили и фиксировали свинцовую пластину. После облучения животного пластину из-под кожи извлекали, рану ушивали. Контрольные эксперименты с наблюдением за необлученными животными, которым под кожу спины временно (на 15 мин) имплантировали свинцовую пластину, показали, что общее состояние крыс не изменялось, раневой процесс протекал без осложнений.

Для защиты тела животных от рассеянного ионизирующего излучения применяли свинцовый экран толщиной 5 мм, обеспечивающий практически полное поглощение рентгеновского излучения. Наличие на верхней поверхности экрана прорези размером 3×10 см позволяло производить локальное облучение депилированного участка кожи спины крыс. Изменение площади облучаемой поверхности кожи достигалось применением дополнительного экрана из свинца толщиной 2 мм, накладываемого поверх прорези. При полностью открытом окне в экране площадь лучевого ожога у крыс массой 180–200 г равнялась 10 % поверхности тела. В экспериментах облучению подвергали участок кожи площадью 10 % поверхности тела, что соответствует площади не закрытых одеждой участков тела человека [13]. Поглощенные дозы рентгеновского облучения кожи составляли 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90 и 180 Гр.

Клиническую картину лучевого ожога кожи изучали на 64 животных, при этом в каждой экспериментальной группе на каждую дозу облучения было по 8 крыс. После облучения у каждого животного оценивали визуальные признаки формирования (деструктивная фаза) и заживления (репаративная фаза) местного лучевого поражения кожи [14]. В деструктивную фазу отмечали сроки появления эритемы и формирования струпа, определяли продолжительность периода экссудации. В репаративную фазу регистрировали сроки отслоения струпа и определяли продолжительность периода заживления. Для анализа динамики заживления лучевых повреждений кожи проводили измерение площади раневой поверхности и определяли скорость заживления по формуле Л.Н. Поповой [15]. Наблюдение за животными осуществляли в течение 90 сут после облучения.

Степень тяжести лучевого ожога кожи после облучения в дозах 60, 90 и 180 Гр оценивали морфологическими методами на 36 животных. В каждой экспериментальной группе на каждую дозу облучения и каждый срок исследования было по 4 крысы. Забор образцов материала осуществляли в сроки, соответствующие деструктивной и репаративной фазам лучевого поражения кожи – на 7, 14 и 21 сут, после декапитации наркотизированных крыс. Кусочки кожи фиксировали в 4 %-ом нейтральном формалине и

заливали в парафин. После рутинной обработки гистологические срезы окрашивали гематоксилином Карazzi и эозином. Материал исследовали с помощью видеосистемы Leica. Степень тяжести лучевых повреждений кожи оценивали по существующей классификации [16].

Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами. Данные в таблице представляли в виде среднего значения и стандартной погрешности (ошибки) среднего ($X \pm m_x$). Для оценки статистической значимости полученных различий использовали U-критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что после облучения кожи в дозах 10 или 15 Гр у всех животных с 7–10 сут появлялось шелушение, которое в течение последующих 7–10 сут исчезало. К 30 сут в месте облучения кожи волосяной покров у животных отсутствовал, кожа была истончена, несколько дряблая.

С увеличением дозы облучения кожи до 20 Гр у всех крыс на 7–8 сут в месте облучения кожи появлялось легкое покраснение и небольшое мелкое шелушение, а на 10 сут появлялись мелкие единичные корочки (микроочаги некроза). Восстановление кожного покрова происходило в среднем к 34 сут после лучевого воздействия.

Облучение в дозе 25 Гр вызывало гиперемия и крупное шелушение кожи, которое выявлялось на 7 сут после облучения. На 10 сут у всех животных появлялись мелкие корочки, которые к 11–13 сут сливались, образуя у 70 % животных более крупные очаги, однако сплошного струпа не было. Отслоение мелких корочек происходило в среднем к 35, крупных – к 39 сут.

Лучевое поражение при облучении кожи в дозе 30 Гр характеризовалось развитием эритемы на 7–8 сут, затем появлялось шелушение и единичные мелкие корочки. В последующие несколько дней таких очажков некроза в поле облучения кожи становилось все больше, они сливались между собой, формируя крупные коричневые, либо светло-коричневые корочки. При этом сплошного струпа не формировалось, хотя его поверхность занимала от 1/3 до 2/3 площади облученной кожи. Отслоение корочек по срокам было длительным и составляло 50–60 сут при скорости заживления 2,3 % в сут.

Развитие лучевого поражения на всей облученной поверхности кожи вызывалось воздействием рентгеновского излучения начиная от дозы 60 Гр и выше. У крыс, облученных в дозах 60 или 90 Гр, продолжительность латентного периода составляла 6–7 сут, затем развивался отек и эритема. Период экссудации

характеризовался появлением сухого шелушения с последующим формированием отдельных точечных очагов серозно-геморрагического отделяемого, образующего при высыхании корочки коричневого цвета. В течение последующих 4–5 сут количество таких очагов увеличивалось, они сливались между собой, и к 12–14 сут вся поверхность поражения покрывалась единым струпом. В целом продолжительность периода выраженных проявлений поражения так же, как и латентного, составляла 6–8 сут.

При облучении кожи в дозе 180 Гр продолжительность латентного периода сокращалась с 6–8 сут до 4–5 сут, после чего появлялась эритема, а затем и сухое шелушение. По сравнению с дозами облучения 60 и 90 Гр длительность периода выраженных проявлений поражения имела тенденцию к увеличению. Период экссудации продолжался 6,4 сут и характеризовался появлением единичных очагов некроза, которые в последующем сливались между собой и формировали массивный струп панцирной плотности темно-коричневого цвета. При этом срок формирования струпа сокращался на 2–3 сут и составлял 10–11 сут.

Репаративный период при дозах облучения кожи 60, 90 и 180 Гр по продолжительности был практически одинаковым. Первые признаки регенерации отмечались в виде зоны краевой эпителизации, наиболее выраженной по продольной границе струпа. Отторжение струпа начиналось через 20–22 сут после лучевого воздействия. Отслоившиеся корочки обнажали влажную раневую поверхность с некротическими массами и гнойным отделяемым. Первичное отторжение струпа завершалось вторичным оструплением. С каждой сменой корок зона эпителизации увеличивалась. Дно ожоговой раны покрывалось грануляциями. Происходило новообразование соединительной ткани. Период заживления во всех этих группах продолжался 44–49 сут. К 50–70 сут после облучения процесс завершался образованием рубца. Скорость репарации не превышала 2,0–2,3 % в сутки. Летальных исходов у животных с рентгеновскими ожогами при всех изученных дозах облучения на

протяжении всего периода наблюдения (90 сут после облучения) не было.

Основные данные, характеризующие реакцию кожи крыс на действие рентгеновского излучения в дозах 60, 90 и 180 Гр, представлены в таблице.

Морфологические исследования позволили установить, что облучение кожи рентгеновским излучением в дозах 60, 90 и 180 Гр вызывало деструкцию всех слоев кожи с повреждением эпидермиса, камбиальных элементов эпителия волосяных фолликулов, фибробластов собственно дермы, а также нервных и сосудистых структур.

У крыс, перенесших рентгеновское воздействие в дозе 60 Гр, на 7 сут после облучения отмечали развитие деструктивных процессов в эпителиальных структурах кожи, которые, однако, не сопровождались появлением очажков микронекрозов в эпидермисе. Немногочисленные клетки базального слоя эпидермиса при выраженном полиморфизме теряли упорядоченное расположение и связь с базальной мембраной. На всем участке поражения не были выявлены клетки в состоянии митотического деления. Одновременно отмечали изменения строения придатков кожи. Сальные железы в зоне поражения не определялись. Корни волос заметно укорачивались и располагались в верхней трети дермы, по составу соответствовали клеткам наружного волосяного влагалища. Герминативная зона фолликула не просматривалась. Из изменений в других структурах дермы были заметны набухание коллагеновых волокон поверхностной зоны сетчатого слоя, пикноз ядер фиброцитов на фоне спазма кровеносных сосудов всех звеньев. При увеличении дозы облучения до 90 Гр на 7 сут наблюдения отмечалась картина развития ожога, частично сходная с картиной ожога при 60 Гр, но более выраженная. При облучении в дозе 180 Гр наряду с этим прослеживали увеличение степени отечных проявлений в глубоких слоях дермы и появление мелких участков нарушения целостности эпидермальной выстилки с лейкоцитарной инфильтрацией в ней.

Начиная с 14 сут, констатировали утяжеление процесса (см. рис.). При воздействии в дозе 60 Гр

Таблица

Влияние рентгеновского облучения в различных дозах на динамику местного лучевого поражения кожи у крыс ($\bar{X} \pm m_x$, $n = 8$ в каждой группе)

Доза облучения, Гр	Критерии радиационного поражения кожи					
	Деструктивные процессы			Репаративные процессы		
	Латентный период эритемы, сут	Период экссудации, сут	Срок формирования струпа, сут	Срок отслоения струпа, сут	Период заживления, сут	Скорость заживления, %×сут ⁻¹
60	7,3 ± 0,3	6,1 ± 0,2	13,2 ± 0,5	60,5 ± 2,8	47,1 ± 3,0	2,2 ± 0,2
90	7,3 ± 0,2	5,7 ± 0,6	13,0 ± 0,6	61,7 ± 2,3	48,7 ± 2,1	2,1 ± 0,1
180	4,4 ± 0,6	6,4 ± 0,1	11,0 ± 0,9	60,7 ± 2,4	49,7 ± 2,1	2,0 ± 0,1

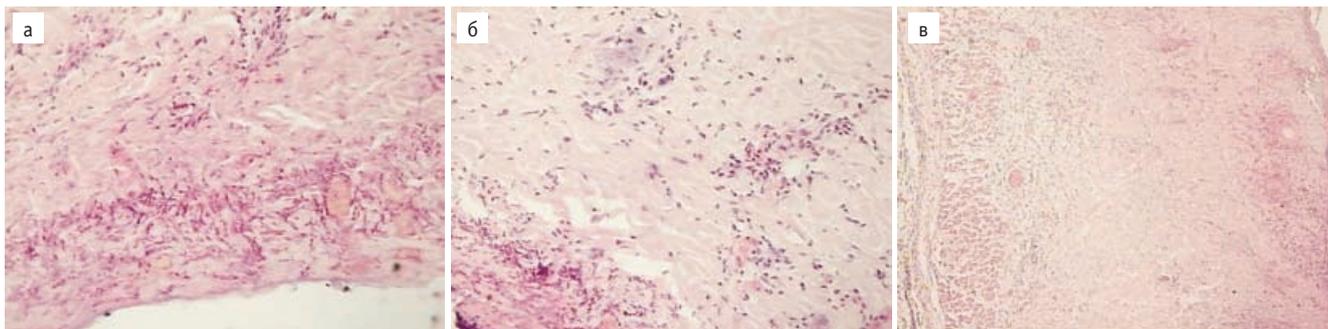


Рис. Морфологические изменения поверхностного участка кожи крыс на 14 сутки после рентгеновского облучения в дозах 60, 90 и 180 Гр. Окраска гематоксилином Карацци и эозином.

- а) Облучение в дозе 60 Гр. Сухая корочка струпа, в которой замурованы расширенные профили сосудов. Аутолиз ядер фиброцитов и набухание коллагеновых волокон прилежащих слоев дермы. Повышенная полиморфноядерная инфильтрация в зоне сосудов на месте разрушенных фолликулярных структур. Увел.×200.
- б) Облучение в дозе 90 Гр. Некротические массы в верхней трети дермы, остатки волосяных фолликулов, в которых определяются дистрофически измененные эпителиальные клетки. Расширенные профили сосудов, малодифференцированный инфильтрат вдоль сосудов сосочка. Увел.×200.
- в) Облучение в дозе 180 Гр. Обширная зона некроза и паранекроза. Отек коллагеновых волокон, дистрофические и отечные изменения мышечной ткани, застойное полнокровие сосудов венозной сети. Инфильтрация малодифференцированными клеточными элементами. Увел.×100

зона некротических изменений на большем протяжении раны достигала трети толщины дермального пласта. У отдельных животных поражение кожи носило неравномерный характер — зоны глубокого некроза чередовались с участками, на которых к данному сроку исследования сохранялся деструктивный эпидермальный слой. При воздействии в дозах 90 и 180 Гр эпидермальные структуры по всей поверхности раны подвергались распаду. Рана была покрыта некротической корочкой заметной толщины, что сближало картины, описанные при поражении в дозе 90 и 180 Гр. Различия между дозами облучения заключались в глубине развития некроза: выраженный лейкоцитарный вал, ограничивающий зону некроза, располагался в средних слоях дермы при дозе 90 Гр и занимал почти 2/3 дермы при дозе 180 Гр. Кроме того, при облучении в дозе 90 Гр на данный срок исследования продолжали проследиваться остатки волосяных влагалищ с небольшим количеством клеток волосяной сумки, а при дозе 180 Гр определялись только лейкоцитарные дериваты на месте бывшего расположения придатков кожи. При облучении в дозе 90 Гр в нижних слоях дермы и в зоне расположения мышечных волокон наблюдали заметный отек интерстиция и эндомизия, чего не наблюдали при облучении в дозе 60 Гр. При воздействии в дозе 180 Гр степень отека и поражения мышечных волокон заметно усиливались. Краевое разрастание эпидермиса не отличалось от описанного для минимальной дозы воздействия.

Через 21 сут после облучения в дозе 60 Гр вся раневая поверхность была покрыта сухими некро-

тическими корочками, в толще некротических масс встречались многочисленные колонии микробов. Непосредственно под зоной некроза в заметном количестве прослеживались сосудистые сплетения, места контакта которых с зоной некроза были повреждены. В этих областях преимущественно определялись полиморфноядерные лейкоциты и их дериваты, пикноморфные фиброциты в сети слабоокрашивающихся коллагеновых волокон, мелкие круглоклеточные элементы. Вся толщина дермы была богата свободными клеточными формами. Эпителизация поверхности раны проходила за счет разрастания краевого эпителия под некротические массы. По краям раны в волосяных луковицах отмечали выраженные пролиферативные процессы, приводящие к образованию мощных эпителиальных выростов в глубине дермы, которые по достижении поверхности могли стать источником эпителизации раневого дефекта. При облучении в дозе 90 Гр под зоной некроза появлялась узкая полоска соединительной ткани сетчатого слоя, заметно обедненная клеточными элементами, которой при облучении в дозе 60 Гр не выявлялось. Между поверхностными плотными участками некротических масс наблюдали участки расплавления ткани, что отражало начало процесса слушивания корочек. Придатки кожи не прослеживались. Специфика развития раневого процесса при дозе 180 Гр заключалась в наличии более выраженного отека, который распространялся от зоны некроза до глубоких фасциальных прослоек и сопровождался снижением клеточности инфильтрата, особенно в центральных зонах раны. Эпителизация раны протекала за счет краевого

разрастания эпидермиса. Нарастание эпидермального клина сопровождалось явлениями гиперплазии краевых участков пласта и практически не отличалось от описанного для более низких доз (60 и 90 Гр) воздействия.

Описанные морфологические изменения при облучении кожи рентгеновским излучением в дозах 60, 90 и 180 Гр соответствовали III-b степени поражения, при этом нижняя граница зоны некроза не выходила за рамки сетчатого слоя, располагаясь в верхней трети при дозе облучения 60 Гр, в средних участках — при дозе 90 Гр и нижней трети слоя — при дозе 180 Гр. Потеря генеративных зон придатков кожи при всех исследованных дозах облучения стимулировала возмещение кожного ущерба исключительно за счет краевого разрастания эпидермиса, который нарастал на одинаковую по составу соединительную ткань. Вероятно, именно по этим причинам время заживления раны, определяемое визуальными методами, оказалось примерно одинаковым у всех крыс, подвергавшихся радиационному воздействию в исследованном диапазоне доз.

Проведенные исследования выявили несомненные преимущества моделирования на белых крысах глубоких лучевых ожогов кожи от рентгеновского излучения с физической защитой подлежащих тканей и органов по сравнению с другими моделями [14, 17, 18]. Свинцовая пластина защищает подлежащие ткани и органы от повреждающего действия рентгеновского излучения, не оказывая при этом негативного влияния на течение раневого процесса в области линейного разреза для временной ее имплантации. Отсутствие фильтров при облучении кожи обеспечивает максимальное воздействие на кожу излучения, включая длинноволновое. С учетом жесткости излучения ($U = 250$ кВ), его доза практически равномерно поглощается всеми слоями кожи, что подтверждается данными дозиметрических исследований. Площадь поражения кожи в пределах 10 % поверхности кожи можно регулировать наложением дополнительного свинцового экрана толщиной 2 мм на окно в экране толщиной 5 мм.

Разработанная экспериментальная модель лучевого поражения кожи III-b степени от рентгеновского излучения в условиях защиты подлежащих тканей может использоваться с целью экспериментальной оценки противолучевых и ранозаживляющих средств, предназначенных для профилактики и лечения глубоких радиационных поражений кожи.

Выводы

Моделирование стандартных по площади и глубине лучевых ожогов кожи III-b степени тяжести с отчетливой периодизацией фаз ожогового процесса

в эксперименте на крысах может быть достигнуто воздействием рентгеновского излучения в дозах 60, 90 и 180 Гр с физическим экранированием подлежащих тканей и органов свинцовой пластиной, введенной под облучаемый участок кожи лабораторного животного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Под ред. Л.А. Ильина, в 4-х томах. Том II. Радиационные поражения человека. — М.: ИздАТ, 2001, 432 с.
2. Котенко К.В., Бушманов А.Ю. Радиационные аварии третьего тысячелетия в России (2000–2007 годов) с развитием острых лучевых поражений. // Вестн. Рос. воен.-мед. академии, 2008, № 3 (23), Прил. 1, С. 39–43.
3. Barabanova A.J. Local radiation injury. // In “Medical Management of Radiation Accidents”. Eds. by I.A. Gusev, A.K. Guskova, F.A. Jr. Mettler, 2nd ed. — Boca Raton, FL: CRC Press, 2001, P. 223–240.
4. Барабанова А.В. Местные лучевые поражения кожи. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, 55, № 5, С. 79–84.
5. Окладникова Н.Д., Еманова Е.А., Гуськова А.К. и соавт. Последствия и исходы профессиональных лучевых ожогов. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2003, 48, № 2, С. 35–41.
6. Аветисов Г.М., Барабанова А.В., Грачев М.И. и соавт. Местные лучевые поражения у населения: диагностика и лечение. Пособие для врачей. — М.: ВЦМК «Защита», 2001, 59 с.
7. Галстян И.А., Надежина Н.М. Местные лучевые поражения как осложнения медицинского облучения. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, 57, № 5, С. 31–36.
8. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений. // Лечащий врач, 2003, № 5, С. 78–79.
9. Пасов В.В., Терехов О.В., Постнов Ю.Г. и соавт. Новые подходы в консервативном лечении поздних лучевых повреждений мягких тканей. // Радиация и риск, 2010, 19, № 2, С. 58–64.
10. Ковешенко Ю.Н. Кожа человека. Том 1. — М.: Медицина, 2006, 360 с.
11. Шаповалов Д.А., Голуб А.П. Особенности строения кожи крыс в норме и при действии пирогенала. // Морфология, 2008, 2, № 2, С. 71–74.
12. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. Rus-LASA «НП Объединение специалистов по работе с лабораторными животными»; рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы. — СПб, 2012, 48 с.

13. *Осанов Д.П., Шакс А.И.* Уровни облучения поверхностных тканей у персонала при работах по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. // *Вестн. Акад. мед. наук*, 1992, № 2, С. 26–30.
14. *Африканова Л.А.* Острая лучевая травма кожи. — М.: Медицина, 1975, 193 с.
15. Раны и раневая инфекция. Под ред. *М.И. Кузина, Б.М. Костюченко*. — М.: Медицина, 1990, 592 с.
16. Диагностика и лечение ожогов в лечебных учреждениях Вооруженных Сил: Метод. рекомендации. — М.: Воениздат, 1992, 5 с.
17. *Kumar S., Kolozsvary A., Kohl R. et al.* Radiation-induced skin injury in the animal model of scleroderma: implications for post-radiotherapy fibrosis. // *Rad. Oncol.*, 2008, **3**, P. 40–46.
18. *Palmer J.L., Deburghraeve C.R., Bird M.D. et al.* Development of a combined radiation and burn injury model. // *J. Burn Care Res.*, 2011, **32**, No. 2, P. 317–323.

Поступила: 19.08.2013

Принята к публикации: 19.03.2014

**А.А. Иванов, Г.А. Шальнова, В.Н. Мальцев, А.М. Уланова,
Н.М. Ставракова, Т.М. Булынина, В.Г. Скачкова**

БАКТЕРИУРИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

**A.A. Ivanov, G.A. Shal'nova, V.N. Mal'tsev, A.M. Ulanova, N.M. Stavrakova,
T.M. Bulinina, V.G. Scachcova**

Bacteriuria in Experimental Radiation Disease

РЕФЕРАТ

Цель: Расширение методических возможностей экспериментального изучения инфекционных осложнений острой лучевой болезни на модели бактериурии у облученных мышей.

Материал и методы: Для изучения бактериурии использовали предлагаемой авторами метод бумажных дисков (диаметром 5 мм). Объект изучения – мыши (СВА×С57В1)F₁, подвергавшиеся воздействию γ -излучения в дозах 5,0 Гр (ЛД_{10/30}), 6,5 Гр (ЛД_{50–80/30}), 7,0 Гр (ЛД_{90/30}) и 10,0 Гр (ЛД_{100/8}), на аппарате «Рокус» (мощность дозы 1,0 Гр/мин).

Результаты: Бактериурия начинает проявляться в латентный период острой лучевой болезни, достигает максимальной выраженности в её разгар и нормализуется в восстановительный период. Её выраженность усиливается прямо пропорционально тяжести лучевого поражения.

Вывод: Метод бумажных дисков можно применять для изучения бактериурии у облученных мышей в качестве теста, характеризующего динамику инфекционных осложнений. Он прост в исполнении, экономичен и информативен.

Ключевые слова: острая лучевая болезнь, бумажные диски, среда Эндо, γ -излучение, моча, энтеробактерии, энтерококки

ABSTRACT

Purpose: The investigation of urine microflora of irradiated mice using paper disks.

Material and methods: The method of paper discs was used for study of bacteriuria in mice (CBA × C57Bl)F₁ after total body γ -irradiation at 5.0 (LD_{10/30}), 6.5 (LD_{50–80/30}), 7.0 (LD_{90/30}) and 10.0 Gy (LD_{100/8}). The paper disks being impregnated with one drop of urine, were placed on the Endo media surface and incubated in thermostat (37 °C) during 24 hours.

Results: It was shown that bacteriuria appeared in latent period with maximum in the period of main manifestations of acute radiation disease and disappeared at period of recovery. Its expression was proportional to the grade of acute radiation disease.

Conclusion: The method of paper disks can be used in experimental practice for study of infectious complication of radiation disease in mice.

Key words: acute radiation disease, paper discs, Endo media, γ -radiation, urina, enterobacter, enterococcus

Введение

Литературные данные свидетельствуют о развитии инфекционных осложнений, вызываемых представителями собственной микрофлоры у облученных организмов (аутоинфекция, эндогенная инфекция). Это было показано в первых работах по изучению аутоинфекции у облученных организмов [1–4] и подтверждено в последующих исследованиях [5–8]. Аутоинфекция начинает формироваться в латентный период, достигает максимальной выраженности в разгар и нивелируется в восстановительный период острой лучевой болезни (ОЛБ) [3]. При возрастании ее тяжести усиливается интенсивность эндогенной инфекции [8, 9]. Возбудителями эндогенной инфекции являются представители нормальной микрофлоры организма: энтеробактерии, стафилококки, стрептококки, дифтероиды, грибы [3, 6, 8].

Исследования были сконцентрированы на изучении микрофлоры кишечника, кожи, дыхательных путей и внутренних органов, тогда как микрофлора

мочи оказалась вне поля зрения экспериментаторов. Следует отметить, что выделение возбудителей происходит через мочевыводящие пути и развитие бактериурии имеет большое значение в патогенезе острой лучевой болезни. Из мочи людей, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС, выделены кишечные и синегнойные палочки, протей, нейсерии, клебсиеллы [10]. В доступной литературе мы не встретили экспериментальных данных о развитии бактериурии у мелких лабораторных животных (мыши), что можно объяснить трудностью взятия проб при проведении посевов мочи.

Для выявления микробов в моче применяют различные лабораторные методики, в том числе бактериологические, микроскопические, химические, иммунологические [11, 12]. Они предназначены для обследования людей, требуют взятия большого количества мочи и неприменимы для работы с мелкими лабораторными животными. В предыдущих опытах нами использованы бумажные диски для изучения микрофлоры ротовой полости у крыс и собак [13].

Целью работы явилось расширение методических возможностей экспериментального изучения инфекционных осложнений острой лучевой болезни на модели бактериурии у облученных мышей путем применения метода бумажных дисков.

Материалы и методы

Бумажные диски диаметром 5 мм из фильтровальной бумаги получали при помощи канцелярского дырокола. Их стерилизовали в сухожаровой печи при 160° С в течение 1,5 ч. Для получения пробы мочи у мышей диски фиксировали прокаленным и остуженным пинцетом, пропитывали второй каплей выделяемой мышами мочи прямо у наружного отверстия мочеиспускательного канала. Мыши непроизвольно выделяют мочу после того, как попадают в руки исследователя. Пропитанные мочой диски помещали на поверхность твердой питательной среды Эндо в чашке Петри. На одной чашке диаметром 9 см можно разместить 20 и более дисков. Чашки Петри с посевами выдерживали в термостате при 37° С. Через одни сутки учитывали рост микробов. Идентификацию выросших культур микробов проводили по характеру их роста на питательной среде, биохимической активности и микроскопии мазков после окраски по Граму [14]. Использовано 375 мышей (СВА×С57В1)F₁, самцов, массой около 20 г, из питомника «Столбовая». Мышей подвергали тотальному одностороннему воздействию γ -лучей на установке Рокус-М в дозах 5,0 Гр (ЛД_{20/30}), 6,5 Гр (ЛД_{80/30}), 7,0 Гр (ЛД_{95/30}), и 10,0 Гр (ЛД_{100/8}) при мощности дозы 1 Гр/мин, что приводило к развитию у них кишечной (10,0 Гр) или костномозговой (5,0; 6,5; 7,0 Гр) формы ОЛБ. Контрольные наблюдения выполнены на интактных мышах (биоконтроль).

Мышей обследовали в различные сроки после воздействия излучения, интактных – одновременно с облученными. Опыты проводили с учетом «Правил проведения опытов с использованием экспериментальных животных. Приложение Е» (приказ МЗ СССР от 12.08. 1977 г. № 755).

Результаты полученных наблюдений обработаны при помощи стандартных методов вариационной статистики [15].

Результаты

В группе биоконтроля в процессе 30-дневного наблюдения погибло 5 мышей из 65 (7,7 %). Из 65 посевов отмечено 17 положительных проб (26,1 %), что может быть обусловлено наличием спонтанной инфекции у мышей. Границы доверительного интервала $37 \div 15$. Кроме того, выделение микробов из мочи интактных мышей можно объяснить контаминацией

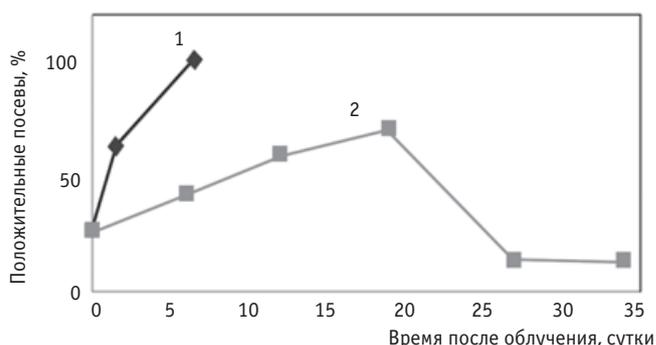


Рис. 1. Выраженность бактериурии у мышей в различные сроки после воздействия излучения в дозах 10,0 Гр (линия 1) и 6,5 – 7,0 Гр (линия 2). По оси абсцисс: время после воздействия излучения, сут. По оси ординат: % положительных посевов из суммы всех обследований в указанные сроки

проб при прохождении через наружные мочевыводящие пути [12].

Радиационное воздействие в дозе 10,0 Гр привело к гибели всех 80-ти мышей в течение 8-и суток после облучения. При обследовании на 1-е и 2-е сутки после облучения (рис. 1) из 160 анализов положительными оказались 101 ($63,1 \pm 3,8$ %). При обследовании животных на 6-е и 7-е сутки ОЛБ (перед гибелью) все 38 оказались с ростом инфицирования. Суммарный эффект облучения в дозе 10,0 Гр (из 198 проб 139 с ростом, 70 %) по сравнению с группой биологического контроля статистически значим, $\chi^2 = 11,0$; $p < 0,001$.

Радиационному воздействию в дозе 7,0 Гр были подвергнуты 30 мышей, из которых в течение 30 дней погибло 26 (86,6 %). На 6-е сутки ОЛБ из 30 взятых проб положительными оказались 15 (50,0 %) на 12-е сутки – из 19 – 11 (57,8 %), на 19-е сутки – из 4 – 4 (100,0 %). В среднем на 6-е – 19-е сутки отмечен рост микробов в 70 %. Между сравниваемыми группами интактных и облученных мышей эффект статистически значим, $\chi^2 = 10,0$; $p < 0,002$.

Радиационному воздействию в дозе 6,5 Гр были подвергнуты 30 мышей, из которых в течение 30 суток погибло 22 (73,3 %). На 6-е сутки ОЛБ из 30 взятых проб отмечено 15 положительных (50,0 %), на 12-е сутки – из 26 – 20 (76,9 %), на 19-е сутки – из 13 – 8 (61,5 %). В среднем на 6-е – 19-е сутки отмечен рост микробов в 62,8 %. По сравнению с результатами от интактных животных эффект статистически значим, $\chi^2 = 16,2$; $p < 0,001$. На 27-е сутки из 11 взятых проб выявлено 2 с ростом микробов (18,2 %). На 34-е сутки ОЛБ у 12 выживших мышей обнаружена только одна проба с ростом микробов на диске (8,3 %).

В связи с близостью биологического эффекта при использовании излучения в дозах 7,0 и 6,5 Гр данные двух опытов были объединены (рис./линия 2). На 6-е сутки ОЛБ из 120 взятых проб положитель-

ными были 50 (41,7 %) на 12-е сутки – из 70 – 41 (58,5 %), на 19-е сутки – из 17 – 12 (70,6 %) (рис. 1) Всего в разгар ОЛБ (6-е, 12-е, 19-е сутки) из 207 проб рост микробов имел место в 113 случаях (54,5 %). На 27-е сутки из 15 проб 2 оказались с ростом (13,3 %). На 34-е сутки ОЛБ у 8 выживших мышей отмечена только одна проба с ростом (12,5 %).

В другом опыте радиационному воздействию в дозе 6,5 Гр было подвергнуто 60 мышей различных партий (по 20 мышей в группе). Гибель животных и выраженность бактериурии по группам различалась. В разгар ОЛБ в первой группе из 36 проб зафиксировано 18 положительных посевов (50 % при смертности 55,0 %), во второй из 27 – 17 (62,9 % при смертности 75 %), в третьей из 20 – 15 (75 % при смертности 100 %). Между показателями 1-й и 3-й групп отмечена статистически значимая разница, $\chi^2 = 9,2$; $p = 0,002$ по показателю смертности и $\chi^2 = 9,8$; $p = 0,002$ – по выраженности бактериурии.

После воздействия излучения в дозе 5,0 Гр за 30 суток наблюдения из 30 мышей пало 4 (13,3 %). На 6–7-е сутки после облучения у этих мышей из 58 взятых проб положительными были 18 (31,0 %).

Предложенный метод изучения микрофлоры мочи позволяет не только оценить интенсивность бактериурии, но и определить вид микробов при изолированном росте колоний. В отдельном эксперименте в группе биоконтроля из 49 посевов кишечные палочки высевались в виде отдельных колоний в двух случаях (4,15 %), протей – в одном случае (2,0 %), а энтерококки не определялись.

В опытах на мышях, подвергавшихся воздействию излучению в дозе 6,5 Гр, из 116 проб, взятых на 6-е, 12-е и 19-е сутки ОЛБ, кишечные палочки выделены в 18 случаях (15,5 %), протей – в 33 случаях (28,4 %), энтерококки – в одном случае (0,9 %). Разница между показателями от интактных и облученных животных статистически значима или близка к этому уровню: χ^2 для кишечных палочек равен 2,5; $p = 0,1$; для протей – 9,3; $p = 0,002$, для энтерококков – 5,8; $p = 0,015$. Эти материалы хорошо соответствуют литературным сведениям по изучению эндогенной инфекции при ОЛБ в эксперименте [1–6] и с данными выделения уринокультур у больных, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС [9, 10].

Обсуждение

Можно отметить, что увеличение случаев бактериурии имеет место на 6-е сутки после воздействия излучения в летальной дозе, достигает максимальной выраженности на 12-е, 19-е сутки в период разгара ОЛБ, а в восстановительный период ОЛБ (27-е, 34-е сутки) бактериурия снижается. Чем выше доза излучения и ее биологический эффект, тем быстрее и

интенсивнее развитие бактериурии. По мере увеличения дозы излучения и смертности мышей возрастает частота положительных проб с ростом микробов.

Зависимость между нелогарифмированными показателями смертности и выделения микробов из мочи может быть графически представлена в виде прямой линии (рис. 2). Исходя из выявленной зависимости, можно сделать заключение, что бактериурия начинает усиливаться на уровне минимальных летальных доз, и ее интенсивность резко возрастает при дальнейшем увеличении радиобиологического эффекта. Полученные нами данные согласуются с основными закономерностями формирования эндогенной инфекции в облученном организме [3, 6, 8–10] и общерадиобиологическими закономерностями [16].

Изучение бактериурии у мелких лабораторных животных (мышей) в радиационных исследованиях стало возможным благодаря применению метода бумажных дисков. Используемый в клинике метод посева мочи бактериальной петлей по методу Гоулда [11, 12] не применим в опытах на грызунах. Предлагаемый метод бумажных дисков является экономичным. На поверхности питательной среды можно разместить более двадцати дисков, пропитанных мочой.

Применение метода бумажных дисков в динамике для прижизненного изучения бактериурии существенно расширяет методические возможности проведения радиобиологических, токсикологических и фармакологических экспериментов на мелких лабораторных животных (мышях, а, возможно, и на крысах, морских свинках и др.). При его использовании можно оценить тяжесть течения и эффективность лечебно-профилактических мероприятий при ОЛБ. В доступной нам литературе мы не встретили ни опи-

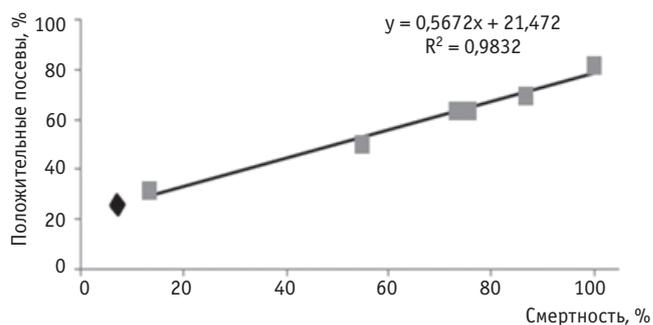


Рис. 2. Зависимость между смертностью мышей в группах и бактериурией в разгар костномозговой формы острой лучевой болезни. По оси абсцисс: смертность мышей в группах за 30 сут, %. По оси ординат: % положительных посевов из мочи облученных мышей в разгар ОЛБ ■ – экспериментальные данные по облученным животным ◆ – данные биоконтроля

сания подобного метода изучения бактериурии у мелких лабораторных животных, ни данных по бактериурии при экспериментальной ОЛБ.

Выводы

1. Предложенный нами метод бумажных дисков для определения микрофлоры мочи прост в исполнении, экономичен и демонстративен. Его можно использовать в опытах на мелких лабораторных животных (мышях), у которых неприменимы другие бактериологические методы исследований мочи.

2. Развитие бактериурии в облученном организме полностью согласуется с динамикой развития острой лучевой болезни и ее тяжестью.

3. Метод бумажных дисков позволил определить у облученных мышей некоторых возбудителей бактериурии – энтеробактерий и энтерококков.

Авторы выражают благодарность Виктору Николаевичу Гаевскому – сотруднику Объединенного института ядерных исследований (г. Дубна), осуществлявшему облучение животных и дозиметрическое сопровождение опытов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клемпарская Н.Н., Алексеева О.Г., Петров Р.В., Сосова В.Ф. Вопросы инфекции, иммунитета и аллергии при острой лучевой болезни. – М.: Медгиз, 1958, 201 с.
2. Троицкий В.Л., Туманян М.А. Влияние ионизирующих излучений на иммунитет. – М.: Медгиз, 1958, 199 с.
3. Петров Р.В. Иммунология острого лучевого поражения. – М.: Атомиздат, 1962, 267 с.
4. Клемпарская Н.Н., Шальнова Г.А. Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма. – М.: Медицина, 1966, 207 с.
5. Шубик В.М. Ионизирующие излучения и иммунитет. – М.: Атомиздат, 1977, 150 с.
6. Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. Дисбактериозы кишечника. – М.: Медицина, 1984, 144 с.
7. Иванов А.А., Мальцев В.Н. Иммунная система. // В кн.: «Радиационная медицина», Т. 1. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ, 2004, С. 327–352.
8. Мальцев В.Н. Количественные закономерности радиационной иммунологии. – М.: Энергоатомиздат, 1978, 78 с.
9. Иванов А.А., Баранов А.Е., Шальнова Г.А. и соавт. Инфекционные процессы у больных острой лучевой болезнью, принципы и эффективность их профилактики и лечения. // Медицина труда и пром. экология, 2005, № 3, С. 1–7.
10. Иванов А.А., Баранов А.Е., Шальнова Г.А. и соавт. Инфекционные осложнения у больных острой лучевой болезнью, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. // Медицина экстрем. ситуаций, 2006, № 3 (17), С. 5–10.
11. Меньшиков В.В. Клиническая и лабораторная аналитика. – М.: Медицина, 2003, Т. 4, С. 280–283.
12. Руководство по урологии. Т.1. Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1998, С. 81–98.
13. Шальнова Г.А. Метод определения количественного и качественного состава микрофлоры верхних дыхательных путей. // Лаб. дело, 1962, № 12, С. 24–26.
14. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Под ред. М.Ю. Биргер. – М.: Медицина, 1982, 459 с.
15. Лакин Т.Ф. Биометрия. – М.: Издательство «Высшая школа», 2008, 481 с.
16. Даренская Н.Г. Общие количественные закономерности действия ионизирующего излучения на организм. // В кн.: «Теоретические основы радиационной медицины». Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ, 2004, Т.1, 992 с.

Поступила: 16.10.2013

Принята к публикации: 19.03.2014

В.Ф. Степаненко¹, М. Хоши²

АВАРИЯ НА АЭС ФУКУСИМА-1: ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА ПРИ АВАРИЙНЫХ РАБОТАХ И НАСЕЛЕНИЯ. ОБЗОР ДАННЫХ ЯПОНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

V.F. Stepanenko¹, M. Hoshi²

Fukushima-1 NPP Accident: Doses of Irradiation of Emergency Workers and Population. Overview of the Japanese Data

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Дозы облучения персонала, участвовавшего в аварийных работах
Дозы облучения щитовидной железы у населения
Дозы внутреннего облучения всего тела у населения
Оценки доз внутреннего облучения населения с учетом задержки прекращения употребления загрязненных продуктов питания
Дозы внешнего облучения всего тела у населения
Методы ретроспективной дозиметрии: необходимость использования после аварии на АЭС Фукусима-1
Список литературы

Ключевые слова: радиационная авария, Фукусима-1, дозы облучения

CONTENT

Introduction
Radiation doses of emergency workers
Radiation doses of thyroid gland of population
Internal whole body doses of population
Estimation of internal exposure of population and delays with the cancellation of contaminated food consumption
External whole body doses of population
Methods of retrospective dosimetry: necessity of use after the Fukushima-1 accident
List of references

Key words: radiation accident, Fukushima-1, radiation doses

Введение

Авария на АЭС Фукусима-1 вызвала широкий резонанс во всем мире как среди специалистов, так и в средствах массовой информации. Работы японских специалистов с оценками уровней облучения населения начали появляться в печати начиная с июня 2011 г.

Настоящий обзор данных литературы на эту тему сознательно сконцентрирован на имеющихся данных о дозах облучения населения, представленных японскими авторами, так как информация, полученная «из первых рук», представляет наибольший интерес. Рассмотрены также данные о дозах облучения персонала, участвовавшего в аварийных работах. Приведены ссылки на опыт разработки методов ретроспективной дозиметрии после аварии на Чернобыльской АЭС, которые могут представить интерес для возможного применения в ситуации с аварией на Фукусиме-1.

Дозы облучения персонала, участвовавшего в аварийных работах

Радиационный мониторинг персонала АЭС и работников, привлеченных к ликвидации послед-

ствий аварии, был начат сразу же после аварии [1]. В ранний период, начиная с марта по август 2011 г., на площадке АЭС ежемесячно работали от 3745 до 1120 человек. По информации владельца АЭС (Токийской электроэнергетической компании – ТЕРСО) [2], эффективные дозы свыше установленного разрешенного предела облучения 250 мЗв [1] были установлены лишь у шести лиц из персонала, участвовавшего в аварийных работах в этот период («аварийный персонал» – АП) – см. рис. 1.

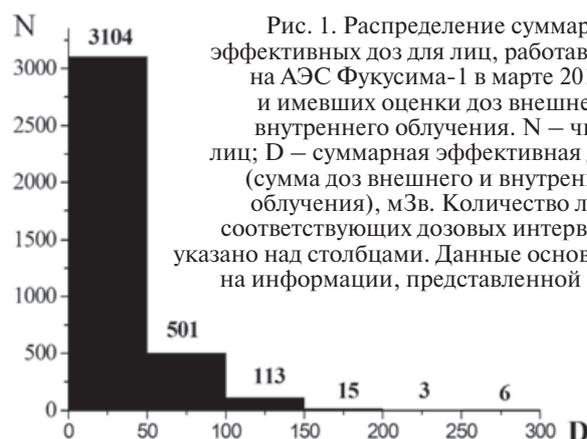


Рис. 1. Распределение суммарных эффективных доз для лиц, работавших на АЭС Фукусима-1 в марте 2011 г., и имевших оценки доз внешнего и внутреннего облучения. N – число лиц; D – суммарная эффективная доза (сумма доз внешнего и внутреннего облучения), мЗв. Количество лиц в соответствующих дозовых интервалах указано над столбцами. Данные основаны на информации, представленной в [2]

Примечание:

В данной статье величины доз облучения щитовидной железы указаны в Зв (Sv) или мЗв (mSv) в соответствии с тем, как это приведено в цитируемых публикациях японских авторов. Однако, в соответствии с принятыми в России терминами и определениями, «В единицах СИ поглощённая доза измеряется в джоулях, делённых на килограмм (Дж/кг) и имеет специальное название – грей (Гр)».

¹ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, Обнинск, Россия. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
² Хиросимский университет, Хиросима, Япония

¹ Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
² Hiroshima University, Hiroshima, Japan

В начальный период максимальная суммарная эффективная доза (доза внешнего и внутреннего облучения) была равна 672 мЗв у одного человека. В августе 2011 г. эффективная доза для всего АП была менее 20 мЗв. Средняя доза была равна 29 мЗв для тех, кто работал в марте 2011 г., и уменьшилась до 1,5 мЗв для работавших в августе этого же года. Необходимо отметить, что из шести работников с эффективными дозами свыше 250 мЗв у пяти человек дозы, обусловленные только внутренним облучением (ожидаемые эффективные дозы – committed effective doses), находились в пределах от 250 мЗв до 590 мЗв, а у одного человека доза внутреннего облучения была оценена в пределах от 200 мЗв до 250 мЗв. Неопределенности дозовых оценок не приведены.

Данные о дозах облучения щитовидной железы у АП не были представлены ТЕРСО [2]. Между тем, в апреле–начале августа 2011 г., в результате гамма-спектрометрических измерений с применением спектрометров излучения человека (СИЧ), у нескольких лиц из ограниченной группы АП было установлено наличие ^{131}I в щитовидной железе (ЩЖ) [3–5]. Предварительная оценка доз облучения ЩЖ, основанная на величинах ожидаемых эффективных доз, показала, что доза облучения ЩЖ может быть весьма значимой – приблизительно до 5 мЗв у некоторых из обследованных лиц [3]. Отмечено, что для того, чтобы получить более точную и полную информацию о дозах облучения ЩЖ у АП, необходимо провести дополнительные исследования для учета реальных сценариев поступления радионуклидов в организм и для оценки вклада в дозу короткоживущих радиоизотопов ^{132}I , ^{133}I , ^{132}Te [3]. Это показывает необходимость проведения работ по ретроспективной оценке доз облучения ЩЖ у всей когорты АП, который работал на площадке АЭС Фукусима-1 в первые недели после аварии.

В течение 3–8 недель после аварии Японским агентством по атомной энергии (JAEA) были проведены измерения активности радионуклидов во всем теле у 50 человек из числа персонала этого Агентства, принимавшего участие в поставарийном радиационном мониторинге [6]. Для оценки величин ожидаемых эффективных доз (ОЭД) был применен сценарий острого ингаляционного поступления радионуклидов в организм. Полученные результаты показывают, что максимальные величины ОЭД находятся в пределах от 0,39 мЗв до 0,8 мЗв. Средние дозы для различных групп этих лиц находились в пределах от 0,05 мЗв до 0,39 мЗв. Данные о дозах облучения ЩЖ не приведены.

Превышения установленных пределов эффективных доз у пожарных и сотрудников сил самообороны не были установлены [1].

Дозы облучения щитовидной железы

В ранний период после аварии на АЭС Фукусима-1 индивидуальный дозиметрический мониторинг ЩЖ у населения не был выполнен в полной мере и вовремя в силу чрезвычайно сложной и тяжелой ситуации после землетрясения и цунами [7].

Население префектуры Фукусима составляет около двух миллионов человек. Начальная (до эвакуации) численность жителей в пределах циркулярных зон 30 км и 20 км вокруг АЭС Фукусима-1 составляли, соответственно, около 140 тыс. и 80 тыс. человек. Советом по науке Японии (Science Council of Japan) были сделаны специальные рекомендации о необходимости «...обратиться со специальным запросом к эвакуируемым жителям и к остальному населению о сотрудничестве и измерять уровни ^{131}I и ^{137}Cs в щитовидной железе и во всем теле», а также «...сохранять записи об истории поведения каждого человека до и после аварии» [8]. Более того, было отмечено, что «...желательно начать измерения немедленно, потому что радионуклиды йода имеют короткий период полураспада». Тем не менее, было проведено лишь весьма ограниченное число измерений активности ^{131}I в ЩЖ жителей префектуры Фукусима, при этом оценка доз осуществлена по гипотетическим сценариям поступления активности в организм. Радиометрический скрининг ЩЖ был проведен в период с 24 по 30 марта 2011 г. у 1149 человек, включая 1080 детей и подростков в возрасте от 1 года до 15 лет [9–11]. Все они находились в загрязненных населенных пунктах вне пределов зоны 30 км: городе Иваки, поселке Кавамата и деревне Иитате (общая численность жителей этих населенных пунктов – около 360 тыс. человек). Расчет эквивалентных доз в ЩЖ был проведен на основе измеренного содержания ^{131}I в ЩЖ в соответствии с различными гипотетическими сценариями поступления радионуклида в организм – кратковременного однократного поступления и хронического. Предполагалось, что никаких защитных мер не было принято и что все обследованные лица находились без перемещений в соответствующих пунктах. Было сделано заключение [11], что по обоим сценариям у более чем 99 % из всех обследованных лиц эквивалентная доза в ЩЖ была менее 30 мЗв (см. табл. 1). Средняя эквивалентная доза по каждому из двух сценариев составляет 8,6 мЗв и 7,3 мЗв. Максимальная доза не превышает 80 мЗв. Неопределенности оценок доз не приведены.

Гамма-спектрометрические измерения активности ^{131}I в ЩЖ были проведены в поселке Нами у 17 жителей поселка и 45 эвакуированных (середина апреля 2011 г.) [12, 13]. Результаты оценки эквивалентной дозы в ЩЖ для двух гипотетических сценариев (кратковременное однократное и хрони-

Таблица 1

Эквивалентные дозы в щитовидной железе у детей и подростков из префектуры Фукусима

Сценарий	Количество обследованных лиц	Диапазон доз, мЗв
Кратковременное одноразовое ингаляционное поступление 15.03.2011	598	<10
	342	10 – <20
	113	20 – <30
	21	30 – <40
	3	40 – <50
	1	50 – <60
	1	60 – <70
1	70 – <80	
Средняя эквивалентная доза	8,6 мЗв	
Хроническое поступление, начиная с 12.03.2011 до одних суток перед измерением	598	<10
	448	10 – <20
	29	20 – <30
	4	30 – <40
	1	40 – <50
Средняя эквивалентная доза	7,3 мЗв	

Примечание:

Данные основаны на информации, представленной в работе [11]

ческие поступление радионуклида) показали, что максимальные индивидуальные эквивалентные дозы составляют 33 мЗв и 37 мЗв при соответствующих величинах средних доз от 3,2 до 4,2 мЗв. Это, в основном, согласуется с величинами доз оцененных в населенных пунктах Иваки, Кавамата и Иитате [9–11], неопределенности величин доз неизвестны.

Измерения ^{131}I с использованием СИЧ были проведены у 173 взрослых лиц, посетивших префектуру Фукусима в период с 11.03.2011 по 10.04.2011 [14]. Расчеты доз облучения ЩЖ были проведены в соответствии с двумя гипотетическими сценариями: кратковременное одноразовое ингаляционное поступление радионуклида в первый день приезда в префектуру и такое же поступление радионуклида в день отъезда из префектуры. Получены следующие оценки максимальных величин индивидуальных доз в ЩЖ для различных дат визитов: 20 мЗв (11–18 марта), 1,8 мЗв (14–18 марта), 1,1 мЗв (18–31 марта), 1,4 мЗв (22 марта–10 апреля) [14].

Метод оценки доз облучения ЩЖ на основе измерений активности радионуклида в моче был применен для пяти жителей населенных пунктов Кавамата и Иитате [15]. Было установлено, что величины индивидуальных эквивалентных доз в ЩЖ находились в интервале от 27 мЗв до 66 мЗв при средней величине около 45 мЗв.

Результаты независимых оценок доз, основанные на подробном исследовании радиационной обстановки в деревне Иитате и на гипотетическом сценарии однократного кратковременного ингаляционного поступления радиоактивного йода

в организм, представлены в работах [16,17]. Было установлено, что для детей в возрасте одного года минимальная эквивалентная доза в ЩЖ равна 14 мЗв, а максимальная – 55 мЗв при средней величине 24 мЗв [16].

Необходимо отметить, что величины доз облучения ЩЖ, представленные в работах [9–16], в несколько раз меньше, чем расчетные данные, полученные с помощью информационной системы по определению аварийных доз (System for Prediction of Environmental Emergency Dose Information – SPEEDI [18]). В соответствии с расчетами, выполненными по этой системе, дозы облучения ЩЖ для детей в возрасте одного года находятся в пределах от 100 до 500 мЗв для территорий вокруг населенных пунктов Нами, Иитате и Кавамата. Был учтен вклад в дозу облучения от короткоживущего ^{132}I . Здесь следует отметить, что в работах [9–15] вклад от короткоживущих радиоизотопов йода не был учтен.

В табл. 2 приведена сводка данных об оценках доз облучения ЩЖ, опубликованных японскими специалистами. Расхождения между результатами различных оценок доз подчеркивают необходимость проведения ретроспективного определения доз облучения ЩЖ с учетом более реалистичных параметров индивидуального поведения (эвакуация, места пребывания и поездки, длительность пребывания, потребление продуктов питания, защитные меры и т.д.). Необходимо также оценки вклада в дозу от короткоживущих радиоизотопов йода и оценка неопределенностей доз.

В октябре 2011 г. в префектуре Фукусима была начата многолетняя программа ультразвукового скрининга ЩЖ у лиц в возрасте от 0 до 18 лет [19]. К марту 2012 г. ультразвуковому обследованию были подвергнуты около 38 тыс. жителей. К сожалению, эта программа не включает в себя реконструкцию доз внутреннего облучения ЩЖ обследуемых лиц. Отсутствие данных по облучению ЩЖ делает весьма затруднительной интерпретацию результатов этого ультразвукового скрининга.

Дозы внутреннего облучения всего тела населения

Массовые измерения инкорпорированных радиоактивных изотопов цезия во всем теле с применением СИЧ были организованы администрацией префектуры Фукусима начиная с 23 июня 2011 г. [20]. В связи с коротким периодом полураспада ^{131}I измерение активности этого радионуклида не было возможным. Для оценок ожидаемых эффективных доз внутреннего облучения были использованы результаты измерений ^{134}Cs и ^{137}Cs у 127 163 жителей (данные по состоянию на 25.04.2013). Величины ОЭД были оценены для двух различных категорий обследованных лиц, в зависимости от принятых

Таблица 2

Оценки доз облучения щитовидной железы, опубликованные японскими специалистами после аварии на АЭС Фукусима-1 (сводка данных)

Категория	Исходные данные и способ оценки дозы	Результаты	Ссылки
Дети (в возрасте 0÷15 лет) из населенных пунктов Кавамата, Иитате, Иваки префектуры Фукусима. 1149 человек в целом (в т.ч. 66 человек, исключенных из оценок доз из-за высокого уровня гамма-фона во время измерений, и трех лиц, исключенных из-за неизвестного возраста)	Оценки содержания ¹³¹ I в щитовидной железе путем измерения мощности дозы вблизи шеи с использованием калиброванного радиометра со сцинтилляционным детектором. Период измерений: 24.03.2011–30.03.2011. Расчеты доз по гипотетическим сценариям: а) кратковременное одноразовое ингаляционное поступление 15 марта 2011 г.; б) хроническое поступление, начиная с 12.03.2011 до 1 суток перед измерением	Сценарий острого поступления: D _{средн} = 8,6 мЗв; D _{макс} = 80 мЗв; Сценарий хронического поступления: D _{средн} = 7,3 мЗв; D _{макс} = 50 мЗв; Для 99 % обследованных величины доз облучения составляют менее 30 мЗв	[9-11]
45 эвакуированных из прибрежной территории и находившихся в н.п. Нами (20 км зона) с 12.03 по 15.03.2011, и 17 жителей н.п. Нами: в возрасте от 0÷83 лет (включая 8 человек с неизвестным возрастом)	Оценки содержания ¹³¹ I в щитовидной железе путем измерения гамма-излучения вблизи шеи с использованием калиброванного спектрометра со сцинтилляционным детектором. Период измерений: 12.04.2011–16.04.2011. Гипотетический сценарий для расчета доз: кратковременное одноразовое ингаляционное поступление 15 марта 2011 г.	Возраст 0÷19 лет (7 человек): D _{медиан} = 4,2 мЗв, D _{макс} = 23 мЗв; Возраст 0÷83 лет (39 человек): D _{медиан} = 3,5 мЗв, D _{макс} = 33 мЗв; 6 человек: не детектируемый уровень активности ¹³¹ I	[12,13]
15 жителей н.п. Иитате и Кавамата	Измерения ¹³¹ I в моче с использованием гамма-спектрометра с полупроводниковым детектором. Расчет доз проведен с учетом результатов индивидуальных опросов	Доза облучения ЩЖ у пяти лиц: 27–66 мЗв (только у этих 5 лиц были установлены детектируемые активности ¹³¹ I в моче)	[15]
173 взрослых, посетивших на различные периоды времени префектуру Фукусима между 11.03.2011 и 10.04.2011	Измерения ¹³¹ I в организме с применением СИЧ. Расчеты доз облучения ЩЖ проведены с использованием двух гипотетических сценариев: кратковременная однократная ингаляция радионуклида в первый день посещения префектуры Фукусима и кратковременная однократная ингаляция радионуклида в последний день посещения	Максимальные индивидуальные дозы для различных периодов посещений в 2011 г.: 11.03–18.03: 20 мЗв; 14.03–22.03: 1,8 мЗв; 18.03–31.03: 1,1 мЗв; 22.03–10.04: 1,4 мЗв	[14]
39 человек из числа аварийного персонала АЭС Фукусима-1, работавшего на площадке АЭС в марте 2011 г.	Измерения радионуклидов во всем теле с использованием СИЧ в период 20.04.2011–17.06.2011. Оценки ожидаемых эффективных доз основаны на гипотетическом сценарии кратковременного однократного ингаляционного поступления радионуклидов	Приблизительная (предварительная) оценка максимальной дозы облучения ЩЖ ~5 Зв (на основе оценки активности ¹³¹ I во всем теле)	[3, 5]
Жители н.п. Иитате	Исследование радиационной обстановки в населенном пункте и измерения активности радионуклидов в почве в период 28.03.2011–29.03.2011. Оценки доз облучения ЩЖ основаны на результатах радиационного мониторинга в населенном пункте и на гипотетическом сценарии поступления радионуклидов в организм: кратковременная однократная ингаляция 15.03.2011 г.	Интервал доз облучения ЩЖ для детей в возрасте одного года, проживающих в н.п. Иитате: 14–55 мЗв; Средняя доза 24 мЗв	[16, 17]
Дети в возрасте одного года (префектура Фукусима)	Расчеты доз облучения ЩЖ с применением системы SPEEDI с использованием сценария постоянного равномерного ингаляционного поступления радионуклидов, начиная с 12.03 по 23.03.2011. Учтен вклад в дозу от короткоживущего ¹³² I	100–500 мЗв для территорий вне 30 км зоны, которые включают н.п. Иитате, Кавамата и Нами (в соответствии с картой изодоз)	[18]

сценариев расчетов индивидуальных доз (см. рис. 2 с результатами оценок доз). Для первой категории (лица, обследованные до конца января 2012 г.) был принят гипотетический сценарий однократной кратковременной ингаляции радионуклидов в марте 2011 г. Вторая категория включала в себя жителей префектуры, которые были обследованы, начиная с начала февраля 2012 г. Для них был принят сценарий ежедневного поступления радионуклидов в организм. По всей видимости, данные о реальных путях поступления активности в организм, а также информация о перемещениях людей (включая эва-

куацию) не были учтены. Оцененная максимальная величина ОЭД составляла около 3 мЗв для двух человек. Для 10 и 14 обследованных лиц ожидаемые эффективные дозы были оценены в пределах от 2 до 3 мЗв и от 1 до 2 мЗв соответственно. У оставшихся 127137 лиц оцененные величины ОЭД составили менее 1 мЗв. Информация о неопределенностях величин доз не приведена.

Дополнительный крупномасштабный мониторинг внутреннего загрязнения организма радионуклидами был начат в 11 июля 2011 г. (Японское агентство по атомной энергии – JAEA) [21, 22].

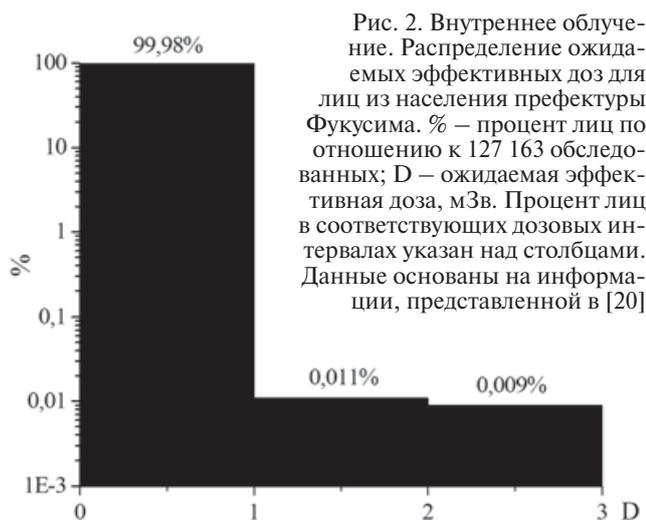


Рис. 2. Внутреннее облучение. Распределение ожидаемых эффективных доз для лиц из населения префектуры Фукусима. % – процент лиц по отношению к 127 163 обследованных; D – ожидаемая эффективная доза, мЗв. Процент лиц в соответствующих дозовых интервалах указан над столбцами. Данные основаны на информации, представленной в [20]

Целью мониторинга являлась оценка ожидаемых эффективных доз облучения жителей префектуры Фукусима. Для измерений активности ^{134}Cs и ^{137}Cs во всем теле были использованы спектрометры излучения человека. К сожалению, мониторинг ^{131}I в ЩЖ не был возможен из-за позднего начала измерений – через четыре месяца после аварии. Сообщается о результатах двух фаз этого исследования – для периодов от 11 июля 2011 г. до 31 января 2012 г. и для периода от 1 февраля до 31 декабря 2012 г. [21, 22]. Дальнейшие исследования планировались и на последующие сроки. Для первой фазы измерений индивидуальные ОЭД были оценены с использованием гипотетического консервативного сценария – в предположении, что имело место кратковременное одноразовое ингаляционное поступление радиоизотопов цезия 12 марта 2011 г. Для второй фазы исследования индивидуальные ОЭД были оценены в предположении сценария хронического поступления радионуклидов в организм. Данные об индивидуальном поведении людей, их перемещениях и употреблении продуктов питания не были учтены. Неопределенности величин индивидуальных доз не представлены. Результаты первой фазы исследований показывают, что величины ОЭД для 99,8 % из 9 927 обследованных лиц составляют менее 1 мЗв (9 905 человек), дозы для 12 человек находятся в пределах от 1 до 2 мЗв и для двух человек – в пределах от 2 до 3 мЗв. Результаты второй фазы исследования показывают, что для 20 257 человек из 20 258 обследованных ОЭД была менее 1 мЗв, и только для одного человека она была оценена величиной около 1 мЗв.

Данные о результатах СИЧ-измерений активности ^{134}Cs и ^{137}Cs во всем теле у 32 811 жителей префектуры Фукусима приведены в работе [23]. Эти измерения были проведены в период с октября по

ноябрь 2012 г. Очевидно, что такие сроки измерений были слишком поздними для регистрации короткоживущего ^{131}I . Активность радионуклидов цезия выше предела детектируемости (300 Бк) была установлена у 12,1 % жителей, которые были обследованы в период с октября 2011 г. по февраль 2012 г. (11 026 человек). У лиц, которые прошли процедуру измерений в период с марта по ноябрь 2012 г. (измерения у 21 785 человек) активности радионуклидов цезия выше 300 Бк были выявлены у 1 % от общего числа обследованных. В январе и в августе 2012 г. были выявлены четыре человека с относительно высокой удельной активностью ^{137}Cs (от 67 до 184 Бк/кг). Результаты оценок доз внутреннего облучения не представлены. Отмечается, что для этого необходимы дальнейшие тщательные исследования.

В работе [14] приведена информация об оценках доз внутреннего облучения в ранний период после аварии на АЭС Фукусима-1 у эвакуированных лиц, а также у лиц, посетивших префектуру Фукусима на краткий период времени. Для обследования 173 лиц, находившихся в префектуре Фукусима в период между 11 марта и 10 апреля 2011 г., был использован спектрометр излучений человека. Наличие ^{131}I , ^{134}Cs и ^{137}Cs было установлено у приблизительно 30 % обследованных лиц. Ожидаемые эффективные дозы были оценены в соответствии со сценарием кратковременного однократного ингаляционного поступления радионуклидов в организм. Максимальная ожидаемая эффективная доза оценена равной 1 мЗв. Неопределенности величин доз не приведены.

Оценки доз внутреннего облучения населения с учетом задержки прекращения употребления загрязненных продуктов питания

Временные допустимые уровни (ВДУ) содержания ^{131}I и ^{137}Cs в питьевой воде и продуктах питания были введены с 17 марта 2011 г. [1, 24]. Более строгие ограничения были введены с 1 апреля 2012 г. Однако в 2011 г. имели место задержки с началом реального прекращения употребления загрязненных продуктов [24]. Например, прекращение употребления загрязненной воды и молока было начато с задержкой от двух до шести дней после того, как впервые было обнаружено превышение ВДУ в воде и молоке, и с задержкой до 82 дней после первого превышения ВДУ в овощах и иных растительных продуктах. Задержка в прекращении употребления загрязненных рыбопродуктов составила 51 день. Прекращение употребления загрязненного мяса в префектуре Фукусима было начато с 19 июля 2011 г., и несколько позднее – в префектурах Мияги, Ивате и Точиги. Учитывая эти задержки, нельзя исключить возможность потребления населением загряз-

ненных продуктов питания. Вместе с тем, имеющиеся оценки доз внутреннего облучения ЩЖ и всего тела основаны на гипотетических сценариях поступления радионуклидов в организм. Данное обстоятельство, возможно, потребует дальнейших исследований для того, чтобы определить более реалистичные сценарии поступления радионуклидов, что приведет к пересмотру имеющихся оценок доз облучения населения в ранний период после аварии.

Дозы внешнего облучения всего тела у населения

Крупномасштабные оценки доз внешнего облучения населения префектуры Фукусима и эвакуированных лиц были проведены путем расчетов с помощью компьютерной системы, разработанной в Национальном институте радиологических наук (NIRS) [25]. Система основана на использовании карт пространственного распределения мощности дозы в воздухе с учетом соответствующей зависимости мощности дозы от времени. Расчеты эффективных доз внешнего облучения, накопленных за период с 12 марта по 11 июля 2011 г. были проведены для 18 схем эвакуации. При расчетах доз были использованы некоторые идеализированные предположения. Было предположено, что в пределах префектуры Фукусима эвакуируемые лица передвигались по путям эвакуации с постоянной скоростью в 10 км/ч, а за пределами префектуры – с постоянной скоростью 30 км/ч. Дозы за период эвакуации рассчитывали как произведение длительности эвакуационного передвижения на среднюю мощность дозы между начальным и конечным пунктом эвакуации. Были рассмотрены два стандартных типа начальных точек эвакуации: а) общественные здания, например, здание администрации, и б) место с наибольшим уровнем мощности дозы в населенном пункте. Предполагалось также, что перед эвакуацией каждый из эвакуируемых находился вне помещения в течение одного и того же времени – по четыре часа в день, а после эвакуации – по два часа в день. Коэффициенты экранирования от внешнего гамма-излучения в зависимости от типа строений (деревянные, каменные или бетонные здания различной высоты) были приняты в соответствии с техническим документом МАГАТЭ IAEA-TECDOC-225.

Таким образом, расчеты доз внешнего облучения были основаны на ряде идеализированных предположений относительно путей и длительности эвакуации, времени нахождения внутри и вне помещений, факторов экранирования и т.д. Все это, конечно, повлияло на реалистичность опубликованных оценок доз.

Необходимо отметить неопределенности, относящиеся к построению карт пространственного

распределения мощности дозы. Были использованы различные источники информации для построения этих карт [25]. Имеющиеся результаты инструментального мониторинга мощности доз [26] были использованы для периода после 16 марта 2011 г. Поскольку данные мониторинга на 15 марта были немногочисленны, то для карты, относящейся к 15 марта, использовали данные для 16 марта. Это привело к некоторой недооценке доз (до 30 %) для южных территорий вокруг атомной станции и к более существенной переоценке доз (70 %) для восточных территорий [25]. Поскольку для наиболее раннего периода после аварии (от 12 марта до 14 марта 2011 г.) данные инструментального мониторинга были крайне немногочисленны, то для этого периода использовали результаты расчеты мощностей доз с применением системы SPEEDI. Вместе тем, согласно [25], расчеты мощностей доз системой SPEEDI имеют существенные неопределенности. Авторы расчетов эффективных доз внешнего облучения [25] отмечают, что полученные ими результаты следует рассматривать как весьма приближительные оценки реальных доз внешнего облучения населения.

Величины индивидуальных эффективных доз внешнего облучения 386 572 жителей префектуры Фукусима и эвакуированных, накопленные за период от 12.03.2011 до 11.07.2011, рассчитанные с использованием системы NIRS, распределяются следующим образом [25, 27]: для 66,3 % лиц эффективные дозы внешнего облучения составляют менее 1 мЗв, для 95 % величины доз менее 2 мЗв и для 99,7 % – менее 5 мЗв (см. рис. 3). Максимальная индивидуальная эффективная доза была оценена как 25 мЗв, а средняя доза по всей группе лиц равна 0,905 мЗв. Погрешности доз не приведены.

Величины доз внешнего облучения для жителей деревни Иитате, оцененные на основе детального



Рис. 3. Распределение эффективных доз внешнего облучения населения префектуры Фукусима. % – процент лиц по отношению к 386 572 человек, для которых были выполнены расчеты доз; D – эффективная доза, мЗв. Процент лиц в соответствующих дозовых интервалах указан над столбцами. Накопленные дозы относятся к периоду от 12.03.2011 до 11.07.2011. Данные основаны на информации, представленной в работе [27]

исследования загрязнения почвы и радиационного мониторинга в пределах населенного пункта, представлены в работах [16, 17]. Результаты показывают, что накопленные эффективные дозы внешнего облучения населения Иитате находятся в пределах от 1,8 мЗв до 37 мЗв при средней величине дозы 14 мЗв.

В работе [15] приведена информация об индивидуализированных дозах внешнего облучения для 15 жителей населенных пунктов Иитате и Кавамата. Средние дозы обследованных лиц, накопленные за 54 дня после радиоактивных выпадений, были оценены как 8,4 мЗв и 5,1 мЗв для взрослых и детей соответственно.

В октябре 2013 г. была опубликована работа проф. Нагатаки с соавт. [28], в которой, в частности, подведены итоги измерений индивидуальных доз внешнего облучения населения с применением персональных накапливающих дозиметров различных типов в ряде населенных пунктов префектуры Фукусима (нижний предел по величине накопленной дозы 0,01 мЗв). В городе Фукусима измерения проведены в период с 1 сентября по 30 ноября 2011 г. (3 месяца) у 36 767 жителей – детей, подростков и беременных женщин. Накопленные за три месяца индивидуальные дозы внешнего облучения находились в пределах от 0,01 мЗв до 3,0 мЗв, при средней величине около 0,34 мЗв. В городах Дате и Нихонматсу измерения были проведены в этот же период. У 9 443 жителей всех возрастов из города Дате средние дозы в различных районах города, накопленные за три месяца, составили от 0,17 мЗв до 0,71 мЗв. У 8 725 детей и подростков города Нихонматсу средние дозы в различных районах города составили от 0,28 мЗв до 0,41 мЗв. В городе Тамура измерения доз внешнего облучения у 4 559 детей и беременных женщин были проведены с 30 сентября 2011 г. по 10 января 2012 г. Средние по районам города дозы, накопленные за период в 103 дня, находились в пределах от 0,1 мЗв до 0,17 мЗв. Индивидуальные величины накопленных доз внешнего облучения, измеренные в городе Корияма в период с 7 ноября 2011 г. по 9 января 2012 г. (64 дня), были в пределах от 0,01 мЗв до 0,5 мЗв при среднем значении около 0,17 мЗв.

Оценки доз внешнего облучения, представленные в работах [15–17], в несколько раз превышают величины доз, рассчитанные с помощью системы NIRS [25, 27]. Между тем, результаты измерений, приведенные в работе [28], согласуются с расчетными данными NIRS [25, 27], если учесть разницу в длительностях периодов накопления дозы и более поздние даты проведения измерений. Авторы работы [28] отмечают, что мероприятия по реабилитации территорий, а также наблюдения медицинских последствий должны быть основаны на величинах

индивидуальных доз, определяемых с достаточной степенью точности («as accurate as possible»).

Методы ретроспективной дозиметрии: необходимость использования после аварии на АЭС Фукусима-1

Совет по науке Японии (Japan Science Council) 4 апреля 2011 г. сделал сообщение о необходимости исследований по оценке индивидуальных уровней облучения населения [8]. Было подчеркнуто [7], что реалистичные оценки индивидуальных доз необходимы не только для эпидемиологических исследований, но также для того, чтобы информировать общество об уровнях облучения, поскольку отсутствие адекватной дозиметрической информации может привести к нежелательным психологическим эффектам, вызванным длительным состоянием тревоги и психологического стресса. В 2012 и 2013 гг. в Японии были проведены две международные конференции, посвященные проблемам реконструкции доз внутреннего облучения в ранний период после аварии на АЭС Фукусима-1 [29, 30]. На конференции обсуждалась необходимость учета ряда важных параметров для реалистичных оценок доз облучения, таких как данные об индивидуальном поведении населения после аварии, сценарии поступления радионуклидов в организм, особенности накопления радиоактивного йода в организме японцев [30]. Была также подчеркнута необходимость оценок неопределенностей реконструируемых значений дозы облучения. В качестве одной из будущих задач была обозначена задача применения методов реконструкции доз, разработанных после аварии в Чернобыле.

В связи с этим необходимо подчеркнуть следующее. Данные, полученные на основе измерений ^{131}I в ЩЖ у жителей префектуры Фукусима [9–13] в ранний период после аварии, могут быть использованы для разработки моделей реконструкции доз облучения ЩЖ. Тем не менее, для решения такого рода задачи требуется информация об индивидуальном поведении обследованных лиц после аварии на АЭС Фукусима-1 (места нахождения и переезды, потребление продуктов питания, защитные меры и т.п.), поскольку расчеты доз облучения ЩЖ были проведены с использованием гипотетических идеализированных сценариев поступления радионуклидов в организм. Получение такой информации возможно с помощью специальных опросов обследованных лиц. Очевидно, что чем ранее такие опросы будут проведены, тем реалистичнее будет полученная информация. Необходимы также оценки вклада в дозу от короткоживущих радиоактивных изотопов йода.

Аналогичная ситуация имеет место и при оценках ОЭД на основе результатов измерений ^{134}Cs и ^{137}Cs в организме жителей префектуры Фукусима

и у эвакуированных [19–22]. В этих исследованиях оценки доз внутреннего облучения были проведены на основе гипотетических сценариев поступления радионуклидов в организм. Наличие данных индивидуальных опросов могло бы обеспечить получение более реалистичных оценок доз.

Методы ретроспективной дозиметрии, разработанные и примененные для оценки последствий аварии на Чернобыльской АЭС, могут быть полезными и в ситуации после аварии на АЭС Фукусима-1:

- Крупномасштабный мониторинг содержания радиоактивного йода в ЩЖ населения в течении первых недель после аварии в Чернобыле в сочетании с индивидуальными опросами явился базисом для разработки и верификации моделей реконструкции доз, примененных для поддержки эпидемиологических исследований (как, например, это было сделано на российских территориях, загрязненных радионуклидами [31–34]);
- Крупномасштабный многолетний мониторинг радионуклидов цезия в организме населения (см., например [35]) явился базисом для верификации моделей, использованных для дозиметрической поддержки соответствующих эпидемиологических исследований (см., например [36]).

Величины средних эффективных доз внешнего облучения жителей префектуры Фукусима и эвакуированных лиц, опубликованные в работах [15–17], существенно превышают величины расчетных доз, полученных с помощью компьютерной системы NIRS [25, 27], а также данные измерений, приведенные в работе [28]. Возникает вопрос о причинах этих различий. В связи с этим использование инструментальных методов ретроспективной люминесцентной дозиметрии и ретроспективной ЭПР-дозиметрии, как это, например, было сделано после аварии на Чернобыльской АЭС [37–44], могло бы не только обеспечить верификацию расчетных величин доз внешнего облучения, но и восстановить недостающую информацию о накопленных дозах внешнего облучения за весь период после аварии на АЭС Фукусима-1, включая ее ранний период.

В работе [45] отмечено, что в ситуации, сложившейся после аварии на АЭС Фукусима-1 «...оценки доз должны быть достоверными, а для подтверждения этой достоверности необходимо наличие соответствующих аргументов», и что «определение неопределенностей при оценках доз является полезным инструментом для выявления того, чтобы осуществить необходимые улучшения».

Тем не менее, следует заключить, что имеющиеся на настоящий момент предварительные оценки доз показывают, что после аварии на АЭС Фукусима-1 дозы облучения населения были значи-

тельно меньше, чем дозы после Чернобыльской аварии. Возможно, это обусловлено как различиями в уровнях радиоактивного загрязнения окружающей среды в результате этих аварий [28, 46–49] и своевременной эвакуацией населения из наиболее загрязненных территорий вокруг АЭС Фукусима-1 [1], так и мерами, предпринятыми в Японии для предотвращения потребления загрязненных продуктов питания [1, 24, 50].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Government of Japan*. The accident at TEPCO's Fukushima Nuclear Power Station. Report of the Japanese Government to the IAEA Ministerial Conference on Nuclear Safety (with revisions). Nuclear Emergency Response Headquarters. Government of Japan. June 2011. Transmitted by Permanent Mission of Japan to IAEA, 7 June 2011.
2. *TEPCO (2011)*. Exposure dose of workers engaged in emergency work at Fukushima Daiichi Nuclear Power Station and related matters. Tokyo Electric Power Company. Press release. October 31, 2011.
3. *Kurihara O., Kanai K., Nakawata T. et al.* Measurements of ^{131}I in the thyroids of employees involved in the Fukushima Daiichi nuclear power station accident. // *J. Nucl. Sci. and Technology*, 2013, **50**, No. 2, P. 122–129.
4. *Kurihara O., Kanai K., Takada C. et al.* Direct measurements of employees involved in the Fukushima Daiichi nuclear power station accident for internal dose estimates: JAEA experience. // *Proc. of the 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident*. NIRS-M-252. Chiba, 2012, P. 12–25.
5. *Nakano T., Kim E., Akahane K. et al.* Direct measurements for highly-exposed TEPCO workers and NIRS first responders involved in the Fukushima NPS accident. // *Proc. of the 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident*. NIRS-M-252. Chiba, 2012, P. 27–34.
6. *Takada C., Kurihara O., Kanai K. et al.* Results of whole body counting for JAEA staff members engaged in the Emergency radiological monitoring for the Fukushima nuclear disaster. // *Proc. of the 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident*. NIRS-M-252, Chiba, 2012, P. 3–12.
7. *Akiba S.* Epidemiological studies of Fukushima residents exposed to ionizing radiations from the Fukushima Daiichi nuclear power plant prefecture – a preliminary review of current plans. // *J. Radiol. Prot.*, 2012, **32**, P. 1–10.
8. *Science Council of Japan (2011)*. The 2nd emergency recommendation regarding the response to the Great

- East Japan Earthquake. “Regarding the necessity of the investigation of radiation levels after the accident of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant”. April 4, 2011. Science Council of Japan. Great East Japan Earthquake Task Force. 2 pp.
9. Kim E., Kurihara O., Suzuki T. et al. Screening survey on thyroid exposure for children after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. // Proc. The 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS-M-252, NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 59–68.
 10. Tokonami S., Hosoda M., Akiba S. et al. Thyroid doses for evacuees from the Fukushima nuclear accident. // Scientific Reports, 2012, 5, P. 1–4.
 11. Kurihara O., Kim E., Suh S. et al. Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima NPS Accident. // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident, NIRS, Tokyo, 2013, P. 140–162.
 12. Tokonami S., Hosoda M., Akiba S. et al. Thyroid equivalent doses due to radioiodine-131 intake for evacuees from Fukushima Daiichi Nuclear Power Accident. // Proc. The 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS-M-252, NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 51–58.
 13. Tokonami S., Hosoda M., Sorimachi A. et al. Estimation of thyroid doses due to radioiodine (I-131) using radiocesium activity measured by Whole Body Counter (WBC). // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS, Chiba, Japan, 2013, P. 104–113.
 14. Matsuda N., Kumagai A., Ohtsuru A. et al. Assessment of internal exposure doses in Fukushima by a whole body counter within one month after the Nuclear Power Plant accident. // Radiat. Res., 2013, 179, P. 663–668.
 15. Kamada N., Saito O., Endo S. et al. Radiation doses among residents living 37 km northwest of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. // J. Environ Radioact., 2012, 110, P. 84–89.
 16. Imanaka T. An attempt to estimate early-stage radiation exposure dose at the location of every household in Iitate village, Fukushima. Independent study for determining early-stage external radiation exposure and thyroid exposure due to inhaled radioiodine. // Nuke Info Tokyo, 2013, March/April, No. 153, P. 4–7.
 17. Imanaka T., Endo S., Sugai M. et al. Early radiation survey of Iitate village, which was heavily contaminated by the Fukushima daiichi accident, conducted on 28 and 29 March 2011. // Health Phy., 2012, 102, No. 6, P. 680–686.
 18. Nuclear Regulatory Authority of Japan. http://www.nsr.go.jp/archive/nsc/mext_speedi/0312-0324_in.pdf, last access 29.09.2013.
 19. Yasumura S., Hosoya M., Yamashita S. et al. Study protocol for the Fukushima health management survey. // J. Epidemiol., 2012, 22, No. 5, P. 375–383
 20. Fukushima Prefecture <http://www.pref.fukushima.jp/imu/wbc>, last access 25.04.2013.
 21. Momose T., Takada C., Nakagawa T. et al. Whole-body counting of Fukushima residents after the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. // Proc. the 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS-M-252, NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 67–82
 22. Momose T., Takada T., Nakagawa T. et al. Whole body counting of Fukushima residents after TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 91–112.
 23. Hayano R.S., Tsubokura M., Miyazaki M. et al. Internal radiocesium contamination of adults and children in Fukushima 7 to 20 months after the Fukushima NPP accident as measured by extensive whole-body-counter surveys. // Proc. Jpn. Acad., 2013, Ser. B. 89, No. 4, P. 157–163.
 24. Hamada N., Ogino H., Fujimichi Yu. Safety regulations of food and water implanted in the first year following the Fukushima nuclear accident. // J. Radiat. Res., 2012, 53, No. 5, P. 641–671.
 25. Akahane K., Yonai S., Miyahara N. et al. NIRS external dose estimation system for Fukushima residents after the Fukushima Dai-ichi NPP accident. // Sci. Reports, 2013, 3, P. 1–6.
 26. MEXT (2011). About development of distribution map of radiation dose and related matters. http://radioactivity.mext.go.jp/ja/distribution_map_around_FukushimaNPP, last access 22.10.2013.
 27. Akahane K. External dose estimation for Fukushima residents after the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant Accident. // Report on International Academic Conference on Radiation Health Risk Management in Fukushima, 25–27 February 2013, NIRS, 2013.
 28. Nagataki S., Takamura N., Kamiya K., Akashi M. Commentary. Measurements of individual radiation doses in residents living around the Fukushima nuclear power plant. // Radiat. Res., 2013, 180, P. 439–447.
 29. NIRS (2012). The 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. Proceedings, NIRS-M-252, NIRS, Chiba, Japan, 2012, 98 pp.

30. *NIRS (2013)*. The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident, NIRS, Tokyo, 2013, 174 pp.
31. *Stepanenko V., Zvonova I., Shinkarev S.* Post-Chernobyl dose reconstruction issues. // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident, NIRS, Tokyo, 2013, P. 48–68.
32. *Степаненко В.Ф., Яськова Е.К., Орлов М.Ю. и соавт.* Внутреннее облучение щитовидной железы жителей Калужской области по данным массовых инструментальных измерений ¹³¹I в мае 1986 г. // Атомная энергия, 2008, **105**, № 2, С. 97–103.
33. *Stepanenko V.F., Voillequé P.G., Gavrilin Yu. I. et al.* Estimating individual thyroid doses for a case–control study of childhood thyroid cancer in Bryansk Oblast, Russia. // Radiat. Prot. Dosimetry, 2004, **108**, No. 2, P. 143–160.
34. *Davis S., Stepanenko V., Rivkind N. et al.* Risk of thyroid cancer in the Bryansk oblast of the Russian Federation after the Chernobyl power station accident. // Radiat. Res., 2004, **162**, P. 241–248.
35. *Степаненко В.Ф., Яськова Е.К., Орлов М.Ю. и соавт.* Эффективные дозы внутреннего облучения всего тела у жителей наиболее загрязненных районов Брянской и Калужской областей по данным многолетнего мониторинга. // Атомная энергия, 2007, **103**, № 3, С. 192–197.
36. *Davis S., Day R.W., Kopecky K.J. et al.* Childhood leukaemia in Belarus, Russia, and Ukraine following the Chernobyl accident: results from an international collaborative population–based case–control study. // Internat. J. Epidemiol., 2006, **35**, No. 2, P. 386–396.
37. *Bailiff I.* Retrospective dosimetry with ceramics. // Radiat. Measurements, 1997, **27**, No. 5, P. 923–941.
38. *ICRU, International Commission on Radiological Units and Measurements, 2002.* Retrospective assessment of exposure to ionizing radiation. Report 68. // J. ICRU 2, 2002.
39. *Bailiff I.K., Stepanenko V.* Retrospective dosimetry and dose reconstruction. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, EUR 16540, 1996, 115 pp.
40. *Bailiff I.K., Stepanenko V.F., Göksu H.Y. et al.* Retrospective luminescence dosimetry: development of approaches to application in populated areas downwind of the Chernobyl NPP. // Health Phys., 2005, **89**, No. 3, P. 233–246.
41. *Bailiff I.K., Stepanenko V.F., Göksu H.Y. et al.* Comparison of retrospective luminescence dosimetry with computational modeling in two highly contaminated settlements downwind of the Chernobyl NPP. // Health Phys., 2004, **86**, No. 1, P. 25–41.
42. *IAEA-TECDOC-131.* Use of Electron Paramagnetic Resonance Dosimetry with Tooth Enamel for Retrospective Dose Assessment. IAEA-TECDOC-131. Vienna, IAEA, 2011, 57 pp.
43. *Skvortsov V.G., Ivannikov A.I., Stepanenko V.F. et al.* Application of EPR retrospective dosimetry for large-scale accidental situation. // Appl. Radiat. Isotopes, 2000, **52**, No. 5, P. 1275–1282.
44. *Степаненко В.Ф., Скворцов В.Г., Иванников А.И. и соавт.* Методы индивидуальной ретроспективной физической дозиметрии в проблеме оценки последствий неконтролируемых радиационных воздействий. // Радиобиология. Радиоэкология, 2011, **51**, № 1, С. 168–177.
45. *Bouville A., Voileque P., Anspaugh L., Napier B.* Proposed methodology for dose reconstruction of public internal doses in FDNPS accident. // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 69–87.
46. *Hoshi M.* Dosimetry study and its meanings – From the studies of Hiroshima and Nagasaki, Semipalatinsk, Chernobyl and Fukushima. // Proc. of the 17th Hiroshima International Symposium: Lessons from unhappy events in the history of nuclear power development. Ed. by *Hoshi M., Imanaka T.* – Hiroshima: Hiroshima University, 2012, P. 1–10.
47. *Степаненко В.Ф., Хоши М., Орлов М.Ю. и соавт.* Загрязнение окружающей среды и продуктов питания радионуклидами и дозы облучения населения после аварии на АЭС Фукусима-1: Сообщение 1. Загрязнение окружающей среды. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2013, **58**, № 6, С. 14–24.
48. *Hoshi M.* Systematic soil sampling and measurements in Fukushima area and its meanings. // Radioisotopes. Special Issue. Japan Radioisotope Association. 2013, **62**, No. 10, P. 705–709 (in Japanese).
49. *Yamamoto M., Takada T., Nagao S. et al.* An early survey of the radioactive contamination of soil due to the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant accident, with emphasis on plutonium analysis. // Geochem. J., 2012, **46**, P. 341–353.
50. *Степаненко В.Ф., Хоши М., Цыб А.Ф.* Загрязнение окружающей среды и продуктов питания радионуклидами и дозы облучения населения после аварии на АЭС Фукусима-1: Сообщение 2. Загрязнение продуктов питания, дозы облучения населения и ретроспективная дозиметрия. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2013, **59**, No. 1, С. 20–42.

Поступила: 05.10.2013

Принята к публикации: 19.03.2014

А.К. Гуськова**ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ОШИБОК В ОЦЕНКЕ ПОЖИЗНЕННОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ У ЛИЦ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ****A.K. Gouskova****Main Sources of Errors in Lifelong Risk Evaluation for Persons Exposed to Ionizing Radiation**

РЕФЕРАТ

В статье обсуждается обширные накопленные в литературе сведения о состоянии здоровья различных групп лиц, подвергавшихся воздействию энергии ионизирующего излучения в широком диапазоне доз. Определяются критерии риска для здоровья: острая и хроническая лучевая болезнь и местные лучевые повреждения среди непосредственных эффектов облучения, отдельно оцениваются вероятностные стохастические эффекты полифакторного происхождения, делается попытка оценить вклад радиационного фактора в развитие отдаленных последствий облучения и их соотношения с действием подпороговых доз в момент действия радиации или в ближайшие сроки после накопления основной доли суммарной дозы. Идентифицируются основные источники ошибок, обусловленные неполнотой информации по условиям трудовой деятельности или проживания лиц в среде с различным уровнем радиационного воздействия. Обосновываются ориентировочные критерии установления связи повышенного риска для здоровья с воздействием радиации, полезные в экспертной практике для отдельных групп облучающихся. Указывается на причины различной оценки необходимых социальных льгот в зависимости от социально-экономического положения страны, но не в связи с различной оценкой имеющего место риска для здоровья. Еще более условным является перенос закономерностей для группы на суждения об отдельном конкретном человеке и имеющемся у него дефекте здоровья.

Ключевые слова: критерии риска для здоровья, ранние и поздние сроки после облучения, непосредственные прямые и стохастические эффекты в оценке риска для здоровья, демографические показатели когорты, значимость пространственно-временного распределения дозы

ABSTRACT

The article is a discussion on literature data related to state of health of different groups of people exposed to radiation. Health risk criteria for deterministic and stochastic effects are determined. It is made an attempt to estimate the role of radiation in late effects appearance and to find their relationship with under-threshold dose at the moment of irradiation. Incomplete information on the working activity or inhabited conditions for different group of people is evaluated as the main sources of errors in health risk estimation. It is shown that it is more reasonable to make a differentiation in social privileges dependently on the economical state of the country than on the health risk estimation. It is also shown that the health state of an individual could not be evaluated on the base of knowledge on the health state of groups of people.

Key words: health risk criteria, early and late periods after exposure, deterministic and stochastic effects, space-time dose distribution significance

Прошло более 100 лет со дня открытия радиоактивности. Практически в течение всего этого времени стали появляться сведения о действии излучения на организм животных и человека. В первое время критериями величины воздействия принимались биологические реакции, позднее было найдено более адекватное ее воплощение по формированию количества поглощенной энергии других доступных измерению источников. Когорты наблюдения стали многочисленными, а сроки наблюдения могли достигать 25–50 лет, т.е. быть достаточными для выявления не только непосредственных прямых, но стохастических эффектов радиации.

Усовершенствовались и характеристики дозы излучения, не только по ее суммарной величине, но по пространственно-временному распределению. Последнее, как известно (А.К. Гуськова, Г.Д. Байсоголов), существенно видоизменяет реакции организма на действие радиации.

Безусловно привлекала ученых возможность прогнозировать риск для здоровья по дозе, в т.ч. используя это и для нормирования воздействия излучения на различные контингенты.

Особенно напряженным стало это обсуждение в последние 20 лет, когда диапазон доз техногенного облучения сместился в сторону более низких значе-

ний, допускающих контакт человека с радиацией в течение длительного времени без очевидного влияния этого уровня на состояние его здоровья.

При несомненной значимости оценки дозы в прогнозе здоровья возникли сложности, связанные как со своеобразием пространственно-временного распределения дозы, так и с неизбежным сочетанием действия радиации с влиянием других неблагоприятных факторов.

Появились и более обоснованные классификации диапазона доз, для которого выявленные закономерности могут явиться более обоснованными.

В качестве клинического критерия, как правило, используются сведения об учащении у лиц, подвергающихся воздействию излучения, наиболее распространенных и социально значимых болезней, определяющих демографию населения в целом. Это онкологические заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы и нервно-психические заболевания. В части случаев анализируется и частота редких болезней, таких как лейкоз, лимфома и новообразования отдельных органов (щитовидная железа, скелет, печень и другие). Сведения по этой группе заболеваний получены на самых различных когортах, отличающихся не только по уровню радиационного воздействия и пространственно-временного распределения у них дозы облучения, но и по многим другим показателям.

Основными когортами, рассматриваемыми в литературе, являются:

- персонал ПО «Маяк», работавший на этом предприятии в различные календарные годы;
- население, проживающее в районе техногенных выбросов сверхрегламентного или аварийного характера основных предприятий атомной отрасли;
- лица, принимавшие участие в противоаварийных работах в связи с крупномасштабными авариями, в т.ч. принадлежащие к персоналу атомной отрасли;
- персонала некоторых предприятий атомной отрасли или некоторые специальные группы профессионалов, выполнявшие работы, связанные с воздействием источников излучения.

Численность этих групп достаточно велика для представления статистически существенных различий между ними, однако при этом не учитываются все другие сопутствующие им факторы риска, вклад которых в пожизненный риск для здоровья может быть весьма существенным.

Все эти когорты находятся под наблюдением нескольких научно-практических учреждений и используются при обработке данных различными исследователями.

Согласно принятому 18-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации (Хель-

синки, Финляндия, июнь 1964 г.) документу «Этические принципы проведения медицинских исследований, включающих людей в качестве испытуемых» результаты исследовательской работы должны подчиняться общепринятым научным принципам, а это значит, что они должны быть доступны другим ученым, — только так научное знание может стать общим достоянием. Но при этом не следует забывать, что всесторонняя и квалифицированная интерпретация результатов исследования предполагает глубокое знание фактического материала, понимание всех рассматриваемых явлений и процессов. Это подчеркивает особую роль авторских коллективов, имеющих непосредственное отношение к сбору и подготовке конкретных первичных данных. Примером может являться когорта персонала «Маяка», которая квалифицированно наблюдается и анализируется ЮУр ИБФ и МСО, курирующим предприятие.

Каждый исследователь, обращающийся к изучению той или иной группы облучавшихся и отдельных пациентов, должен прежде всего указать, что знали о них раньше. Это необходимо, поскольку исследования велись, как правило, в течение многих лет. После такого анализа научный сотрудник должен указать, какие аспекты, с его точки зрения, являются дискуссионными или в них имеются определенные пробелы. Лишь после этого он может оценить свой вклад в изучение данной группы, а также с помощью каких методов и приемов он надеется преодолеть эти дефекты предшествующей информации (моделирование, выбор дополнительных статистических приемов обработки данных, некоторые специальные показатели).

Однако наиболее существенным является представление о том, что простое использование, характеризующее суммарную дозу облучения каждой из них, не может быть принято как единственный фактор, от которого зависит пожизненный риск для их здоровья. Недоучет этих обстоятельств является одним из основных источников ошибок в интерпретации данных о значимости радиации в пожизненном риске для их здоровья.

Подобная сложность характеристики полифакторного вероятностного события с тем или иным конкретным воздействием очень сложна и требует соблюдения некоторых совершенно необходимых принципов выбора когорты, для которой и проводится подобная оценка.

Существуют редкие примеры вдумчивого анализа подобных сопоставлений. Таким примером является публикация № 115 МКРЗ, посвященная анализу причин возможных различий в оценке риска для здоровья шахтеров урановых рудников и лиц, проживаю-

ших в домах с повышенным содержанием радона в воздухе жилых помещений.

Совершенно необходимым в таких случаях является близость характеристики средних экспозиционных доз от радона и его ДПР. При таком сопоставлении совершенно очевидным становится влияние таких факторов как: время экспозиции, постоянство экспозиционной дозы за отдельные промежутки времени, влияние изменений физиологических параметров дыхания и кровообращения у шахтеров и обычных жителей.

При учете всех этих обстоятельств, использование только суммарной дозы без ее временного распределения приводит к значительным ошибкам в интерпретации данных.

Совершенно отличается контингент «Маяка», занимавшийся на работу в различные годы. Это касается возраста, состояния здоровья, профессиональной подготовки персонала и времени его нахождения в сфере воздействия источников ионизирующего излучения. Таким образом, для заключения о вкладе собственно радиационного фактора нужны дополнительные характеристики временного распределения дозы и значимости других нерадиационных факторов.

Совершенно закономерно, что только у персонала «Маяка» в ранние сроки одним из возможных исходов радиационного поражения кроветворения стали недифференцированные лейкозы. Эту группу лейкозов, по-видимому, целесообразно отделять и от доказанного их учащения в поздние сроки как стохастического эффекта у перенесших острую лучевую болезнь.

Очень важным является определение минимально необходимого срока контакта с источниками ионизирующего излучения для выявления указанных выше последствий, чтобы говорить о реальной прибавке к спонтанному уровню развития лейкозов, для которых становится значимым и вклад облучения. Имеются убедительные сведения, что реализация таких поздних последствий облучения, как онкологические эффекты, наблюдается у лиц типичного возраста, но с несколько большей, чем в адекватном контроле, частотой.

Однако и для этих поздних последствий сохраняется свое значение и требует уточнения приближение экспозиционной дозы к пороговой величине для тех или иных органов и систем. Так, для общего относительного равномерного облучения закономерная связь сохраняется для наиболее радиочувствительных систем кроветворения, эпителия тонкого кишечника, кожи.

Для нуклидов с избирательным распределением или резко неравномерном распределении дозы

внешнего облучения очерчивается избирательная органотропность и отдаленных последствий облучения. Детально изучены и описаны типичные онкологические эффекты при воздействии плутония, стронция, радия и тория, полония. Некоторые из них наблюдались только в эксперименте, по-видимому, в связи с некоторым ограничением верхнего уровня доз у человека. Однако некоторые проявления критического органа усматриваются и в этих случаях, не достигая, однако их существенной значимости, т.е. риска для здоровья.

Для каждого из таких факторов может быть выявлена и клетка-мишень, которая явится источником последующего канцерогенеза. Отличаются отдельные факторы и по локализации такой клетки, даже при одном и том же онкологическом заболевании — раке легких — это может быть альвеолярный эпителий или эпителий крупных бронхов и бронхиол. Такое избирательное поражение формирует и закономерные типы онкологических заболеваний, Они должны рассматриваться отдельно и очень конкретно без прямых сопоставлений между столь различными когортами.

Еще одним существенным источником ошибок является трудность в подборе адекватного к конкретной группе облучающихся контроля. Адекватный контроль предусматривает принципиальную близость по всей совокупности факторов риска, кроме исследуемого (радиация). При таком подходе лишь немногие контрольные группы могут быть использованы, особенно это касается заболеваний сердечно-сосудистой системы и нарушений в нервно-психической сфере.

Особую сложность представляют редкие формы заболеваний, требующие своих объяснений в своеобразии реакций на облучение в какой-то ограниченной группе популяций.

Также весьма условное перенесение закономерностей, полученной при изучении когорты достаточной численности, на конкретного человека, близкого по основным параметрам к средним показателям этой группы.

Такие случаи представляют особую сложность для экспертной оценки связи наблюдающегося у них заболевания с воздействием радиации. Решение зачастую является условным допущением и согласовывается в процессе обсуждения голосованием.

Для утверждения критерия значимости облучения должны привлекаться типичные для популяции сведения о возрасте выявления и сроке наступления неблагоприятных исходов.

Однако, наоборот, преобладают сведения, что хотя имеет место повышенная выявляемость заболеваний, в т.ч. в более раннем возрасте — это отражает

скорее качество диспансеризации, чем своеобразие эффекта. Подтверждением такого предположения является равная в контроле или даже меньшая частота летальных исходов осложнений этих заболеваний и более поздний возраст их возникновения.

Очень существенным является, возможно, более полное представление всей совокупности радиационных факторов профессионального медицинского и природного происхождения. Особенно значимой становится такая более полная оценка всех радиационных факторов у лиц, работавших в последние четверть века, суммарные дозы облучения которых являются очень низкими. Для ранних когорт «Маяка» эти соотношения были совершенно иными. Значимость медицинского облучения, наоборот, очень велика для таких профессиональных групп как космонавты. Безусловно, отсутствие сведений по одному из компонентов радиационного воздействия будет искусственно завышать риск для здоровья. Это особенно значимо для медицинских наблюдений последних 20–25 лет.

Следует также иметь в виду, что по мере удаления от момента облучения существенно увеличивается вклад нерадиационных факторов, как типичных для населения в целом, так и несколько своеобразных в связи с психологической ориентацией лиц на опасность любых доз радиации. Эти информационные нагрузки нельзя не учитывать, поскольку средства массовой информации зачастую не опираются на реальный опыт исследователей, имеющих обоснованные представления о связи тех или иных изменений в состоянии здоровья с реальным уровнем доз облучения. Совершенно очевидно возрастает значимость участия психологов в отборе лиц, которые будут контактировать с источниками ионизирующего излучения. Это обусловлено необходимостью для них быстрой и адекватной оценки обширной информации о возможном изменении уровня облучения в окружающей их среде. Отсутствие в организме специфической рецепции энергии ионизирующего излучения делает словесную информацию или появление соответствующих цифр на приборах определяющим для человека в оценке опасности для здоровья.

Вместе с тем адекватное поведение персонала, обслуживающего аварийную установку, или свидетелей этого происшествия, может существенно уменьшить число лиц, реально пострадавших от облучения. Так, при аварии ЧАЭС группа пострадавших была расширена за счет наблюдателей эксперимента из различных учреждений, персонала соседних блоков и передвигающихся по территории станции больших групп строителей и вспомогательного персонала.

С этим связаны и настоятельные рекомендации в наших публикациях о немедленном оставлении

персоналом аварийного помещения, маркировке запретного входа в это помещение как потенциально опасного для здоровья. Задержка человека вблизи аварийного источника может быть мотивирована только необходимостью срочного оказания помощи одному из её участников или возможностью осуществления кратковременной манипуляции, которая существенно изменит ход аварии (регуляция водо- и энергоснабжения).

Все эти решения, например, при аварийных ситуациях в первые годы работы ПО «Маяк» были весьма совершенными. Медицинские учреждения срочно информировались о возможности повышенного облучения. Участник таких работ немедленно направлялся на обследование, результатом которого должно было явиться решение о возможности его дальнейшего участия в противоаварийных работах или немедленном прекращении, а в части случаев, необходимости в госпитализации. Следствием такого рода тесного взаимодействия технологов, ученых и медиков явилась относительная редкость неблагоприятных исходов острых аварийных ситуаций на ПО «Маяк».

Как уже говорилось, имеется достаточно литературных данных о своеобразии онкологических эффектов при различном характере облучения. Так, для внешнего облучения были характерны раки кожи и лейкозы. При поступлении органотропных нуклидов с преимущественным формированием дозы в том или ином критическом органе были типичны определенные виды опухолей.

Раки щитовидной железы существенно отличались по частоте и гистологии новообразований в зависимости от характера радиационного фактора и динамики формирования дозы (диагностическое, лечебное применение йода-131, случайный контакт с этим изотопом или внешнее облучение области шеи). Имело значение и то, что диагностическое использование этого нуклида в качестве показаний основывалось на предположении уже о наличии изменений структуры и функции щитовидной железы. Следует иметь в виду и существенное различие в возрасте лиц, подвергавшихся воздействию йода-131. Эти возрастные и половые отличия очень существенны для аргументированной оценки характера структурных преобразований ткани эндокринного органа, активность которого существенно варьирует в зависимости от возраста и пола пациента. По-видимому, с этим связан и критический пересмотр диагноза рака щитовидной железы в связи с выбросом йода при аварии ЧАЭС, а также изменения лечебно-тактики при этих новообразованиях. Таким образом, прогнозируемое по уровню доз на щитовидную железу учащение случаев рака подлежит строгой научно аргументиро-

ванной оценке. Подобные попытки осуществляются, в частности, рабочей группой НКДАР на основе уроков чернобыльской аварии в отношении населения Японии после взрыва реактора в Фукусиме.

Более сложные взаимоотношения при опухолях легких имеют место при одновременном воздействии радиации и такого агрессивного канцерогена, как курение. К сожалению, точность в количественной оценке последнего, с нашей точки зрения, как правило, не достаточно полна, что ограничивает и сравнительную оценку значимости курения и облучения в канцерогенезе у курильщиков.

В характеристике когорт должны учитываться и такие факторы как возраст, пол и календарные сроки контакта, так как требования к безопасности радиационных источников постоянно и существенно меняются.

В качестве минимального срока контакта, по достижении которого может иметь место прибавка к спонтанному уровню в связи с облучением, принимается равной в 5–10 лет. Более закономерны клинические признаки выявления заболевания составляют 25–30 лет, иногда уже после прекращения контакта с источниками радиации. По-прежнему в литературе довольно часто фигурируют сведения о профессионалах и лицах, проживающих в зонах техногенного загрязнения. Однако и эти контингенты не являются однозначными по дозе облучения в различные промежутки времени после событий, являющихся причинами их контаминаций.

Работами Ю.А. Израэля и его соратников, осуществлявших наблюдения за радиационной обстановкой России и бывшего СССР на протяжении более полувека, убедительно показана динамика возможных доз облучения населения в различные календарные сроки.

Это происходит как благодаря естественному снижению дозы от нуклидов с коротким периодом полураспада, так и благодаря системе адекватных профилактических мероприятий на этих территориях. Большинство из них, связанных с воздействием взрывов на ПО «Маяк», аварии Чернобыля, демонстрируют закономерное снижение доз для многих из них до уровня природного фона или близкого к нему. Подобная динамика определяет принципиально иные решения в отношении хозяйственного использования этих территорий, и, что не менее существенно, отказа от ложного образа пожизненных жертв радиации, проживающих на этих территориях и их потомков. Подобного рода решения успешно используются в практике деятельности соответствующих органов Белоруссии, но, к сожалению, менее характерны для соответствующих территорий России.

Несмотря на сохраняющуюся и даже учащающуюся возможность облучения населения от потерявших контроль источников среди их обитания эти наблюдения очень мало дают науке.

Сохраняются присущие на всем протяжении наблюдений неопределенности в оценке самого источника, времени и характере контакта с ним пострадавшего человека. Как правило, природа процесса распознается позднее на основании условных критериев сходства длительно незаживающей изъязвляющей раны с лучевым повреждением кожных покровов и подлежащих тканей того или иного сегмента тела.

Эти случаи описываются персонально, в основном с использованием клинических параметров тяжести и возможной дозы облучения. Больные поступают на консультации к квалифицированным специалистам со значительным опозданием, что соответственно снижает и эффективность применяющихся у них лечебных мероприятий. Вместе с тем описаны не только характерные прямые эффекты, но и отдаленные последствия в виде формирования поздних язв, дефектов облученных тканей, фиброза, позволяющих оценить их как последствия местного лучевого повреждения.

Соответственно принимаются и решения социального характера о безусловном пожизненном прекращении контакта с источниками радиации, а также о той или иной степени инвалидизации пострадавшего, ограничивающие его возможность трудиться и в обычных условиях вне контакта с облучением, но с определенными требованиями физической активности, необходимой для реализации трудовых процессов.

Таким образом, каждый исследователь, претендующий на получение каких-либо новых сведений о пожизненном риске для здоровья от облучения, должен иметь ввиду все указанные источники возможных ошибок. Одновременно он должен оценить и те реальные факторы, которые получены на той или иной когорте, чтобы представить себе возможность дополнений научных сведений какими-либо собственными оригинальными приемами.

Заключение

Приведенные выше сведения из публикаций показывают, что построение адекватной модели, воспроизводящей риск для здоровья на протяжении всей жизни, включая как эффекты детерминистского, так и стохастического характера, отличаются большой сложностью. Преодоление этих сложностей может быть достигнуто путем тщательного изучения всех факторов, сопутствующих той или иной когорте. Тогда при условии принципиальной близости дозы облучения по её суммарной величине и простран-

ственно-временному распределению может быть избрана модель, наиболее адекватно оценивающая возможный риск. Причины различий в оценке риска могут находить себе объяснение в таких случаях от сопутствующих факторов, существенно модифицирующих эффект облучения. Интересным представляется с этой точки зрения и вопрос об исходных отличиях радиочувствительности отдельных популяций. Это может, по-видимому, объяснить тот факт, что при максимальной близости всех факторов поражения эффект все же может быть отличным, особенно в отношении поздних проявлений. Это объясняет и крайнюю редкость таких случаев, когда можно заподозрить у конкретного человека возможную связь клинического синдрома в отдаленном периоде с воздействием радиации.

Экстраполяция закономерностей, полученных на группе лиц, на конкретного человека является также весьма условной. Превышение над контролем частоты синдрома в различном диапазоне доз может состав-

лять от нескольких процентов до двукратного и более превышения обычной частоты. Решение о социальных льготах в отдельных странах существенно отличается. Однако это определяется не столько оценкой значимости имеющего место отличия, сколько социально-экономическими возможностями страны. Для большинства зарубежных стран учитывается лишь существенное превышение частоты над контролем. Поскольку рак, развитие которого связано с облучением, не имеет каких-либо специфических особенностей, мы не можем точно указать на конкретного человека, где эта связь с облучением несомненна. Таким образом, властные структуры страны решают, какой доле людей, не имеющих указаний на подобную связь, могут быть даны определенные социальные льготы (10 или 90 %).

Поступила: 14.03.2014

Принята к публикации: 19.03.2014

А.А. Левитов, В.И. Краснюк, В.И. Дога

ЦИФРОВОЙ ЛИНЕЙНЫЙ ТОМОСИНТЕЗ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

A.A. Levitov, V.I. Krasnuk, V.I. Doga

Linear Digital Tomosynthesis: New Opportunities for Radiation Diagnostics

РЕФЕРАТ

В современной медицине широко используются методы лучевой диагностики во многих областях и направлениях, таких как скрининг, диагностика, уточнение характера изменений внутренних органов.

Одно из ведущих мест в лучевой диагностике занимают методы, в основе которых лежит рентгеновское излучение: это рентгенодиагностика и компьютерная томография. Эти методы, теоретические основы которых нашли свое техническое воплощение в медицине, быстро вошли в повседневную практику специалистов. Но есть методики обследования, теоретические основы которых были выдвинуты еще задолго до того момента, когда появилась техническая возможность для их реализации. И сейчас они постепенно входят в практическую деятельность рентгенологов, дополняя давно известные методики обследования и во многом позволяя сделать диагностический процесс более точным, быстрым и качественным. Одним из таких методов является цифровой линейный томосинтез. Заняв промежуточное положение в диагностическом ряду между рентгенографией и компьютерной томографией, томосинтез можно считать интересной альтернативой данным методам. Являясь программно-технической опцией рентгенографической системы, томосинтез представляет возможности выполнять исследования, близкие по информативности к КТ, а в случаях с наличием металлоконструкций в теле пациента — и превосходящих таковую при значительно меньшей лучевой нагрузке на пациента, более низкой стоимости исследования, а также при меньших временных затратах на обследование и обработку данных.

Ключевые слова: цифровой линейный томосинтез, цифровая рентгенография, лучевая диагностика, плоскостовый детектор, онкологический скрининг

ABSTRACT

Modern medicine widely use radiological techniques in many fields and areas, such as screening, diagnosis, clarifying the nature of changes in the internal organs.

One of the leaders in diagnostic imaging methods, which are based on X-rays: roentgenography and CT scan. These methods, theoretical basis of which have found their technical realization in the medicine in a relatively short period of time, and they quickly entered into the daily practice of professionals. But there is a survey methodology, theoretical foundations of which were nominated some earlier to the point when their practical possibility appears. And now they are gradually coming into practice ray diagnosticians, complementing the long-known technique of examination and in many ways allowing to make the diagnostic process more accurate, faster and better. One of these methods is a digital linear tomosynthesis. Occupying an intermediate position in the diagnostic range between radiography and computed tomography, tomosynthesis can be considered as an interesting alternative to these methods. As a software and hardware option of the radiographic system, tomosynthesis is possible to carry out research in information close to the CT scan, and in the cases with the presence of metal and surpassing such, at a much lower radiation dose to the patient, the lower cost of research, and at less time costs evaluation and processing.

Key words: linear digital tomosynthesis, digital radiography, radiology, flat panel detector, cancer screening

Введение

Рентгеновское излучение было открыто Вильгельмом Конрадом Рентгеном, который назвал их X-лучами (x-ray). Статья Рентгена под названием «О новом типе лучей» была опубликована 28 декабря 1895 г. в журнале Вюрцбургского физико-медицинского общества [1]. Шестью годами позднее именно за открытие икс-лучей В.Рентген стал первым лауреатом Нобелевской премии по физике. Также Рентген разработал основы рентгенодиагностики: «Если держать между разрядной трубкой и экраном руку, то видны темные тени костей в слабых очертаниях тени самой руки» [2].

С тех пор рентген прочно вошел в медицинскую практику и в течение многих лет именно он служил основным инструментом диагностики большого количества заболеваний.

Однако, много лет спустя, в 1972 г. миру был представлен совершенно новый метод рентгенодиагностики — компьютерная томография. Он был предложен Годфри Хаунсфилдом и Алланом Кормаком и был назван методом неразрушающего послойного исследования внутренней структуры объекта. За эту разработку ученые были удостоены Нобелевской премии. Метод основан на измерении и сложной компьютерной обработке разности ослабления рентгеновского излучения различными по плотности

тканями. Компьютерную томографию отличала от методов рентгенодиагностики высокая разрешающая способность, которая не была доступна даже при использовании линейной томографии на рентгеновских аппаратах. Постепенно с развитием технологий КТ стала ведущим методом лучевой диагностики заболеваний легких, позволяя решать самые трудные задачи. Но при этом возрастала и лучевая нагрузка на пациента, получаемая во время исследования. Также немаловажным был факт высокой стоимости исследования в сравнении с обычной рентгенографией [3–5].

Тем не менее, рентгенодиагностика остается основным методом во врачебной практике по сей день благодаря низкой стоимости, доступности [6, 7], скорости проведения исследований, низкой лучевой нагрузке на пациента, а также низкой стоимости исследований. Однако низкая чувствительность и специфичность [8–12] рентгенографии не позволяет использовать ее в качестве скринингового метода, несмотря на свои преимущества [13].

Между тем, со дня открытия В. Рентгена многие ученые пытались найти альтернативные применения рентгеновскому излучению. В 1914 г. Маер [14] предложил двигать рентгеновскую трубку параллельно телу больного, при этом можно было произвести снимок слоя, лежащего на определенной глубине исследуемого объекта: за один проход трубки получался один снимок. В последующем этот метод получил название линейной томографии. В то время это был большой шаг в мире рентгенодиагностики, так как он давал возможность более досконально изучить те объекты, которые раньше перекрывались другими анатомическими структурами. Кроме того, что данный способ рентгенологического исследования позволял получить срез на определенной глубине, он значительно увеличивал дозу излучения, которую получал пациент в ходе процедуры. И если рентгенологу было необходимо получить серию снимков определенного объекта на разных глубинах, то в соответствии с увеличением количества срезов увеличивалось количество проходов трубки над пациентом, увеличивая таким образом суммарную дозу облучения, полученную в ходе обследования.

Но в то время инженерам не хватало теоретической или технической базы для осуществления замыслов ученых и многие разработки так и не были реализованы. Одним из таких методов был томосинтез, теоретические основы которого были представлены Ziedses des Plantes [15] еще в 30-х гг. XX в. Тем не менее, до разработки цифровых детекторов были еще многие десятилетия и окончательное осуществление томосинтеза в том виде, в котором он существует на данный момент, было явно невыполнимым

в те дни. Впервые термин «томосинтез» в своей статье употребил Грант [16] в 1972 г., в которой он описал метод «простой реконструкции томосинтеза». Но данный метод снова нельзя было осуществить технологически, так как в то время не было приемника изображения, способного принимать сразу серию изображений, выполненных под разными углами томографии. Кроме того, даже появление в 1980-х гг. XX в. систем компьютерной радиологии не дало возможности воплотить томосинтез в жизнь, потому как по-прежнему требовался универсальный приемник, способный обрабатывать сразу серию снимков. Также технические возможности того времени не позволяли решить и другие задачи, в том числе наложение теней объектов, которые находятся вне плоскости исследования. Когда рентгеновская трубка при обычной аналоговой пленочной томографии движется во время получения изображения, то объекты в плоскости интереса остаются в фокусе, но объекты вне плоскости исследования размыты по отношению к плоскости интереса. Данная проблема актуальна для низкоконтрастных мягких тканей, в то время как при, например, внутривенной урографии визуализация контрастированных почек, мочеточников и мочевого пузыря не ставила столь высокие требования к устранению наложения теней выше- и нижележащих анатомических структур. К середине 80-х гг. ряд исследователей (Ghosh Roy et al. [17], Chakraborty et al. [18], Ruttimann et al. [19], Dobbins et al. [20]) сумели преодолеть размытость изображения путем применения специальных алгоритмов обработки изображений.

Ситуация существенно изменилась в конце 1990-х гг., когда были разработаны первые плоскопанельные цифровые рентгенографические детекторы. Эти детекторы наконец позволили получать стабильные изображения высокой четкости с низким уровнем шума, без геометрических искажений, которые могут работать с достаточной для выполнения томосинтеза скоростью.

Цифровой линейный томосинтез

Данная процедура является дополнительной программно-технической возможностью для аппаратов, на которых проводятся стандартные рентгенологические обследования. Благодаря этому нет необходимости изыскивать дополнительные площади и переоборудовать рентгенкабинеты.

Цифровой линейный томосинтез — это рентгенологическая процедура, при которой за один проход рентгеновской трубки над пациентом производится мультипланарная двумерная рентгенография (рис. 1).

Описание метода

Исследование может производиться как в положении стоя, так и в положении лежа в случаях с тяжелооболочными пациентами. После выбора анатомической программы согласно области интереса и, при необходимости, корректировки глубины и шага среза, производится томография. Условия исследования: 65 kVp/160 mA. Полное сканирование занимает 11 с и легко укладывается в течение интервала, когда человек задерживает дыхание.

Результатом исследования является серия сканов, выполненных на различной глубине объекта в двумерном пространстве. Как правило, толщина каждого среза составляет 5–10 мм. Далее с помощью специальной программы производится реконструкция полученных изображений на основе алгоритмов, направленных на улучшение качества полученных сканов, устранение размытости изображения и наложения теней от соседних анатомических структур (рис. 2).

Методы реконструкции

Наиболее распространенным алгоритмом реконструкции, используемый при томосинтезе, является метод сдвига и добавления.

При параллельном движении трубки и детектора происходит сдвиг проекции каждого изображения на заданную величину, которые потом собираются в единое изображение. Таким образом, на определенной заданной глубине объект может быть выведен в фокус.

Для устранения размытости изображений используется метод фильтрованных обратных проекций [22], который является типичным методом реконструкции, ранее широко используемый в компьютерной томографии [23]. Этот алгоритм позволяет создавать томографическое изображение на любой плоскости поперечного сечения за один проход рентгеновской трубки над пациентом.

В итоге получается серия изображений, представленных в виде кинопетли, где каждое последующее изображение отличается от предыдущего на величину заданного шага среза томографии. Для удобства программно предусмотрена возможность работы как с отдельным изображением с разметкой и измерениями разных анатомических структур, так и со всей кинопетлей.

Более того, у врача есть возможность дальнейшей работы с уже полученными данными исследования без непосредственного повторного участия пациента в данной процедуре. Рентгенолог может обработать их с учетом необходимых ему измененных параметров. Например, цифровой томосинтез орга-

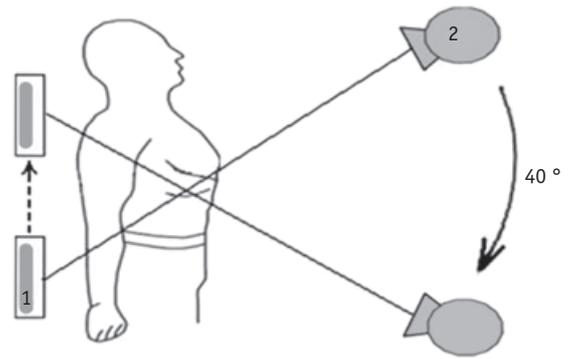


Рис. 1. Общий принцип работы рентгениагностической системы при выполнении цифрового линейного томосинтеза: 1 – плоскопанельный детектор, 2 – рентгеновская трубка

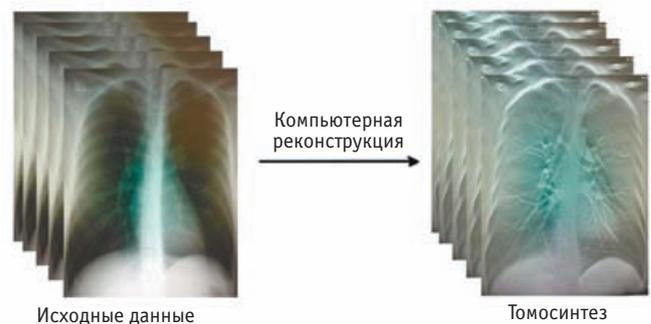


Рис. 2. Формирование изображений цифрового линейного томосинтеза

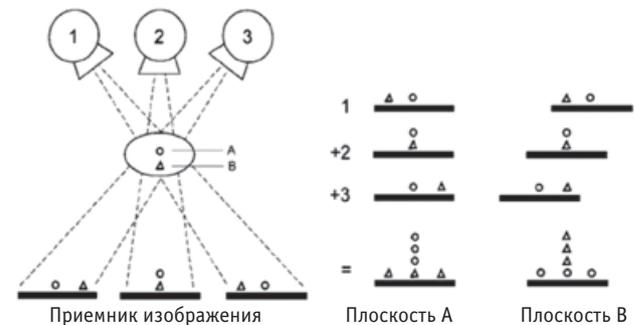


Рис. 3. Процесс обработки исходных данных цифрового линейного томосинтеза с использованием алгоритма сдвига и добавления (shift and add method) [21]

нов грудной полости был выполнен с шагом в 5 мм. В процессе просмотра полученных данных рентгенолога заинтересовало определенное место в легком. Он имеет возможность обратиться к зарегистрированным данным и изменить шаг томографии, чтобы лучше рассмотреть локализованные там изменения.

Длительность исследования

Проведение томосинтеза у подготовленного специалиста занимает до 5 мин. Обработка полученных данных в зависимости от заданных условий потребует дополнительных 5 мин. При этом в ходе обработки данных одного пациента можно проводить одновременно исследование следующего пациента любой сложности. Таким образом, проведение томосинтеза не оказывает существенного влияния на темпы выполнения рутинных диагностических процедур, в то время как исследование органов грудной полости методом КТ занимает 10–15 мин без учета времени, которое нужно в дальнейшем затратить на обработку полученных сканов.

Кроме того, ускорению исследований может способствовать применение в отделении автоматизированных рабочих мест (АРМ) рентгенолога как в отдельности, так и совместно с медицинской информационной системой больницы. Это позволяет получать данные пациента непосредственно из электронной истории болезни. Таким образом можно уменьшить время обследования пациента до 3–4 мин.

Чувствительность метода

Матрицы плоскопанельных детекторов современных цифровых аппаратов с функцией томосин-

теза имеют размер 2880×2880 пикселей, позволяя получить максимально точное и детализированное изображение любого исследуемого объекта даже при большом увеличении на мониторе врачебной компьютерной станции.

При выборе программы и условий проведения томосинтеза рентгенолог имеет возможность задать необходимую толщину среза в зависимости от целей и области исследования: так, например, для томосинтеза органов грудной полости оптимальным считается шаг томографии в 5 мм, так как согласно рекомендациям общества Флейшнера очагоподобные тени 4–5 мм не представляют большой опасности, поскольку риск их малигнизации менее 1 % [24].

«Томосинтез расширяет пределы обнаружения существенно меньших очагоподобных изменений, чем традиционная рентгенография», — отмечает в своей работе Доббинс. «Из очагоподобных теней, соответствующих рекомендациям общества Флейшнера (> 4 мм в диаметре), 74 % были видны при томосинтезе по сравнению с 25 % при стандартной рентгенографии, что указывает на трехкратное увеличение чувствительности обнаружения» [25] (рис. 4, 5).

Для исследований костной системы оптимальным является шаг в 1–2 мм для более точной визуализации костно-травматических и костно-деструктивных изменений (рис. 6–8). Кроме того, рентгенолог

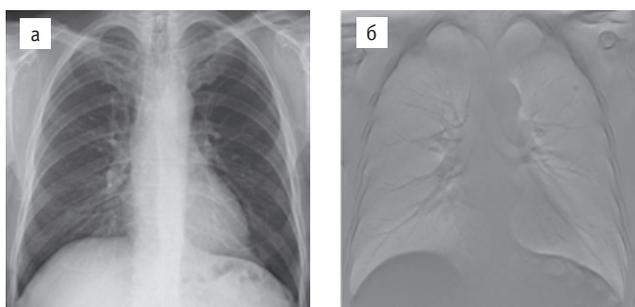


Рис. 4. а) Цифровая рентгенограмма пациента С. 64 года, диагноз — рак желудка $T_4N_1M_1$. б) Томосинтез пациента С. Единичная очаговая тень левого легкого

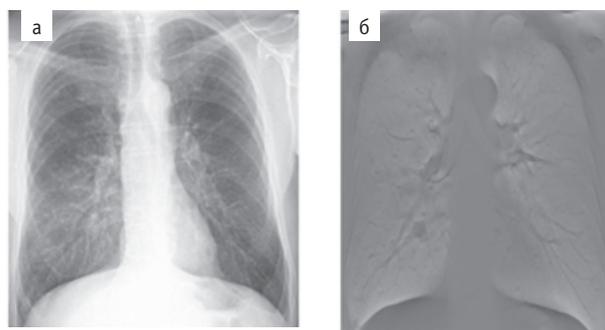


Рис. 5. а) Цифровая рентгенограмма пациента О. 65 лет, диагноз — рак простаты $T_4N_xM_1$. Единичные очагоподобные тени справа на фоне явлений пневмофиброза. б) Томосинтез пациента О. Множественное метастатирование в легкие



Рис. 6. Перелом дистального эпифиза лучевой кости в стадии консолидации в условиях наложения гипсовой лангеты



Рис. 7. Перелом надколенника

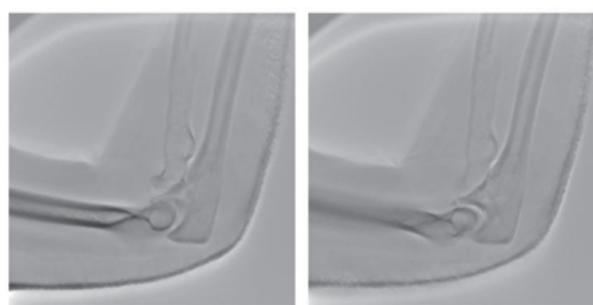


Рис. 8. Вколоченный перелом головки правой лучевой кости, оскольчатый перелом венечного отростка правой локтевой кости в условиях наложения гипсовой лангеты

имеет возможность вернуться к исходным данным, чтобы более детально обработать интересующую его анатомическую область с шагом вплоть до 0,5 мм.

Таким образом, удастся достичь качества изображения, близкого по качеству к КТ-исследованиям. При необходимости получить дополнительные данные можно выполнить исследование, используя другую дискретизацию области интереса.

Лучевая нагрузка на пациента

Как было сказано выше, при выполнении томосинтеза получается серия срезов, каждый со сравнительно небольшой дозой облучения. Это достигается, прежде всего, тем, что исследование проводится за один проход трубки над пациентом и нет необходимости производить данную процедуру повторно (рис. 9).

В табл. 1 представлены данные зарубежных исследований.

Они свидетельствуют, что лучевая нагрузка на пациента при проведении томосинтеза в десятки раз меньше, чем при проведении КТ, и в 2–4 раза выше, чем при цифровой рентгенографии. А это значит, что при необходимости томосинтез можно прово-

Таблица 1

Сравнение значений лучевой нагрузки на пациента по видам исследований

Значения лучевой нагрузки по данным исследований	Вид исследования		
	Цифровая рентгенография	Томосинтез	КТ
John M. Sabol [26] (эффективная доза, мЗв)	0,056–0,068	0,124–0,134	–
Magnus Båth [27] (эффективная доза, мЗв)	0,02	0,13	7
S. Koyama et al. [28] (эффективная доза, мЗв)	0,025	0,92	15
Paola Bregant et al. [29] (эффективная доза, мЗв)	0,06	0,2	5–10
M. Ito [30] (доза облучения, мГр)	0,09	0,21	2,05



Рис. 9. Исследование лучевой нагрузки при проведении томосинтеза с использованием антропоморфного фантома [28]

дить более часто пациентам из групп риска, причем появляется возможность дополнять томосинтезом цифровую рентгенографию, а в некоторых случаях и полностью ее заменять. Иными словами, томосинтез может быть использован как скрининг-метод с минимальным вредом для здоровья пациентов. А диагностические возможности его для лучевых диагнозов намного шире, нежели при стандартной цифровой рентгенографии.

Область применения

Область применения томосинтеза имеет довольно широкий диапазон. Наиболее часто он используется в исследовании органов грудной клетки с целью обнаружения очаговых теней, в том числе как скрининг-метод для диагностики раннего метастатического поражения у онкологических больных [31], в исследовании молочных желез для обнаружения рака, в исследованиях костно-суставной системы, в первую очередь для обнаружения травматических и деструктивных изменений (рис. 10), в исследовании мочевыделительной системы при проведении внутривенной урографии для уточнения характера выявленных изменений.

Томосинтез позволяет устранить эффект наложения гипсовых лангет и дает возможность более детально визуализировать изменения костно-суставной системы в сравнении с цифровой рентгенографией. В отличие от КТ, при томосинтезе отсутствуют артефакты от металла, что делает томосинтез методом выбора в тех случаях, когда необходимо динамическое наблюдение после остеосинтеза или имплантации эндопротеза (рис. 11) [33].

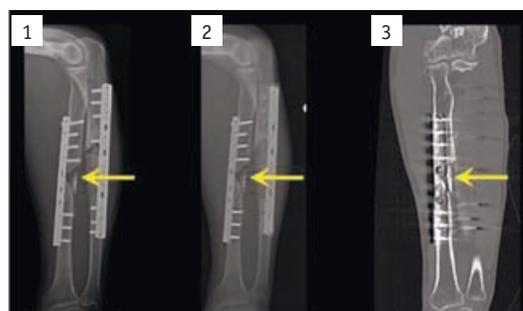


Рис. 10. Сравнение возможностей визуализации костных структур в условиях наложения металлоконструкций при использовании цифровой рентгенографии, цифрового линейного томосинтеза и компьютерной томографии [32]
1 – цифровая рентгенография; 2 – томосинтез;
3 – компьютерная томография



Рис. 11. Консолидированный перелом нижней трети диафиза большеберцовой кости в условиях металлостеосинтеза, консолидированный винтообразный перелом нижней трети диафиза малоберцовой кости

Стоимость исследования

Что касается финансовых затрат, функция томосинтеза является программно-технической опцией системы цифровой рентгенографической системы, так что стоимость исследования в несколько раз ниже КТ-исследования. Возможности современных цифровых рентгеновских аппаратов позволяют применять томосинтез для различных групп пациентов, в том числе для тяжелобольных и малоподвижных.

Дополнительные финансовые затраты для отделения рентгенологии вызваны увеличением времени изучения рентгенологом снимков, стоимости хранения и обслуживания цифровых систем при их наличии, и другими факторами.

Заключение

Таким образом, цифровой линейный томосинтез можно считать интересной и функциональной альтернативой рентгенографии и линейной томографии в таких областях как обследование органов грудной полости, костно-суставной системы и др., в том числе как скрининг-метод для диагностики раннего метастатического поражения у онкологических больных. С точки зрения снижения дозы облучения пациентов и точки зрения экономики, томосинтез может применяться как эффективный и простой метод рентгеновской цифровой томографии, причем либо вместе с обычной рентгенографией, либо без нее, а в отдельных случаях может заменять КТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Рентгеновское излучение» <http://ru.wikipedia.org>
2. История рентгениагностики <http://xray.rusmedserv.com/history>

3. Mayo J.R., Aldrich J., Muller N.L. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. // *Radiology*, 2003, **228**, P. 15–21.
4. Renton J., Kincaid S., Ehrlich P.F. Should helical CT scanning of the thoracic cavity replace the conventional chest x-ray as a primary assessment tool in pediatric trauma? an efficacy and cost analysis. // *J. Pediatr. Surg.*, 2003, **38**, P. 793–797.
5. Payne J.T. CT radiation dose and image quality. // *Radiol. Clin. North. Amer.*, 2005, **43**, P. 953–962.
6. Geitung J.T., Skjaerstad L.M., Göthlin J.H. Clinical utility of chest roentgenograms. // *Eur. Radiol.*, 1999, **9**, P. 721–723.
7. Speets A.M., van der Graaf Y., Hoes A.W. et al. Chest radiography in general practice: indications, diagnostic yield and consequences for patient management. // *Brit. J. Gen. Pract.*, 2006, **56**, P. 574–578.
8. Kaneko M., Eguchi K., Ohmatsu H. et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. // *Radiology*, 1996, **201**, P. 798–802.
9. Schueller G., Matzek W., Kalhs P., Schaefer-Prokop C. Pulmonary infections in the late period after allogeneic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography. // *Eur. J. Radiol.*, 2005, **53**, P. 489–494.
10. Blanchon T., Bréchet J.M., Grener P.A. et al. Base line results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest x-ray (CXR). // *Lung Cancer*, 2007, **58**, P. 50–58.
11. Elmali M., Baydin A., Nurai M.S. et al. Lung parenchymal injury and its frequency in blunt thoracic trauma: the diagnostic value of chest radiography and thoracic CT. // *Diagn. Interv. Radiol.*, 2007, **13**, P. 179–182.
12. Graffelman A.W., Willemsen F.E., Zonderland H.M. et al. Limited value of chest radiography in predicting ethiology of lower respiratory tract infection in general practice. // *Brit. J. Gen. Pract.*, 2008, **58**, P. 93–97.
13. Gomi T. X-ray digital linear tomosynthesis imaging for artificial pulmonary nodule detection. // *J. Clin. Imaging Sci.*, **1**, Issue 1, Jan–Mar 2011, 3 pp.
14. Розенитраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгениагностика заболеваний органов дыхания. — М.: Медицина, 1978, С. 65–66.
15. Ziedses des Plantes B.G. Eine neue methode zur differenzierung in der roentgenographie planigraphie. // *Acta Radiol.*, 1932, **13**, P. 182–192.
16. Grant D.G. Tomosynthesis: A three-dimensional radiographic imaging technique. // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-19, 1972, P. 20–28.
17. Ghosh Roy D.N., Kruger R.A., Yih B., Del Rio P. Selective plane removal in limited angle tomographic imaging. // *Med. Phys.*, 1985, **12**, P. 65–70.

18. *Chakraborty D.P., Yester M.V., Barnes G.T., Lakshminaray-anan A.V.* Self-masking subtraction tomosynthesis. // *Radiology*, 1984, **150**, P. 225–229.
19. *Ruttimann U.E., Groenhuis R.A.J., Webber R.L.* Restoration of digital multiplane tomosynthesis by a constrained iteration method. // *IEEE Trans. Med. Imaging*, 1984, **3**, P. 141–148.
20. *Dobbins III J.T., Powell A.O., Weaver Y.K.* Matrix inversion tomosynthesis: Initial image reconstruction. // In *RSNA 73rd Scientific Assembly, Chicago, IL, 1987*, unpublished.
21. *Båth M.* Tomosyntes: principer och tillämpningar Strålskydd och bildoptimering, Stora Brännbo. 24–25 maj 2010, 9.
22. *Takumi Y. et al.* Development of a digital tomosynthesis workstation. // *Shimadzu Rev.*, 2005, **61**, P. 127–134.
23. *Lauritsch G., Harer W.H.* A theoretical framework for filtered back-projection in tomosynthesis. // *Proc. SPIE*, 1998, **3338**, P. 1127–1137.
24. Fleischner Society Recommendations Incidental Pulmonary Nodule Follow-up. // *Radiology*, 2005, **237**, No. 2, P. 395–400.
25. Цифровая многосрезовая линейная томография (томосинтез), http://www.shimadzu.ru/medical/Flexa/sonial_1.htm
26. *Sabol J.M.* A Monte Carlo estimation of effective dose in chest tomosynthesis. // *Med. Phys.*, 2009, **36**, No. 12, P. 5486.
27. *Båth M.* Tomosyntes – principer och tillämpningar, 2010, 23 pp.
28. *Koyama S., Aoyama T., Oda N., Yamauchi-Kawaura C.* Radiation dose evaluation in tomosynthesis and C-arm cone-beam CT examinations with an anthropomorphic phantom. // *Med. Phys.*, 2010, **37**, No. 8, P. 4301–4309.
29. *Bregant P., de Denaro M., Pittera S.* // *Digital Tomosynthesis*, 2010, 12 pp.
30. *Ito M.* The clinical utility of tomosynthesis in lung cancer diagnosis. // 50th Annual Meeting of Japan Lung Cancer Society, 12–13 november 2009, 2 p.
31. *Левитов А.А., Краснюк В.И., Ситникова Е.В., Дунаев А.П.* Эффективность рентгеновского цифрового линейного томосинтеза в визуализации очаговых образований легких, подозрительных на метастатическое поражение, в сравнении с цифровой рентгенографией у больных раком молочной железы. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2013, **57**, № 2, С. 46–52.
32. *Blum A.* Flat Panel Detector and metal implants: new applications? Service d’Imagerie Guilloz, CHU Nancy – France, www.imagerieguilloz.com, 34 pp.
33. *Casey B.* Digital tomosynthesis beats standard DR in finding chest lesions, 2008, 2 pp.

Поступила: 01.10.2013

Принята к публикации: 19.03.2014

А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, С.И. Ткачев, В.Ф. Царюк, С.С. Гордеев, А.Г. Перевощиков, В.В. Глебовская, А.В. Полюновский

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

A.O. Rasulov, D.V. Kuzmichev, S.I. Tkachev, V.F. Tsaryuk, S.S. Gordeyev, A.G. Perevoschikov, V.V. Glebovskaya, A.V. Polinovskiy

Factors of Chemoradiotherapy Efficacy of Localized Rectal Cancer

РЕФЕРАТ

Цель: Рассмотрен вопрос выявления факторов лечебного патоморфоза рака прямой кишки после курса предоперационной крупнофракционной лучевой терапии с параллельным использованием фторпиримидинов и радиомодификаторов лучевой терапии.

Материал и методы: Работа основана на анализе результатов лечения 137 пациентов, которым проведен курс неoadъювантной химиолучевой терапии 5×5 Гр. Согласно выделенным факторам: пол, возраст, гистологическое строение опухоли, размеры опухоли, конкретная схема лечения, стадия опухоли (II или III) и интервал времени, — проведен анализ зависимости влияния каждого фактора и ряда факторов на уровень выраженности лечебного патоморфоза в первичной опухоли.

Результаты: Достоверного влияния перечисленных факторов на вероятность достижения патоморфоза III и IV степени не выявлено. Определяется слабая корреляционная зависимость степени лечебного патоморфоза в зависимости от интервала времени до операции.

Заключение: Не было выявлено влияния изученных параметров на лечебный патоморфоз. Получение выраженного и полного лечебного патоморфоза в первичной опухоли коррелирует с отсутствием местных рецидивов и отдаленных метастазов.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, химиолучевая терапия, лечебный патоморфоз

ABSTRACT

Purpose: Factors of treatment response after chemoradiotherapy with fluoropyrimidines and radiosensitizers are discussed.

Methods: 137 patients, who received 5x5 Gy chemoradiotherapy were included in this study. A multifactor analysis was performed regarding the impact of sex, age, tumor histology, tumor size, treatment scheme, tumor stage (II or III) and time to surgery on tumor regression.

Results: No significant association was observed in investigated factors and grade III–IV treatment response. There was only low correlation between time to surgery and tumor regression.

Conclusions: We observed no impact of investigated factors on tumor regression. Complete and near-complete tumor regression in our study was associated with absence of local recurrences and distant metastases.

Key words: colorectal cancer, combined treatment, chemoradiotherapy, tumor regression

Введение

Проблема лечения рака прямой кишки остается одной из самых актуальных и сложных в современной клинической онкологии и хирургии. Основной причиной этого является неуклонный мировой рост заболеваемости раком прямой кишки, сопровождающийся высоким уровнем смертности [12]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Российской Федерации, где заболеваемость раком прямой кишки за 10 лет возросла практически в 1,5 раза с 60,4 в 2001 г. до 87,9 на 100 тыс. населения в 2011 г. Уровень летальности за этот период имеет тенденцию к снижению, хотя остается достаточно значительным — 35,1 и 27,7 на 100 тыс. населения соответственно [27].

В современных условиях основной целью лечения больных раком прямой кишки является полное выздоровление с сохранением функции управляемой

дефекации, что требует применения мультидисциплинарного подхода. Целесообразность проведения предоперационной лучевой терапии при раке прямой кишки была показана в ряде работ [9, 17, 24]. Основные задачи предоперационной терапии состоят в достижении регрессии опухоли и повышении абластики хирургического вмешательства.

В 1956 г. W. Доегг разработал классификацию и определение патоморфоза. Он различал: 1) естественный патоморфоз, т.е. спонтанные изменения картины болезни, возникшие вследствие изменения как внешних (изменения экологии человека), так и внутренних (изменения конституции человека) причин болезни; 2) индуцированный, или лечебный, патоморфоз, т.е. изменения проявлений болезни, вызванные терапевтическими воздействиями. Лечебному патоморфозу стало уделяться особое внимание. При этом подчеркивалась одна важная его особенность —

он не закреплен генетически в наследственном коде, поэтому возможна реверсия болезни после устранения лечебного фактора [7].

Морфологические методы позволяют установить глубину и характер изменений в опухолевой ткани даже при отсутствии ощутимого клинического эффекта. Одной из наиболее распространенных методик оценки лечебного патоморфоза является классификация Г.А. Лавниковой [28]. Данная классификация основана на учете изменений общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность). Выделяют IV степени лечебно-патоморфоза:

- для I степени сохраняются один и тот же тип гистологического строения опухоли и взаимоотношение между паренхимой и стромой, отмечается незначительный полиморфизм паренхиматозных элементов опухоли;
- для II степени примерно 1/3 часть опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии, отмечается очаговое исчезновение паренхимы и разрастание стромы, частично отсутствует эпителиальная выстилка в атипичных железах;
- для III степени 2/3 части опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии, паренхима опухоли в виде единичных островков среди некроза и фиброза ткани, резкая анаплазия и полиморфизм раковых клеток;
- для IV степени патоморфоза характерны замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях выявляются атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

Лечебный патоморфоз рассматривается как один из важных критериев сравнительной оценки эффективности различных схем лечения злокачественных опухолей [1, 6, 26]. Достижение максимальной регрессии опухоли, и, соответственно, патоморфоза имеет не только научный, но и практический интерес, поскольку влияет на прогноз исхода лечения. В ряде проведенных исследований была показана корреляционная зависимость степени лечебного патоморфоза в опухоли и частоты местного рецидивирования, отдаленного метастазирования и выживаемости онкологических больных [3, 19, 20, 25]. Достоверное улучшение выживаемости больных раком прямой кишки с выраженным и полным лечебным патоморфозом свидетельствует об актуальности фактора повреждения опухолевых клеток. Однако далеко не у всех пациентов удается добиться полного клинического и патоморфологического ответа,

что говорит о различной чувствительности опухолевых клеток к методам комбинированного лечения. С целью идентификации критериев радиочувствительности опухоли нами проведен анализ клинического материала, накопленного в отделении проктологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.

Материал и методы

С 2010 по 2013 гг. было проведено исследование частоты достижения лечебного патоморфоза III и IV степени в зависимости от пола, возраста, гистологического строения, размеров опухоли, конкретной схемы лечения, стадии опухоли (II или III). В исследование включались больные раком прямой кишки со стадией опухолевого процесса $T_{2-3}N_{0-2}M_0$ (по классификации TNM 7-й редакции), которым на предоперационном этапе проводился курс химиолучевой терапии. Химиолучевое лечение проводилось по оригинальной методике: лучевая терапия РОД 5 Гр, СОД 25 Гр, один из препаратов фторпиримидинового ряда – капецитабин 2000 мг/м²/сут дни 1–14 per os; 5-фторурацил 425 мг/м² в/в дни 1–5; тегафур 800 мг/м²/сут дни 1–21, а также локальная гипертермия 41–45 °С дни 3–5 в течение 60 мин, метронидазол 10 г/м² per rectum, дни 3, 5.

Особенностью внутриволокнистой гипертермии является то, что ее проведение возможно при локализации опухоли в ниже- и среднеампулярном отделах прямой кишки и ширине опухолевого канала не менее 10 мм. Данный факт обусловлен конструктивными особенностями аппарата гипертермии. Следовательно, при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки и стенозом просвета кишки менее 10 мм гипертермия не проводилась.

После окончания используемой схемы предоперационной терапии, через 3–4 недели выполнялось обследование для оценки эффекта лечения, которое включало в себя видеоколоноскопию, ирригоскопию, трансректальное УЗИ, МРТ малого таза. Характер и объем операции определялся уровнем локализации опухоли в прямой кишке, степенью ее местного распространения с учетом регрессии.

Статистические расчеты проводились с использованием программы STATISTICA 6, SPSS-v.20.

Токсичность лечения определялась от момента начала лечения до дня хирургического лечения. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся доверительный интервал 95 % и двусторонний *p*. Влияние лечебного патоморфоза на результаты лечения оценивалось при помощи биномиальной (логистической) регрессии.

Результаты

Данное лечение проведено 137 больным, среди которых женщин было 67 (48,9 %) и 70 (51,1 %) мужчин. Возрастной интервал пациентов варьировал от 40 до 75 лет. Медиана возраста – 54,7 лет. В зависимости от локализации опухоли в прямой кишке, больные распределились следующим образом (табл. 1).

Распределение пациентов в зависимости от степени дифференцировки клеточных элементов в опухоли представлено в табл. 2.

Как видно из представленных данных, у подавляющего большинства пациентов выявлялась умеренно дифференцированная аденокарцинома прямой кишки.

По степени инвазии кишечной стенки пациенты распределились следующим образом: у 30 (21,9 %) больных опухоль прорастала мышечный слой стенки кишки (T₂ стадия) и у 107 (78,1 %) опухоль распространялась в жировую клетчатку прямой кишки (T₃ стадия опухолевого процесса). Медиана размера опухоли составила 4,8 см.

По результатам послеоперационного морфологического исследования, согласно используемой классификации Г.А. Лавниковой, у 57 больных зарегистрирована III и IV степень лечебного патоморфоза в опухоли (41,6 %). У 74 пациентов лечебный патоморфоз соответствовал I и II степени (54 %). В 6 (4,4 %) наблюдениях признаков патоморфоза в опухоли не зарегистрировано. Лечебный патоморфоз III степени в первичной опухоли зарегистрирован у 28 (20,4 %) пациентов, IV степени – у 29 (21,1 %) больных. Полный морфологический ответ при T₂ опухоли наблюдался у 23,3 % пациентов, при T₃ – у 20,6 % больных. Распределение лечебного патоморфоза в зависимости от количества используемых модификаторов в процессе лучевой терапии было следующим (табл. 3).

Как видно из представленной таблицы достоверных различий по частоте лечебного патоморфоза III–IV степени в группах с разными методиками лечения получено не было.

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от частоты III и IV степени лечебного патоморфоза и вида используемой программы предоперационной терапии

Степень леч. пат.	Вид лечения						Всего
	Лт + Гт + МЗ + Кс	Лт + МЗ + Кс	Лт + Гт + МЗ + 5ФУ	Лт + МЗ + 5ФУ	Лт + Гт + МЗ + Фт	Лт + МЗ + Фт	
1 ст	3 7,7 %	1 4,0 %	2 7,7 %	2 20,0 %	4 20,0 %	2 11,8 %	14
2 ст	17 43,6 %	12 48,0 %	15 57,7 %	4 40,0 %	7 35,0 %	5 29,4 %	60
3 ст	8 20,5 %	3 12,0 %	4 15,4 %	2 20,0 %	5 25,0 %	6 35,3 %	28
4 ст	9 23,1 %	8 32,0 %	4 15,4 %	2 20,0 %	4 20,0 %	2 11,8 %	29
нет	2 5,1 %	1 4,0 %	1 3,9 %	0 0,0 %	0 0,0 %	2 11,8 %	6
Всего	39	25	26	10	20	17	137

Примечание: ЛТ – лучевая терапия, Гт – гипертермия, МЗ – метронидазол, Кс – кселода, 5ФУ – 5-фторурацил

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке

Локализация опухоли	Аб.ч	%
Нижнеампулярный (0–5 см от края ануса)	30	21,9
Среднеампулярный (5,1–10 см от края ануса)	88	64,2
Верхнеампулярный (10,1–15 см от края ануса)	19	13,9
Итого:	137	100

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки	Аб.ч	%
Высокодифференцированная аденокарцинома	12	8,8
Умереннодифференцированная аденокарцинома	101	73,7
Низкодифференцированная аденокарцинома	15	10,9
Слизистая аденокарцинома	8	5,9
Перстневидноклеточный рак	1	0,7
Итого:	137	100

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от выраженности лечебного патоморфоза в опухоли и количества используемых модификаторов

Патоморфоз	Вид лечения	Вид лечения	Кол-во
Степень выраженности	Фторпиримидин, Метронидазол, Гипертермия	Фторпиримидин, Метронидазол	Всего
1 ст	9* 10,6 %	5* 9,6 %	14
2 ст	39* 45,9 %	21* 40,4 %	60
3 ст	17* 20,0 %	11* 21,2 %	28
4 ст	17* 20,0 %	12* 23,1 %	29
0 ст	3* 3,5 %	3* 5,8 %	6
Всего	85	52	137

* – различия между группами не достоверны $p > 0,05$

Частота достижения лечебного патоморфоза III и IV степени в зависимости от вида используемой программы предоперационного лечения представлена в табл. 4.

Как видно из результатов анализа, представленных в табл. 4, чаще полный лечебный патоморфоз достигается при использовании капецитабина в рамках комбинированного лечения. Данный показатель составил 23,1 % при применении трехкомпонентной программы лечения и 32 % при использовании двухкомпонентной программы лечения при $p > 0,05$.

Важным фактором лечебного патоморфоза в опухоли является интервал времени от окончания химиолучевой терапии до операции. Большинство больных (70,8 %) оперированы через 3–6 недель после окончания химиолучевого этапа лечения, 2,2 % пациентов – через 1–2 недели и 27 % через 7–10 недель после окончания неoadъювантной терапии. Проведен анализ корреляционной зависимости интервала времени и частоты лечебного патоморфоза в опухоли, представленный на рис. 1.

Как видно из представленного графика, определяется слабая корреляционная зависимость степени лечебного патоморфоза от времени до операции, что в первую очередь можно объяснить неравномерным распределением исследуемой группы по интервалам до проведения хирургического этапа лечения.

Проведенный анализ частоты достижения лечебного патоморфоза III и IV степени в зависимости от пола, возраста, гистологического строения, размеров опухоли, конкретной схемы лечения, стадии опухоли (II или III) и интервала времени до хирургического лечения при помощи логистической (биномиальной) регрессии показал отсутствие достоверного влияния перечисленных факторов на вероятность достижения патоморфоза III и IV степени. Полученные результаты можно частично объяснить небольшим объемом исследуемой группы. Тем не менее, отсутствие локальных рецидивов в исследуемой группе больных

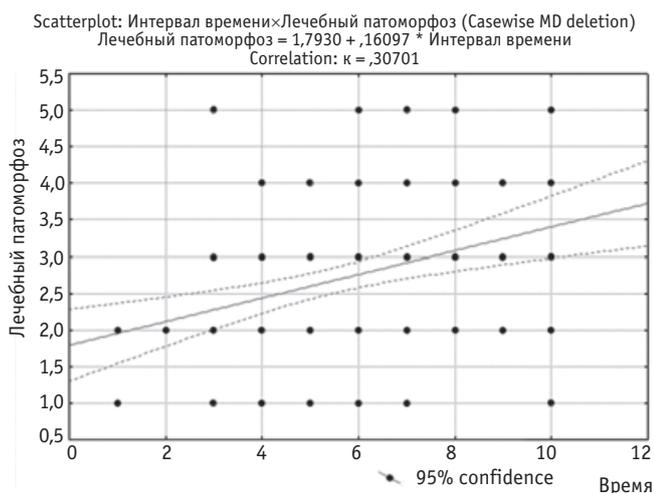


Рис. 1. Зависимость лечебного патоморфоза от интервала времени после окончания химиолучевой терапии до операции (недели)

и низкое число возникших отдаленных метастазов (2,9 %) при медиане наблюдения 8,6 мес свидетельствуют о важности достижения лечебного патоморфоза в опухоли. Необходимо обратить внимание на следующий факт, что все отдаленные метастазы возникли у пациентов с I–II степенью лечебного патоморфоза. Учитывая невысокую медиану наблюдения, данные результаты являются промежуточными и требуют дополнительного анализа с набором материала.

Обсуждение

Выявление факторов, влияющих на выраженность лечебного патоморфоза в опухоли, широко обсуждается в мировом врачебном сообществе. Общепринятыми факторами, влияющими на выраженность патоморфологического ответа опухоли, принято считать глубину инвазии и размеры опухоли [13, 18]. В одном из последних исследований, проведенных под руководством Vallböhmer D., опубликованном в 2012 г., из 85 больных, которым был проведен курс предоперационной химиолучевой терапии, частота регрессии опухоли была достоверно ниже ($p = 0,001$) у пациентов со стадией T_{3-4} рака прямой кишки. Анализ регрессии опухоли проводился по 4 классификациям патоморфоза опухоли (Dworak, Japanese Society of Colorectal Cancer, Junker–Muller, Cologne Grading System). [23]. В нашем исследовании достоверного влияния глубины инвазии на частоту полного лечебного патоморфоза получено не было.

Проведенные рандомизированные исследования показали достоверное увеличение ответа опухоли при использовании химиолучевой терапии в сравнении с предоперационной лучевой терапией [2, 11]. В свою очередь, анализ результатов лечения 4732 больных раком прямой кишки, которым проведена неoadъювантная химиолучевая терапия, показал, что использование двух препаратов в процессе лучевой терапии увеличивает частоту полного лечебного патоморфоза в опухоли по сравнению с одним препаратом [21]. Данные собственного анализа свидетельствуют о том, что применение трех модификаторов, параллельно короткой крупнофракционной лучевой терапии, не увеличивает частоту близкого к полному и полного лечебного патоморфоза в опухоли по сравнению с применением двух радиомодификаторов в процессе лучевой терапии.

Интервал времени между окончанием химиолучевой терапии и появлением полного лечебного патоморфоза изучен в рандомизированном исследовании Lyon 90–01. Результаты свидетельствуют о том, что оптимальный интервал времени составляет 6–8 недель [10]. В нашем исследовании отмечена слабая корреляция времени до операции со степенью лечебного патоморфоза, однако это не относилось к ос-

новным целям исследования, и полученные результаты определяются в первую очередь преобладанием пациентов, которым хирургическое вмешательство было выполнено в срок 3–6 недель после химиолучевой терапии.

Ретроспективный анализ Capirci et al. результатов лечения 566 пациентов, у которых был достигнут полный лечебный патоморфоз в опухоли, показал увеличение до 85 % и 90 % 5-летней безрецидивной и общей выживаемости, а также снижение локальных рецидивов до 1,6 % и отдаленных метастазов до 8,9 % [5].

Метаанализ, опубликованный M. Maas et al., показал снижение частоты местного рецидивирования с 9,7 % до 2,8 % и достоверное увеличение 5-летней безрецидивной с 65,6 % до 83,3 % и общей выживаемости с 76,4 % до 87,6 % у 484 больных с полным лечебным патоморфозом [15].

Метаанализ, проведенный Martin S.T. et al., в который включено 16 исследований с участием 3363 пациентов, показал достоверное увеличение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости; средний показатель составил 90,2 % и 87 % соответственно и снижение местных рецидивов при среднем показателе 0,7 %. Медиана наблюдения в исследовании составила 55,5 месяцев [16]. Аналогичные результаты получены в ряде других исследований [18, 22].

В современной литературе встречаются сообщения о выделении молекулярных предикторов лечебного патоморфоза. Авторы сообщают о корреляционной зависимости уровня экспрессии белка β -catenin, Her2/neu, Ki67, Вах, TS на лечебный патоморфоз [8,14]. Изучение предикторов лечебного патоморфоза относится к перспективным направлениям для дальнейших исследований.

Выводы

В настоящее время основным методом лечения рака прямой кишки является комбинированный, включающий в себя предоперационную химиолучевую терапию и хирургическое лечение. Применение предоперационной химиолучевой терапии позволяет повысить абластичность операции за счет достижения лечебного патоморфоза в первичной опухоли. В свою очередь, полный лечебный патоморфоз коррелирует с низким уровнем местных рецидивов и хорошей долгосрочной выживаемостью. Таким образом, оценка лечебного патоморфоза в опухоли подразумевает не только определение эффективности терапии, но и прогнозирование течения заболевания для планирования последующих этапов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Archer C.D., Parton M., Smith I.E. et al. Early changes in apoptosis and proliferation following primary chemotherapy for breast cancer. // *Brit. J. Cancer*, 2003, **89**, No. 6, P. 1035–1041.
2. Bosset J.-F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. // *N. Engl. J. Med.*, 2006, **355**, No. 1, P. 1114–1123.
3. Bouzourene H., Bosman F.T., Seelentag W. et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. // *Cancer*, 2002, **94**, No. 4, P. 1121–1130.
4. Bramwell V.H. The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. // *Semin. Oncol.*, 1997, **24**, No. 5, P. 561–571.
5. Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **72**, No. 1, P. 99–107.
6. Chang J., Ormerod M., Powles T.J. et al. Apoptosis and proliferation as predictors of chemotherapy response in patients with breast carcinoma. // *Cancer*, 2000, **89**, No. 11, P. 2145–2152.
7. Doerr W. Uber pathomorphose. // *Arzt. Wschr.*, 1956, **6**, P. 121.
8. Drebber U., Madeja M., Odenthal M. et al. β -catenin and Her2/neu expression in rectal cancer: association with histomorphological response to neoadjuvant therapy and prognosis. // *Int. J. Colorectal Dis.*, 2011, **26**, No. 9, P.1127–1134.
9. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, **23**, No. 24, P. 5644–5650.
10. Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J. et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. // *J. Clin. Oncol.*, 1999, **17**, No. 8, P. 2396–2402.
11. Gerard J.-P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFC0 9203. // *J. Clin. Oncol.*, 2006, **24**, No. 28, P. 4620–4625.
12. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. // *Eur. J. Cancer*, 2013, **49**, No. 6, P. 1374–1403.
13. Janjan N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J. et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preopera-

- tive chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **44**, No. 5, P. 1027–1038.
14. *Kikuchi M., Mikami T., Sato T. et al.* High Ki67, Bax, and thymidylate synthase expression well correlates with response to chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancers: proposal of a logistic model for prediction. // *Brit. J. Cancer*, 2009, **101**, No. 1, P. 116–123.
 15. *Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al.* Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. // *Lancet Oncol.*, 2010, **11**, No. 9, P. 835–844.
 16. *Martin S.T., Heneghan H.M., Winter D.C.* Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. // *Brit. J. Surg.*, 2012, **99**, No. 7, P. 918–928.
 17. *Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al.* The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. // *Ann. Surg.*, 2007, **246**, No. 5, P. 693–701.
 18. *Rödel C., Martus P., Papadopoulos T. et al.* Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, **23**, No. 34, P. 8688–8696.
 19. *Rubbia-Brandt L., Giostra E., Brezault C. et al.* Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. // *Ann. Oncol.*, 2007, **18**, No. 2, P. 299–304.
 20. *Rullier A., Laurent C., Vendrely V. et al.* Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma. // *Amer. J. Surg. Pathol.*, 2005, **29**, No. 5, P. 602–606.
 21. *Sanghera P., Wong D.W., McConkey C.C. et al.* Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 2008, **20**, No. 2, P. 176–183.
 22. *Stipa F., Chessin D.B., Shia J. et al.* A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. // *Ann. Surg. Oncol.*, 2006, **13**, No. 8, P. 1047–1053.
 23. *Vallböhmer D., Bollschweiler E., Brabender J. et al.* Evaluation of histological regression grading systems in the neoadjuvant therapy of rectal cancer: do they have prognostic impact? // *Int. J. Colorectal Dis.*, 2012, **27**, No. 10, P. 1295–1301.
 24. *van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. // *Lancet Oncol.*, 2011, **12**, No. 6, P. 575–582.
 25. *Yonemura Y., Kinoshita K., Fujimura T. et al.* Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients. // *Hepatogastroenterology*, 1996, **43**, No. 11, P. 1260–1272.
 26. *Галахин К.А., Курик Е.Г.* Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта. – Киев, Книга-плюс, 2000, 176 с.
 27. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*, 2011, **22**, приложение 1.
 28. *Лавникова Г.А.* Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. – М.: Методические рекомендации, 1979, 13 с.

Поступила: 21.12.2013

Принята к публикации: 19.03.2014

А.В. Хмелев¹, П.С. Бакай²

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЦИКЛОТРОННОГО ПРОИЗВОДСТВА ¹²⁴I НА ЕГО НАРАБАТЫВАЕМУЮ АКТИВНОСТЬ И РАДИОНУКЛИДНУЮ ЧИСТОТУ

A.V. Khmelev¹, P.S. Bakay²

Study of the ¹²⁴I Cyclotron Production Parameters Impact for its Activity and Radionuclide Purity

РЕФЕРАТ

Цель: Определение параметров производства радионуклида ¹²⁴I на циклотроне, при использовании которых он оказывается пригодным для ПЭТ-диагностики в онкологии.

Материал и методы: Проводилось численное моделирование процессов наработки ¹²⁴I в ядерных реакциях, инициируемых в мишени TeO₂ протонами с энергией (E) 10–15 МэВ, и распада продуктов этих реакций.

Результаты: Показано, что нарабатываемая активность ¹²⁴I достигает своего максимального значения (86 мКи) при энергии протонов 12 МэВ и значении параметра «ток пучка (I) × время облучения (t₀)», равного 100 мкА×ч и снижается на ~ 10 % при увеличении концентрации примесных атомов ¹²³Te в мишени (K_n) с 0,5 до 10 %. Установлено, что существует временной диапазон после окончания облучения мишени протонами, в течение которого наработанный ¹²⁴I удовлетворяет установленным требованиям к радионуклидной чистоте и активности для применений в ПЭТ-диагностике. Начало этого временного диапазона зависит от энергии протонов и концентрации примесных атомов ¹²³Te в мишени. Так, при изменении энергии в диапазоне 10–15 МэВ ¹²⁴I становится пригодным через 2,1–8,3 сут с момента окончания облучения, а при увеличении K_n с 0,5 до 10 % срок начала его годности возрастает с 4,7 до 5,1 сут (при E = 12 МэВ и It₀ = 100 мкА×ч).

Продолжительность срока годности ¹²⁴I увеличивается с ростом параметра It₀. Она также зависит от энергии протонов, достигая своего максимального значения 15,2 сут при It₀ = 100 мкА×ч и E = 11 МэВ.

Выводы: Активность и радионуклидная чистота ¹²⁴I определяются параметрами процесса его циклотронного производства – током пучка, временем облучения мишени и энергией протонов, а также концентрацией примесных атомов ¹²³Te в мишени и временем с момента окончания облучения. Установлена и исследована зависимость начала и продолжительности срока годности нарабатываемого на циклотроне ¹²⁴I для его применения в ПЭТ-диагностике от этих параметров.

Ключевые слова: циклотрон, радионуклид ¹²⁴I, активность, радионуклидная чистота

ABSTRACT

Purpose: Definition of terms wherein cyclotron-produced ¹²⁴I applicable for using in PET-diagnostics in oncology.

Material and methods: Numerical simulation of ¹²⁴I production process in nuclear reactions initiated in the target TeO₂ by 10–15 MeV proton beam as well as such reaction products decay was carried out

Results: It is shown that ¹²⁴I activity gains the maximal value (86 mCi) at proton energy E = 12 MeV (for “beam current (I) × irradiation time” (t₀) parameter equaled 100 μA hour) and it decreases on ~ 10 % at grow of ¹²³Te impurity concentration in the target from 0.5 up to 10 %.

Existence of time span after the end of the target irradiation wherein produced ¹²⁴I satisfy to radionuclide purity and activity requirements for application in PET-diagnostics was found. Beginning of this time span depends on proton energy and concentration of impurity ¹²³Te (K_n). ¹²⁴I has become applicable in 2.1–8.3 days from the end of irradiation at energy changing in the range of 10–15 MeV. Beginning of time span grows from 4.7 days up to 5.1 days at K_n increasing from 0.5 up to 10 % at E = 12 MeV and It₀ = 100 μA hour.

¹²⁴I application time grows with increasing of It₀. This time also depends on proton energy and it gains the maximal value of 15.2 days at E = 11 MeV and It₀ = 100 μA hour.

Conclusion: Radionuclide purity and activity of ¹²⁴I are determined by parameters of its cyclotron production – beam current, target irradiation time and proton energy as well as ¹²³Te impurity concentration in the target and time from the end of the irradiation.

Dependencies of the beginning and duration of time span of cyclotron produced ¹²⁴I for its application in PET-diagnostics from these parameters are established and studied.

Key words: cyclotron, ¹²⁴I radionuclide, activity, radionuclide purity

Введение

Смертность от рака имеет угрожающую тенденцию роста в мире. Одной из причин тому является отсутствие совершенной диагностики, способной определить болезнь на начальной ее стадии. Новый метод радионуклидной диагностики – позитронная эмис-

сионная томография (ПЭТ), проводимая совместно с рентгеновской компьютерной томографией (КТ) призван частично снять остроту этой проблемы. Этот метод позволяет обнаружить функциональные изменения на клеточном уровне с анатомической локализацией патологического очага в результате визуализации пространственного распределения ра-

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва. E-mail: ale-khmelev@yandex.ru
² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН Москва

¹ Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia. E-mail: ale-khmelev@yandex.ru
² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow, Russia

диофармпрепарата (РФП) в теле пациента по аннигиляционному излучению [1–3].

Для проведения ПЭТ-диагностики в онкологии в 95 % случаев применяются РФП на основе так называемых традиционных радионуклидов (РН): ^{18}F (в частности, фтордезоксиглюкоза, меченная ^{18}F) и ^{11}C , получаемых на циклотроне [4]. В последнее время все большее внимание уделяется разработке и исследованию других перспективных циклотронных РН со специфическими свойствами, таких, как ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{124}I и др. [5–9].

Радионуклид ^{124}I привлекает значительное внимание исследователей [5, 9–17], хотя и не является идеальным ПЭТ-радионуклидом из-за малой составляющей позитронного излучения (23 %), высокой энергии позитронов (2,13 МэВ), высокой доли каскадного гамма-излучения (77 %), большого периода полураспада ($t_{1/2} = 4,18$ суток) и высокой радиотоксичности, требующей снижения вводимой пациенту активности РФП. Интерес к ^{124}I обусловлен тем, что этот РН особенно подходит для *in vivo* исследований медленно протекающих процессов накопления меченных ^{124}I моноклональных антител в солидных опухолях (путем проведения последовательного ПЭТ-сканирования пациента в течение нескольких дней), которые не могут быть адекватно исследованы с применением короткоживущих РН. Такие антитела успешно используются для молекулярной визуализации и терапии рака молочной железы, колоректального рака, рака яичников и нейробластомы [14]. ПЭТ с РФП на основе ^{124}I позволяет осуществлять функциональную визуализацию патологических процессов в щитовидной железе, клеточной пролиферации в опухолях мозга, иммунных реакций в опухолях. ^{124}I применяется при планировании радиоимунной (таргетной) терапии [15], а также *in vivo* дозиметрии перед проведением радионуклидной терапии препаратами на основе ^{131}I [16].

К настоящему времени получены как теоретические, так и экспериментальные данные по циклотронному производству ^{124}I [9–11], радиохимическому синтезу РФП на его основе [14] и его применению в ПЭТ-диагностике [12, 13, 17]. Так, в работе [9] описывается технологический процесс циклотронной наработки ^{124}I при облучении протонами обогащенного материала мишени (TeO_2 с концентрацией ^{124}Te , равной 99,5 %). Полученный выход ядерной реакции $^{124}\text{Te}(p, n)^{124}\text{I}$ при энергии 13,5 МэВ составил 13,9 МБк/мкАч. В данной работе при наличии примеси радионуклида ^{123}I установлена возможность получения ^{124}I с радионуклидной чистотой (РНЧ) не менее 99,5 %. Кроме ^{123}I , при облучении указанной мишени протонным пучком образуются и другие примесные РН (^{125}I , ^{122}I , ^{120}Sb , ^{119}Sb и др.) [14, 18].

РНЧ количественно отражает наличие в основном нарабатываемом радионуклиде примесных РН. Этот параметр является важной характеристикой любого РФП, поскольку наличие радиоактивных примесей в нем негативно сказывается на качестве получаемого диагностического изображения и обуславливает дополнительную лучевую нагрузку на пациента. При этом РНЧ не является постоянной во времени величиной вследствие радиоактивного распада основного и примесных РН, характеризующихся существенно отличающимися $t_{1/2}$ [14]. В связи с этим возникает практический интерес к определению временного интервала, в течение которого нарабатанный целевой РН удовлетворяет клиническим и нормативным требованиям, т.е. срока годности РН и синтезируемого на его основе РФП.

Исследования закономерностей циклотронной наработки ^{124}I и срока его годности для медицинского применения представляют интерес по двум причинам:

- теллуровая мишень не является моноизотопной и в ней могут протекать различные ядерные реакции [18], что предопределяет образование наряду с ^{124}I других РН, влияющих на РНЧ;
- применение ^{124}I в ПЭТ накладывает ограничение как на РНЧ производимых препаратов на основе ^{124}I (согласно Государственной Фармакопее, 1987 г. – не менее 99,5 %), так и на минимальную нарабатываемую активность (не менее 5 мКи), определяемую минимально необходимой разовой активностью вводимого пациенту РФП для ПЭТ-исследования.

Аналогичные исследования проводились ранее для циклотронного производства другого радионуклида, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, путем моделирования конкурирующих процессов образования различных РН в мишенном материале ^{100}Mo [19], в результате которых установлено влияние энергии протонного пучка на РНЧ целевого РН.

В данной работе исследуется влияние параметров протонного пучка циклотрона и состава мишени на нарабатываемую активность, закономерности изменения РНЧ ^{124}I во времени после окончания облучения, а также временной диапазон, в котором произведенный ^{124}I удовлетворяет нормативным требованиям для применений в ПЭТ-диагностике.

Материал и методы

Моделирование процессов циклотронной наработки и распада радионуклида ^{124}I проводилось с использованием данных по основным характеристикам этого РН и численных методов решения кинетических уравнений [18, 20–23].

Для моделирования процессов производства ^{124}I на циклотроне рассматривается пленочная мишень из оксида теллура $^{124}\text{TeO}_2$ (с примесью $^{123}\text{TeO}_2$) на твердотельной подложке. При массе наплавленной мишени 270 мг толщина пленки составляет ~ 100 мкм. Облучение такой мишени проводится протонами с энергией 10–15 МэВ (и током пучка до 20 мкА) [9], которые вызывают протекание в ней различных ядерных реакций. Ограничение по току связано с возможностью расплавления при токе более 20 мкА мишенного материала в силу его низкой теплопроводности и большой рассеиваемой мощности (300 Вт при $E = 15$ МэВ) [14].

В материале облучаемой мишени могут протекать до 30 ядерных реакций, каждая из которых характеризуется своей функцией возбуждения [11, 18, 20]. При этом сечения реакций (σ), характеризующих вероятность их протекания, могут меняться в результате изменения энергии частицы при ее торможении в материале мишени (в случае его толстого слоя) [18, 20, 23].

Для эффективного моделирования целесообразно сузить круг рассматриваемых реакций, введя ряд допущений и ограничений. Так, в предлагаемой модели не учитываются:

- образующиеся в мишени практически стабильные изотопы (с $t_{1/2}$ более 1000 лет);
- реакции с образованием РН, имеющие сечение менее 1 мкбарн (из-за малого влияния на конечный результат [18]);
- реакции протонов с входящим в оксид теллура кислородом;
- облучение продуктов реакций и продуктов распада РН;
- изменение интенсивности пучка при прохождении мишени (тонкая мишень);
- изменение энергии протонов при прохождении мишени (составляющее не более 10 % для энергий 10–18 МэВ [23] при толщине мишени ~ 100 мкм);
- выработку материала мишени (по экспериментальным данным, не превышающую 3 % за один цикл облучения).

При таких допущениях в модели остаются лишь 9 ядерных реакций с участием оксида ^{124}Te и оксида ^{123}Te , данные для которых приведены в табл. 1 [24]

В результате протекания указанных реакций образуются радионуклиды ^{124}I , ^{125}I , ^{123}I , ^{122}I , ^{120}Sb , ^{119}Sb , количество атомов которых обозначим через $N_1, N_2, N_3, N_4, N_5, N_6$ соответственно, а количество стабильных атомов ^{124}Te и ^{123}Te в облучаемом мишенном материале – через N_7 и N_8 соответственно. Кинетика процессов их наработки и радиоактивного распада описывается системой дифференциальных уравнений:

Таблица 1

Данные для ядерных реакций с участием оксида ^{124}Te и оксида ^{123}Te и распада продуктов этих реакций

№	Ядерная реакция	$t_{1/2}$ продукта реакции, сут	Продукт распада
1	$^{124}\text{Te} (p,n) ^{124}\text{I}$	4,2	^{124}Te
2	$^{123}\text{Te} (p,\gamma) ^{124}\text{I}$	4,2	^{124}Te
3	$^{124}\text{Te} (p,\gamma) ^{125}\text{I}$	59,4	^{125}Te
4	$^{124}\text{Te} (p,2n) ^{123}\text{I}$	0,55	^{123}Te
5	$^{123}\text{Te} (p,n) ^{123}\text{I}$	0,55	^{123}Te
6	$^{123}\text{Te} (p,2n) ^{122}\text{I}$	110	^{122}Te
7	$^{124}\text{Te} (p,\alpha+n) ^{120}\text{Sb}$	477	^{120}Sn
8	$^{123}\text{Te} (p,\alpha) ^{120}\text{Sb}$	477	^{120}Sn
9	$^{123}\text{Te} (p,\alpha+n) ^{119}\text{Sb}$	1,6	^{119}Sn

$$\frac{dN_1}{dt} = [N_7 \cdot \sigma_1 + N_8 \cdot \sigma_2] \cdot \Phi - \lambda_1 \cdot N_1; \quad (1)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = N_7 \cdot \sigma_3 \cdot \Phi - \lambda_2 \cdot N_2 \quad (2)$$

$$\frac{dN_3}{dt} = [N_7 \cdot \sigma_4 + N_8 \cdot \sigma_5] \cdot \Phi - \lambda_3 \cdot N_3 \quad (3)$$

$$\frac{dN_4}{dt} = N_8 \cdot \sigma_6 \cdot \Phi - \lambda_4 \cdot N_4 \quad (4)$$

$$\frac{dN_5}{dt} = [N_7 \cdot \sigma_7 + N_8 \cdot \sigma_8] \cdot \Phi - \lambda_5 \cdot N_5 \quad (5)$$

$$\frac{dN_6}{dt} = N_8 \cdot \sigma_9 \cdot \Phi - \lambda_6 \cdot N_6 \quad (6)$$

где $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6$ – постоянные распада ^{124}I , ^{125}I , ^{123}I , ^{122}I , ^{120}Sb , ^{119}Sb соответственно,

$$\begin{aligned} \sigma_1 &\rightarrow \sigma(^{124}\text{I}(^{124}\text{Te})), \quad \sigma_2 \rightarrow \sigma(^{124}\text{I}(^{123}\text{Te})), \quad \sigma_3 \rightarrow \sigma(^{125}\text{I}(^{124}\text{Te})), \\ \sigma_4 &\rightarrow \sigma(^{123}\text{I}(^{124}\text{Te})), \quad \sigma_5 \rightarrow \sigma(^{123}\text{I}(^{123}\text{Te})), \quad \sigma_6 \rightarrow \sigma(^{122}\text{I}(^{123}\text{Te})), \\ \sigma_7 &\rightarrow \sigma(^{120}\text{Sb}(^{124}\text{Te})), \quad \sigma_8 \rightarrow \sigma(^{120}\text{Sb}(^{123}\text{Te})), \quad \sigma_9 \rightarrow \sigma(^{119}\text{Sb}(^{123}\text{Te})) \end{aligned}$$

– сечения 9 ядерных реакций, приведенных в табл. 1, Φ – интенсивность проходящего через мишень потока протонов, связанная с измеряемым током протонного пучка (I) соотношением:

$$\Phi = 6,25 \cdot 10^{18} \text{ I (1/с А см}^2\text{)} \quad (7)$$

Для определения числа атомов мишени (N_7 и N_8) по ее массе m воспользуемся следующими выражениями:

$$N_7 = \frac{m \cdot K_0 \cdot N_A}{A_m} \quad (8)$$

$$N_8 = \frac{m \cdot K_{II} \cdot N_A}{A_m} \quad (9)$$

где K_0 и K_{II} – процентное содержание основного (^{124}Te) и примесного (^{123}Te) РН в мишени, A_m – атомная масса материала мишени, равная 156, N_A – число Авогадро, m – масса мишенного материала.

Активность (A_1) и РНЧ ^{124}I определяются как:

$$A_1 = - \frac{dN_1}{dt} \quad (10)$$

$$\text{РНЧ} = A_1 / (A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5 + A_6) \quad (11)$$

где A_2, A_3, A_4, A_5, A_6 – активность $^{125}\text{I}, ^{123}\text{I}, ^{122}\text{I}, ^{120}\text{Sb}, ^{119}\text{Sb}$ соответственно.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 и 2 приведены расчетные графики зависимости нарабатываемой активности ^{124}I от энергии пучка (E) при значениях параметра It_0 , равных 50 мкАч (кривая 1), 100 мкАч (кривая 2), 150 мкАч (кривая 3) и концентрации примесных атомов ^{123}Te в мишени $K_{\text{II}} = 0,5\%$ (рис. 1) и $K_{\text{II}} = 10\%$ (рис. 2).

Из приведенных на рис. 1 и 2 графиков видно, что нарабатываемая активность увеличивается с ростом параметра It_0 . При этом для всех указанных его

значений выход реакции оказывается максимальным при одной и той же энергии пучка $E = 12,0$ МэВ. Так, при $It_0 = 100$ мкАч нарабатываемая активность ^{124}I составляет 86 мКи. Увеличение концентрации примесных атомов ^{123}Te в мишени с 0,5 до 10 % приводит к снижению нарабатываемой активности ^{124}I примерно на 10 %.

Проведен расчет зависимости активностей радионуклидов $^{124}\text{I}, ^{123}\text{I}, ^{125}\text{I}, ^{122}\text{I}, ^{120}\text{Sb}, ^{119}\text{Sb}$ от времени с момента окончания облучения мишени при $It_0 = 100$ мкАч, $E = 12$ МэВ и концентрациях примесных атомов ^{123}Te в мишени $K_{\text{II}} = 0,5\%$ и 10 %.

По данным этого расчета получены графики зависимости РНЧ ^{124}I от времени, отсчитываемого с момента окончания облучения $t_0 = 5$ ч (рис. 3, 4).

Из рис. 3 видно, что нарабатываемый ^{124}I сразу по окончании облучения не удовлетворяет требованиям к РНЧ (которая должна быть более 99,5 %) для медицинского применения этого РН, но с течением

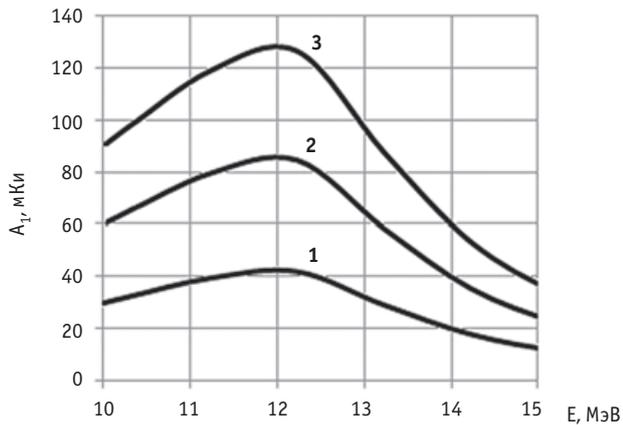


Рис. 1. Зависимость нарабатываемой активности ^{124}I от энергии пучка протонов при значениях параметра It_0 50 мкАч (кривая 1), 100 мкАч (кривая 2) и 150 мкАч (кривая 3) для $K_{\text{II}} = 0,5\%$

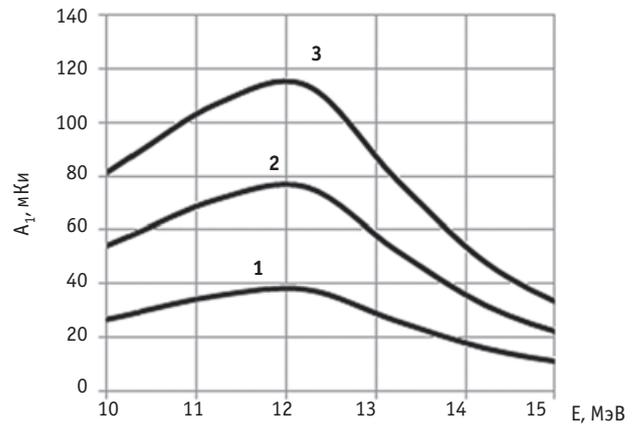


Рис. 2. Зависимость нарабатываемой активности ^{124}I от энергии пучка протонов при значениях параметра It_0 50 мкАч (кривая 1), 100 мкАч (кривая 2) и 150 мкАч (кривая 3) для $K_{\text{II}} = 10\%$

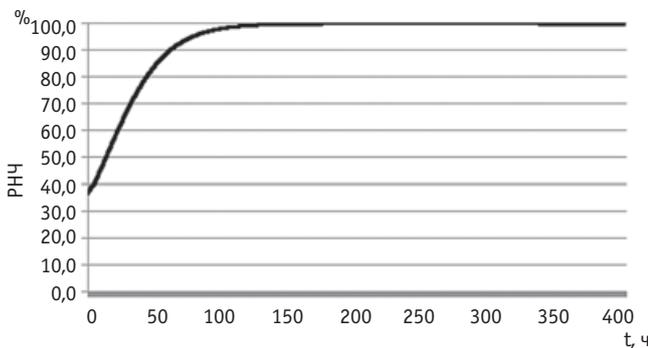


Рис. 3. Зависимость РНЧ ^{124}I от времени с момента окончания облучения при концентрации примесных атомов ^{123}Te в мишени $K_{\text{II}} = 0,5\%$, $E = 12$ МэВ, $It_0 = 100$ мкАч

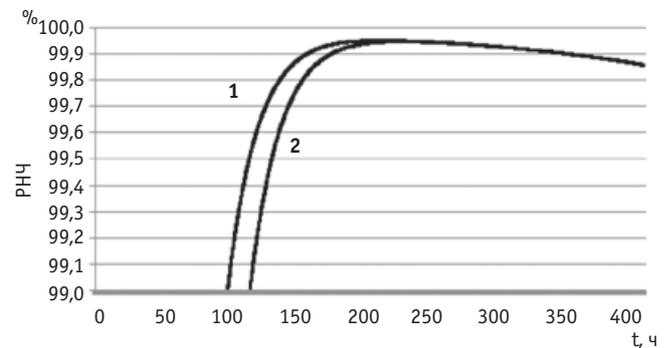


Рис. 4. Зависимость РНЧ ^{124}I от времени с момента окончания облучения при концентрации примесных атомов ^{123}Te в мишени $K_{\text{II}} = 0,5\%$ (кривая 1) и $K_{\text{II}} = 10\%$ (кривая 2), $E = 12$ МэВ, $It_0 = 100$ мкАч

времени РНЧ ^{124}I растет и при $t > 100$ ч становится больше 99,5 %.

Из рис. 4 видно, что РНЧ ^{124}I достигает максимума (99,95 %) при $t = 180\text{--}200$ ч, после чего она медленно снижается. При этом требуемая РНЧ (99,5 %) обеспечивается лишь через определенное время с момента окончания наработки РН, зависящее от концентрации примесных атомов ^{123}Te в мишени. Так, при концентрации $K_{\text{п}} = 0,5\%$ это время составляет 114 ч (кривая 1), а при $K_{\text{п}} = 10\%$ – 123 ч (кривая 2).

На рис. 5 приведен график зависимости времени ($t_{\text{к}}$) достижения требуемой РНЧ ^{124}I с момента окончания облучения мишени от энергии протонного пучка (кривая 1). Из рис. 5 видно, что время $t_{\text{к}}$ в диапазоне E от 10 до 11 МэВ составляет ~ 50 ч, а затем оно растет, достигая 200 ч при $E = 15$ МэВ.

На этом же рисунке приведен график зависимости времени достижения критической (неприемлемой) активности распадающегося ^{124}I (5 мКи) с момента окончания облучения от энергии протонного пучка (кривая 2). Из этого рисунка видно, что это время с ростом E сначала растет, а затем, достигнув максимума 420 ч при $E = 12$ МэВ, снижается.

Здесь же приведен график зависимости допустимого времени использования для медицинских целей ($T_{\text{и}}$) ^{124}I (срока годности РН и РФП на его основе), определяемого разницей между кривыми 2 и 1, от энергии протонного пучка (кривая 3).

Из графика рис. 5 (кривая 3) видно, что срок годности целевого РН возрастает с ростом энергии бомбардирующей мишень протонов в диапазоне от 10 МэВ до 11 МэВ, достигает максимума ($T_{\text{и}} = 361$ ч) при энергии 11 МэВ, а затем снижается до 0 при энергиях протонного пучка более 15 МэВ. При этом во всей области исследованных энергий наработанный радионуклид ^{124}I и синтезируемые на его основе РФП

(за время ~ 1 ч) не могут быть практически пригодными сразу по окончании наработки РН. Они становятся клинически пригодными лишь спустя определенное время задержки ($T_{\text{з}}$) (например, через 50 часов после окончания облучения при энергии 10–11 МэВ), которое увеличивается с ростом энергии, достигая 200 часов при энергии протонов 15 МэВ (кривая 1)).

На рис. 6 представлены графики зависимости срока годности РН от энергии протонов для трех значений параметра $I_{\text{т}0}$: 50 мкАч (кривая 1), 100 мкАч (кривая 2) и 150 мкАч (кривая 3). Видно, что срок годности ^{124}I растет с увеличением параметра $I_{\text{т}0}$ и изменяется при изменении энергии протонов, достигая своих максимальных значений при одной и той же энергии 11 МэВ для всех исследованных значений параметра $I_{\text{т}0}$.

Полученные в ходе моделирования значения активности нарабатываемого ^{124}I находятся в удовлетворительном согласии с известными результатами эксперимента [9, 14]. Так, при энергии 13,5 МэВ, токе пучка 20 мкА, времени облучения 5 ч, расчетные (рис. 1, кривая 2) и экспериментальные значения активности ^{124}I составляют 49 мКи и 38 мКи соответственно [9]. При этом меньшее значение активности по результатам эксперимента в сравнении с расчетным значением может быть связано тем, что облучаемая масса мишенного материала меньше его полной нанесенной массы, принимаемой в расчетах.

Наличие максимумов на кривых зависимости активности нарабатываемого ^{124}I от энергии протонного пучка (рис. 1, 2) отражает аналогичную зависимость сечения реакции от энергии протонов [18].

Установленный в результате проведенных расчетов рост РНЧ целевого радионуклида ^{124}I после окончания облучения (рис. 3, 4) связан с более быстрым распадом примесных РН, в первую очередь,

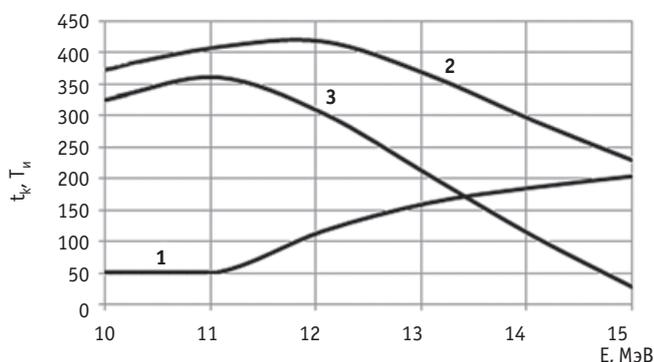


Рис. 5. Зависимость времени достижения требуемой РНЧ (кривая 1), критической активности распадающегося ^{124}I (кривая 2), а также срока годности ^{124}I (кривая 3) от энергии протонов при $I_{\text{т}0} = 100$ мкАч

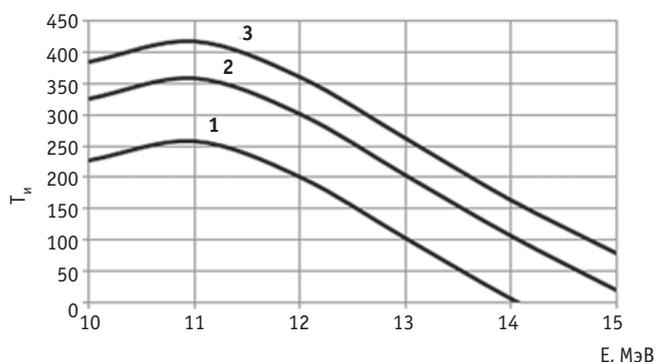


Рис. 6. Зависимость срока годности ^{124}I от энергии протонов при $I_{\text{т}0}$ 50 мкАч (кривая 1), 100 мкАч (кривая 2) и 150 мкАч (кривая 3)

^{123}I (табл. 1). Рост времени достижения требуемой РНЧ по окончании облучения при увеличении энергии протонов (рис. 5, кривая 1) может быть связан с большей нарабатываемой в этом случае активностью примесного РН ^{123}I , поскольку при $E > 12$ МэВ сечение реакции $^{124}\text{Te}(p,2n)^{123}\text{I}$ растет, а сечение реакции $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ снижается [18]. К настоящему времени в литературе не выявлено результатов проведения каких-либо экспериментальных исследований РНЧ ^{124}I в интервале времени после облучения мишени.

Срок годности ^{124}I имеет сложную зависимость от энергии протонов и параметра It_0 ; он достигает максимума при $E = 12$ МэВ для всех исследованных значений этого параметра, возрастает с ростом It_0 , при этом сама величина роста $T_{\text{и}}$ зависит от энергии.

Полученные результаты основаны на расчетных данных и должны быть верифицированы прямыми экспериментальными исследованиями активности и РНЧ ^{124}I .

Выводы

1. Показано, что нарабатываемая активность ^{124}I зависит от энергии протонов, достигает максимума (86 Ки) при $E = 12$ МэВ и снижается ~ на 10 % при увеличении концентрации примесных атомов ^{123}Te в мишени с 0,5 % до 10 %.
2. Установлено, что существует временной диапазон (срок годности ^{124}I) после окончания облучения мишени протонами, в котором нарабатываемый ^{124}I удовлетворяет установленным требованиям к РНЧ и активности для применений в ПЭТ-диагностике.
3. Начало этого временного диапазона зависит от энергии протонов, облучающих мишень, и концентрации примесных атомов ^{123}Te в мишени. Так, при изменении E в диапазоне 10–15 МэВ ^{124}I становится пригодным через 2,1–8,3 сут с момента окончания облучения, а при фиксированном значении $E = 12$ МэВ (и $It_0 = 100$ мкАч) – через 4,7 сут (при $K_{\text{п}} = 0,5$ %) и через 5,1 сут (при $K_{\text{п}} = 10$ %).
4. При этом продолжительность срока годности ^{124}I также зависит от энергии протонов и увеличивается с ростом параметра It_0 . При It_0 , равном 100 мкАч, и росте энергии пучка протонов от 10 МэВ до 15 МэВ срок годности изменяется от 13,8 до 0,8 сут, достигая максимального значения 15,2 сут при $E = 11$ МэВ.
5. Установленный временной диапазон годности ^{124}I может быть рекомендован для практических применений РФП на его основе с целью получения качественных диагностических ПЭТ-изображений и снижения лучевой нагрузки на пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Phelps M.E.* PET: The merging of biology and imaging into molecular imaging. // *J. Nucl. Med.*, 2000, **41**, No. 4, P. 661–681.
2. *Хмелев А.В., Ширяев С.В.* Позитронная эмиссионная томография: физические и клинические аспекты. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2004, **49**, № 5, С. 52–82.
3. *Наркевич Б.Я., Костылев В.А.* Физические основы ядерной медицины. – М.: АМФ-Пресс, 2001, 60 с.
4. *Хмелев А.В.* Физические аспекты производства короткоживущих радионуклидов на циклотроне. // *Мед. физика*, 2007, № 1, С. 546–562.
5. *Cyclotron produced radionuclides: principles and practice.* Technical reports series No. 465. – Vienna: IAEA, 2008, 215 pp.
6. *Glaser M., Mackay D.B., Ranicar A.S.O. et al.* Improved targetry and production of iodine-124 for PET studies. // *Radiochimica Acta*, 2004, **92**, P. 951–956.
7. *Bakhtiari M., Enferadi M., Sadeghi M.* Accelerator production of the positron emitter ^{89}Zr . // *Ann. Nucl. Energy*, 2012, **41**, P. 93–107.
8. *McCarthy D.W., Shefer R.E., Klinkowstein R.E. et al.* Efficient production of high specific activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron. // *Nucl. Med. Biol.*, 1997, **24**, P. 35–49.
9. *Rajec P., Reich M., Szöllös O. et al.* Production of ^{124}I on an 18/9 MeV cyclotron. // In: *NRC 7– Seventh international conference on nuclear and radiochemistry.* Budapest, Hungary 24–29 August, 2008, P. 78–80.
10. *Knust J.E., Dutschka K., Weinreich R.* Preparation of ^{124}I solutions after thermodistillation of irradiated $^{124}\text{TeO}_2$ targets. // *Appl. Radiat. Isotopes*, 2000, **52**, P. 181–184.
11. *Zweit J., Bakir M. A., Ott R.T. et al.* Excitation functions of proton induced reactions in natural tellurium: production of no-carrier added iodine-124 for PET applications. // *Proceedings of 4th International Workshop on Targetry and Target Chemistry.* Ed. by *Weinreich R.* – PSI Villigen: Wurenlingen, 1992, P. 76–83.
12. *Herzog H., Tellmann L., Qaim S.M. et al.* PET quantitation and imaging of non-pure positron emitting iodine isotope ^{124}I . // *Appl. Radiat. Isotopes*, 2002, **56**, P. 673–679.
13. *Bokisch A., Frendenberg L., Rosenbaum S., Jentzen W.* ^{124}I in PET imaging: impact on quantification, radiopharmaceutical development and distribution. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2006, **33**, P. 1247–1248.
14. *Koehler L., Gagnon K., McQuarrie S., Wuest F.* Iodine-124: a promising positron emitter for organic PET chemistry. // *Molecules*, 2010, **15**, P. 2686–2718.
15. *Pentlow K.S., Graham M.C., Lambrecht R.M. et al.* Quantitative imaging of I-124 using positron emission tomography with applications to radioimmunodiagnosis

- and radioimmunotherapy. // *Med. Physics*, 1991, **18**, P. 357–366.
16. *Senthamizhchelvan S., Hobbs R., Atkins F. et al.* ^{124}I -NaI PET/CT based 3-D radiobiological dosimetry (3D-RD) for ^{131}I -NaI therapy of metastatic well-differentiated thyroid cancer. // *J. Nucl. Med. Meeting Abstracts*, 2013, **54**, P. 53.
17. *Phan H.T., Jager P.L., Paans A.M. et al.* The diagnostic value of ^{124}I -PET in patients with differentiated thyroid cancer. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 958–965.
18. *Koning A.J., Rochman D.* Tendle-2011 “TALYS-based Evaluated Nuclear Data Library”. – Petten, Netherlands, 2011.
19. *Celler A., Hou X., B'enard F., Ruth T.* Theoretical modeling of yields for proton-induced reactions on natural and enriched molybdenum targets. // *Phys. Med. Biol.*, 2011, **56**, P. 5469–5484.
20. *Левин В.И.* Получение радиоактивных изотопов. – М.: Атомиздат, 1972, 256 с.
21. *Ширков Ю.М., Юдин Н.П.* Ядерная физика. – М.: Наука, 1980, 728 с.
22. *Бахвалов Н.С., Жидков Н.П., Кобельков Г.М.* Численные методы. – М.: Наука, 1987, 598 с.
23. The Stopping and Range of Ions in Matter. <http://www.srim.org/>
24. National Nuclear Data Center 2011. <http://www.nndc.bnl.gov/>

Поступила: 21.12.2013

Принята к публикации: 19.03.2014

В.Ю. Соловьев, Т.М. Хамидулин

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОКСЕЛ-ФАНТОМНОЙ
ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ АВАРИЙНОЙ ДОЗИМЕТРИИ**

V. Yu. Soloviev, T.M. Khamidulin

Voxel Phantom Technology in Accidental Dosimetry: Perspectives

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ возможности использования воксел-фантомной технологии расчетов в совокупности с комплектом аварийных дозиметров для целей аварийной дозиметрии в полях гамма-нейтронного излучения.

Материал и методы: Объектом исследования является распределение объемов жизненно важных органов по дозе (гистограммы «доза–объем») внутри воксельного фантома при облучении в поле гамма-нейтронного излучения источника со спектром излучения делящегося материала.

Результаты: Для типичного энергетического распределения поля сметанного гамма-нейтронного излучения делящегося материала в результате выполненных расчетов получено семейство распределений доз нейтронного и гамма-излучения внутри воксельного фантома при различной его ориентации по отношению к источнику излучения (лицом, спиной, правым и левым боком) и оценена величина дозы в точке расположения дозиметра (на поверхности груди фантома). Расчеты проведены в приближении точечного источника в условиях «большого реакторного зала» без учета ограничивающих стен и потолка для положения воксельного фантома на расстоянии 2,5 м от источника. По этим результатам расчетов оценены характеристики распределения массы основных жизненно важных органов по дозе. Показано, что наибольшее поражение красного костного мозга имеет место при ориентации спиной к источнику излучения, а наименьшее – при ориентации правым или левым боком при одинаковом удалении от источника. При расположении дозиметра на груди пострадавшего медиана распределения массы костного мозга по дозе в 5 раз меньше показаний дозиметра при ориентации фантома лицом к источнику и, наоборот значительно больше соответствующих показаний дозиметра при ориентации спиной к источнику. При осуществлении практических расчетов необходимо учитывать все геометрические размеры реакторного зала включая элементы физической защиты.

Заключение. В результате выполненной работы разработана технология создания расчетно-экспериментального комплекса аварийной дозиметрии, состоящего из комплекта дозиметров нейтронного и гамма-излучения и расчетного модуля. Результатирующая информация дает лечащим врачам полный объем данных о распределении дозы по телу и степени тяжести радиационного поражения жизненно важных органов пострадавшего, необходимый для принятия оптимального решения по стратегии и тактике лечения сразу после обработки показаний индивидуального дозиметра.

Ключевые слова: воксельный фантом, гамма-нейтронное излучение, доза облучения, красный костный мозг, аварийная дозиметрия

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the possibility of using voxel-phantom technology combined with a set of dosimeters for the purposes of gamma-neutron radiation field accidental dosimetry

Material and methods: The object of research is the vital organs volume distribution over dose within the voxel phantom irradiated in the field of neutron and gamma-ray source with the emission spectrum of the fissile material.

Results: For a typical energy distribution of the field of fissile material gamma-neutron radiation the family of neutron and gamma-ray dose distributions inside the voxel phantom has been obtained. The calculations were done for four different orientations of the phantom relative to the point-type radiation source (front, back, left and right side), not taking into account the walls, ceiling and the floor of the hall, and for each one the amount of dose absorbed by dosimeter (on the surface of the chest area) was evaluated. The phantom was placed at a distance of 2.5 meters away from the radiation source. Using this data the characteristics of the vital organs mass distribution over the dose were estimated. It was shown that red bone marrow is affected most when phantom is irradiated from behind, and the least damage is caused by radiation from the left and right sides with the same distance to the radiation source. With the dosimeter located on the chest the bone marrow mass over dose distribution median is 5 times smaller than the dosimeter reading in case of frontal irradiation, and significantly larger than the dosimeter reading in case of irradiation from behind. For practical calculations the dimensions of the hall and all the elements of physical shielding must be taken into account.

Conclusion: The result of the study is development of computational and experimental complex for the emergency dosimetry, which consists of a computational module and a set of gamma and neutron radiation dosimeters. The resulting information gives physicians full amount of data about vital organs radiation damage severity and dose distribution throughout the body, necessary for choosing optimal treatment strategy and tactics immediately after reading the dosimeter.

Key words: voxel phantom, gamma-neutron irradiation, dose, red bone marrow, *фссивутефд dosimetry*

Введение

В клинической практике радиационной медицины встречались ситуации крайне неравномерного по телу аварийного облучения [1, 2]. И если для прогнозирования степени тяжести радиационного поражения при относительно равномерном облучении есть четкие критерии, проверенные на значительном клиническом материале, то ситуации с неравномерным облучением пострадавших имели место лишь в единичных случаях. При выборе стратегии и тактики лечения возникали определенные проблемы как прогнозирования степени тяжести радиационного поражения, так и прогноза течения острого периода костномозгового синдрома, в т.ч. отягощенного значимым радиационным поражением жизненно важных органов.

Наиболее важными дозиметрическими характеристиками, которые требуются врачам для принятия решения по стратегии и тактике лечения, являются дозы на критические органы, особенно на красный костный мозг. В клиническую практику вводились определенные упрощенные модели учета неравномерности дозовой нагрузки на тело [3, 4], однако не всегда с их помощью достигалась требуемая точность дозиметрических оценок.

С появлением воксел-фантомной технологии [5, 6] подобная задача оказалась принципиально осуществимой. В работах [7, 8] показана возможность использования воксельного фантома МКРЗ стандартного человека [9] для оценки дозовой нагрузки на критические органы, в частности, на красный костный мозг, и прогнозирования пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови и, на ее основе, течения острого периода костномозгового синдрома. Показана удовлетворительная согласованность результатов расчета с фактически наблюдаемой пострадиационной динамикой у отдельных пострадавших из базы данных по острым лучевым поражениям человека [7].

Однако в случае сложной геометрии использование воксельного фантома стандартного человека в базовом варианте оказывается невозможным. В работах [7, 8] рассмотрены отдельные вопросы модификации геометрического блока воксельного фантома для имевших место реальных случаев облучения в сложной геометрии (в частности, при наклоне туловища пострадавшего), а также положения источника в непосредственном контакте с телом пострадавшего (ношение в кармане). Рассчитанные распределения дозовых нагрузок на тело с помощью модифицированного воксельного фантома стандартного человека для указанных случаев достаточно хорошо коррелируются с данными физических измерений и экспертных оценок.

Существующая в настоящее время система аварийной дозиметрии на основе носимых на поверхности одежды персонала дозиметров позволяет получить информацию только о поверхностной дозе, что является недостаточным для оценки степени тяжести радиационного поражения. Особо следует отметить, что в случае наличия нейтронной компоненты излучения, вследствие высокого градиента изменения дозы внутри тела пострадавшего, оценка степени поражения жизненно важных органов будет существенно зависеть от ориентации тела пострадавшего относительно источника излучения в момент аварии.

Базовая технология воксел-фантомных расчетов предполагает весьма длительную вычислительную процедуру с использованием методов Монте-Карло (около суток). Время расчета можно уменьшить до десятка минут при наличии кластера высокоскоростных ЭВМ. Но на практике требуется экспрессная процедура оценки поражения жизненно важных органов по показаниям носимого дозиметра. Благодаря тому, что реальный спектр нейтронов при аварийном облучении мало отличается от эталонного, приводимого во многих справочных изданиях, например в [10], существует возможность осуществления базовых расчетов для подобного спектра в типовых условиях реакторного зала и создания экспрессной методики для целей аварийной дозиметрии.

Материал и методы

Воксельный фантом МКРЗ стандартного человека [9] представляет собой модель тела человека, помещенную в прямоугольный параллелепипед, заполненный воздухом, и разделенный на ячейки (воксели) — в виде параллелепипедов одинаковых размеров. Количество таких ячеек для мужского фантома ростом 170 см более 7 млн ($254 \times 127 \times 222$), размеры ячеек при этом $2,14 \times 2,14 \times 8,00$ мм, для женского — более 14 млн ($299 \times 137 \times 348$), размер ячеек $1,78 \times 1,78 \times 4,84$ мм. Каждая ячейка несет в себе номер органа, к которому она принадлежит, а каждому органу соответствует свой материал (ткань), обозначающий содержимое этой ячейки, а также объемную плотность материала. Ячейки, не принадлежащие к фантому, заполнены воздухом. Задавая таким образом разные материалы для разных ячеек, можно получить трехмерную модель тела человека.

Для создания экспрессной методики смоделирован гипотетический случай импульсного гамма-нейтронного излучения. Геометрия облучения моделировалась в приближении точечного источника, расположенного на высоте 1 м над полом и на расстоянии 2,5 м от центра воксельного фантома. Энергетический спектр нейтронов взят характерным для реакции деления, при этом интегральный флю-

енс нейтронов ($>E_n$) рассматривался в экспоненциальном приближении в зависимости от энергии [10]. Энергетический спектр фотонного излучения брался также характерным для спектра утечки гамма-нейтронного импульса. Интенсивность излучения для рассматриваемого гипотетического случая нормирована на условные показания дозиметра — рассчитанную единичную дозу отдельно для нейтронного и гамма-излучения на уровне груди воксельного фантома (на высоте 1,35 м от поверхности пола при ориентации фантома лицом к источнику). В качестве показаний дозиметра бралось среднее рассчитанное значение дозы на границе воздух—фантом на уровне груди в 16 соседних вокселях ($4 \times 4 \times 1$), т.е. в параллелепипеде размером 8,96×8,96×8 мм. Расчеты выполнены для условий «большого» реакторного зала и альbedo нейтронов от стен и потолка не учитывалось.

Выполнены серии расчетов распределения доз нейтронов и гамма-излучения для различной ориентации фантома относительно источника излучения при неизменных характеристиках поля и положения центра фантома относительно источника. Расчеты производились по технологии, описанной в работах [7, 8, 11]. Рассмотрены распределения по дозе объемов следующих жизненно важных органов: красного костного мозга, легких, печени, почек и сердца (известные из лучевой терапии гистограммы «доза—объем»).

Для сокращения времени вычисления расчет производился на многоядерном процессоре в многопоточном режиме, что при четырехядерном процессоре ускоряет вычисление примерно в 4 раза. Для контроля расчетов написана специальная программа визуализации, позволяющая увидеть распределение доз по любым выбранным разрезам вдоль главных осей воксельного фантома [8] в цветовой гамме.

Результаты и обсуждение

В результате расчета получено семейство распределений дозы по ячейкам (вокселям) фантома для каждой из четырех его ориентаций (лицом, спиной, левым и правым боком) относительно источника. Затем были выбраны соответствующие ячейки, относящиеся к тем или иным исследуемым органам, после чего были получены распределения объемов этих органов по дозе. На рис. 1 приведены распределения дозы нейтронов (а, в) и гамма-излучения (б, г) в сечениях по центру фантома для ориентации лицом (а, б) и спиной (в, г) к источнику излучения при заданных характеристиках источника.

На рис. 2 приведены распределения объемов красного костного мозга по дозе для нейтронного (рис. 2а), гамма-излучения (рис. 2б), а также для суммарной дозы гамма-нейтронного излучения (рис. 2в)

при различной ориентации фантома относительно источника излучения при фиксированных параметрах импульса.

Анализ показал, что при ориентации фантома правым или левым боком к источнику распределения объемов красного костного мозга по дозе весьма близки при этих двух вариантах облучения как для нейтронной, так и для гамма-компоненты излучения, а медианные значения распределения доз D_{n0} и $D_{\gamma 0}$ минимальны относительно других ориентаций фантома. При ориентации фантома лицом к источнику медианное значение распределения дозы гамма-излучения $D_{\gamma 0}$ более чем в 2 раза больше, чем при ориентации левым или правым боком, а при ориентации спиной к источнику медианное значение дозы $D_{\gamma 0}$ максимально и примерно в 2 раза выше, чем при ориентации лицом к источнику (рис. 2б). Для нейтронной компоненты излучения медианное значение дозы D_{n0} при ориентации спиной почти в 3 раза выше, чем при ориентации лицом к источнику излучения (рис. 2а). Аналогичная тенденция имеет место и для суммарной дозы при условии корректного сложения дозы в каждом вокселе (рис. 2в). Подобный результат хорошо согласуется с общими представлениями, т.к. красный костный мозг, являющийся органом кроветворения, представляет собой распределенную систему (примерно 31 % в области крестца и таза, по 9 % — в костях рук, ног и головы, остальное — в позвоночном столбе). Ориентация спиной к источнику излучения высокого градиента дозы внутри тела условно пострадавшего приводит к максимальному поражению красного костного мозга по сравнению с другими вариантами ориентации при одинаковом удалении от центра источника.

Следует отметить определенную закономерность: форма распределения долей объема красного костного мозга по суммарной дозе приблизительно воспроизводится из соответствующих характеристик распределения отдельно нейтронной и гамма-компонент излучения, хотя расчет суммарной дозы в отдельных ячейках (вокселях) рассматриваемого органа производился корректно путем суммирования доз гамма- и нейтронной компонент излучения в каждой ячейке. Это относится как к медиане распределения объема красного костного мозга по суммарной дозе, так и к отдельным характерным точкам распределения (например, значения дозы, выше которой поражалось лишь 10 % объема органа).

Как видно из рис. 2, наибольшая асимметрия распределения относится к нейтронной компоненте излучения, что следует также из общих физических представлений. Исходя также из того, что при ориентации фантома правым или левым боком к источнику поражение оказывается минимальным, за не-

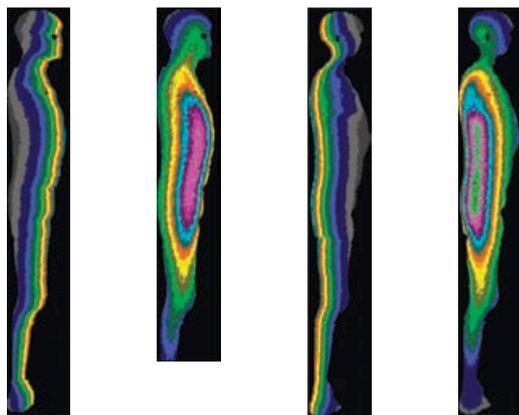
Таблица

Характеристики распределений объемов жизненно важных органов по дозе нейтронного и гамма-излучения (отн. ед.) относительно показаний дозиметра (значению дозы на уровне груди) условно пострадавшего при аварийном облучении для различных вариантов ориентации тела по отношению к источнику излучения*

Орган	Нейтроны		Гамма-излучение	
	Лицом	Спиной	Лицом	Спиной
Красный костный мозг	0,21 (0,60)	7,43 (13,6)	1,11 (1,53)	2,47 (3,35)
Легкие	0,33 (0,59)	6,44 (10,9)	1,05 (1,21)	1,94 (2,56)
Печень	0,27 (0,57)	3,47 (9,41)	1,37 (1,79)	2,03 (2,91)
Почки	0,10 (0,15)	9,16 (11,6)	1,11 (1,26)	3,00 (3,26)
Сердце	0,34 (0,55)	3,47 (5,94)	1,48 (1,69)	2,03 (2,64)

Примечание:

* – приводятся значения отношения оцененной дозы к соответствующим показаниям детектора ($D_{п.}/D_{п.лет}$, $D_{\gamma}/D_{\gamma.лет}$) на груди фантома для медианы распределения и характерной точки распределения, соответствующей дозе, выше которой поражалось лишь 10 % объема соответствующего органа (в скобках)



Нейтроны (а) Гамма-излучение (б) Нейтроны (в) Гамма-излучение (г)
Ориентация лицом к источнику Ориентация спиной к источнику

Рис. 1. Распределение дозы нейтронного (а, в) и гамма-излучения (б, г) по глубине воксельного фантома в срединном сечении для ориентаций лицом (а, б) и спиной (в, г) к источнику излучения для выбранных параметров источника

большим исключением (печень больше поражается при ориентации фантома правым боком, а сердце – левым боком к источнику), мы ограничились представлением распределений объемов других жизненно важных органов по дозе только для нейтронной компоненты излучения и для ориентации фантома лицом и спиной к источнику излучения (рис. 3а, 3б).

Из анализа рис. 3а, 3б видно, что распределения массы жизненно важных органов по дозе имеют значительную асимметрию. Характер подобной асим-

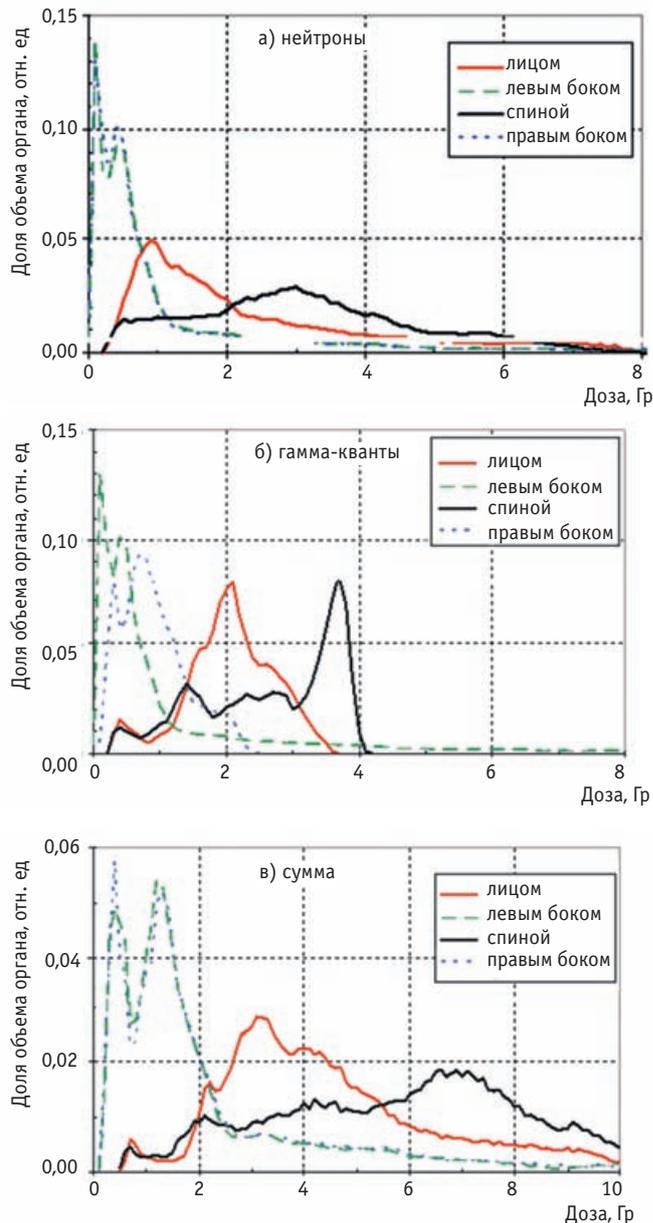


Рис. 2. Распределение долей объема красного костного мозга по дозе нейтронного (а), гамма-излучения (б), а также их суммарной дозе (в) при различной ориентации фантома относительно источника излучения для выбранных параметров источника

метрии (медиана распределения и значение дозы, которая превысилась в 10 % массы соответствующего органа), представлен в таблице. Шкала распределения нормирована на единичное показание детектора нейтронного и гамма-излучения, соответственно.

Анализируя полученные данные, можно видеть, что для нейтронной компоненты излучения при ориентации фантома лицом к источнику медиана распределения объемов красного костного мозга по дозе почти в 5 раз меньше показаний условного детектора

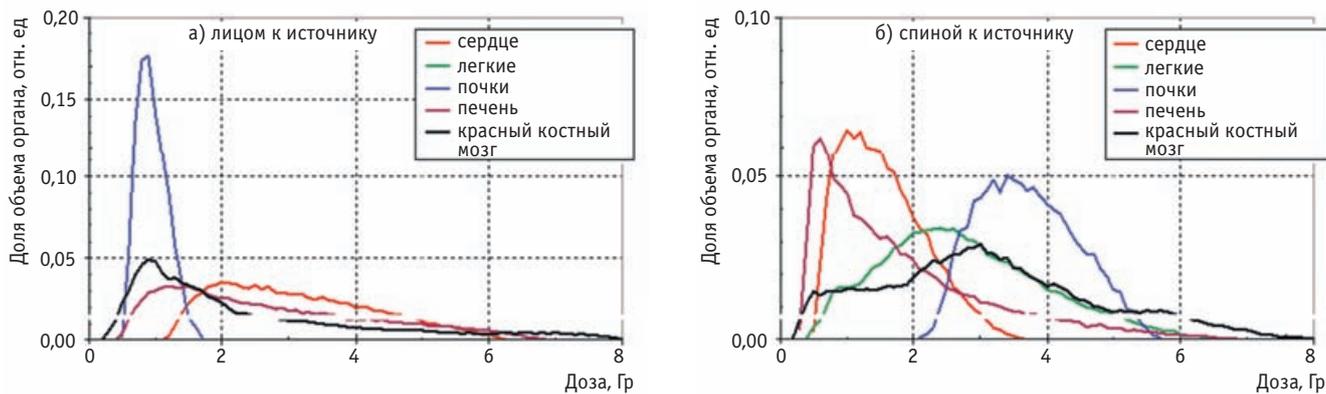


Рис. 3. Распределение объема основных жизненно важных органов по дозе нейтронного излучения при ориентации фантома лицом (а) и спиной (б) относительно источника излучения для выбранных параметров источника

(дозиметра). В то же время при ориентации фантома спиной к источнику соответствующая медиана распределения почти в 7,5 раза больше значения дозы, показанной условным дозиметром. Еще больше коэффициенты различия для распределения объемов почек по дозе. Для других рассмотренных органов тенденция та же, с меньшими различиями. Этот результат во многом очевиден, т.к. при ориентации спиной к источнику детектор на груди фантома экранируется телом и его показания значительно меньше медианной дозы. Однако, следует отметить, что подобное соотношение для варианта облучения «спиной к источнику» с расположением дозиметров на груди относится только к условиям «большого реакторного зала», без учета альбеда, в то время как такой учет может в 2–3 раза уменьшить подобную разницу.

При практическом использовании разработанной технологии, когда имеются предварительно вы-

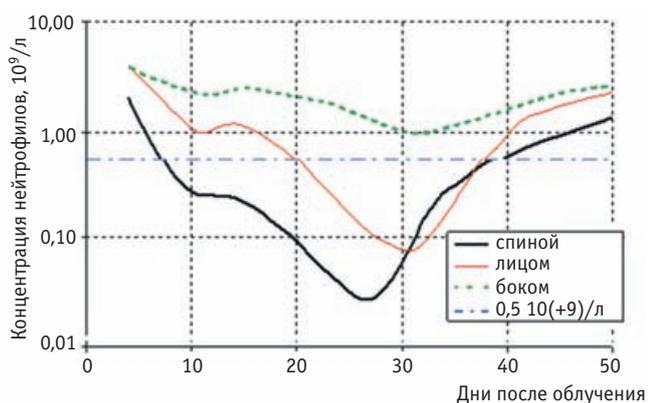


Рис. 4. Прогнозируемая пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови условно пострадавшего при различной его ориентации относительно источника излучения для выбранных параметров источника (штрих-пунктирной линией обозначена граница области агранулоцитоза, $0,5 \times 10^9/\text{л}$)

полненные результаты воксел-фантомных расчетов с учетом реальных размеров реакторного зала, элементов физической защиты и возможных положений фантома относительно источника излучения, можно использовать подобные распределения массы жизненно важных органов по дозе, нормированные на единичные показания дозиметров. При этом все необходимые оценки можно получить сразу после обработки показаний дозиметров. При использовании возможностей компьютеров стандартной конфигурации результат может быть за считанные минуты воспроизведен из матрицы распределения дозы по телу воксельного фантома. Учитывая, что прямые расчеты всей задачи требуют на существующей компьютерной технике около суток времени вычисления, такая процедура может проводиться лишь для уточнения данных экспрессной оценки распределения доз.

На рис. 4 приведен прогноз пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови условно пострадавшего, находящегося на месте размещения фантома при различной его ориентации относительно источника излучения. Подобный прогноз выполнен по методу, описанному в работах [7, 12] с рассчитанными распределениями массы красного костного мозга по дозе, рис. 2. На рис. 4 выделена граница области агранулоцитоза (концентрация нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), когда риск тяжелых инфекционных осложнений становится неприемлемым и требуется специализированное лечение. Как показывают результаты расчета, наибольшая степень тяжести костномозгового синдрома прогнозируется при ориентации спиной к источнику излучения (агранулоцитоз – с 7 по 38-е сутки). Менее выраженное течение острого периода – при ориентации лицом к источнику (агранулоцитоз – с 21 по 37-е сутки) при том же удалении пострадавшего от источника излучения с теми же характеристиками. И, наконец, при

ориентации правым или левым боком к источнику пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови в прогнозе совсем не проходит фазу агранулоцитоза и при рассмотренных условиях облучения прогнозируется костномозговой синдром легкой степени. Надо только отметить, что рассмотрена одна из возможных ситуаций радиационного поражения, а в каждом конкретном случае необходимо ориентироваться на конкретные показания дозиметра и результаты воксел-фантомных расчетов.

Заключение

Принципиально решен вопрос восстановления дозовых нагрузок на критические органы в случае аварийного облучения гамма-нейтронным излучением при известных характеристиках источника (или имеющейся хотя бы одной реперной точки детектирования на теле пострадавшего или в рабочем помещении) и геометрии положения тела пострадавшего относительно источника излучения в момент гамма-нейтронного импульса. Другими словами, разработана технология создания расчетно-экспериментального комплекса аварийной дозиметрии. Результирующая информация дает лечащим врачам полный объем данных о степени тяжести радиационного поражения жизненно важных органов для принятия оптимального решения по стратегии и тактике лечения пострадавшего.

Для конкретных условий (например, для рабочего помещения реакторного зала) есть возможность выполнить серию воксел-фантомных расчетов с учетом возможных вариантов облучения человека. При этом необходимо полностью учесть реальные размеры помещения (положение и материалы стен, пола, потолка и элементов физической защиты) и источника излучения и возможные положения и ориентации относительно источника излучения человека, который может находиться в помещении. Такие расчеты могут явиться основой для создания экспрессной методики, которая позволит за считанные минуты оценить все распределения доз по телу пострадавшего и распределения массы жизненно важных органов по дозе. Такая информация позволяет дать лечащему врачу предварительную оценку степени поражения внутренних органов пострадавшего в радиационном инциденте практически сразу после обработки данных индивидуального аварийного дозиметра.

Разработанная технология может применяться также для оптимизации системы радиационной защиты персонала в стационарных условиях работы с потенциально опасными источниками ионизирующего излучения, в частности при работе на критических сборках, а также с некоторой модификацией для комплексной оптимизации радиационной защиты

экипажей космических кораблей при жестких массогабаритных ограничениях в условиях длительных полетов в космическом пространстве.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильин Л.А., Соловьев В.Ю. Ближайшие медицинские последствия радиационных инцидентов на территории бывшего СССР. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, **49**, № 6, С. 37–48.
2. Соловьев В.Ю., Барабанова А.В., Бушманов А.Ю. и соавт. Анализ медицинских последствий радиационных инцидентов на территории бывшего СССР (по материалам регистра ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2013, **58**, № 1, С. 36–42.
3. Баранов А.Е. Острая лучевая болезнь: биологическая дозиметрия, ранняя диагностика и лечение, исходы и отдаленные последствия / В кн.: Барабанова А.В., Баранов А.Е., Бушманов А.Ю., Гуськова А.К. Радиационные поражения человека. Избранные клинические лекции, методическое пособие. Под ред. А.Ю. Бушманова, В.Д. Ревы. – М., фирма «Слово», 2007, С. 53–84.
4. Baranov A.E., Konchalovski M.V., Soloviev W.Ju., Guskova A.K. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function. // In: The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II. Clinical Experience and Follow-up since 1979. Ed. R.C. Ricks, S.A. Fry, P. 427–443.
5. Gualdrin G., Ferrari P. A review of voxel model development and radiation protection applications at ENEA. // Radiat. Prot. Dosimetry, 2010, **140**, No. 4, P. 383–390.
6. Kinase S., Takagi S., Noguchi H., Saito K. Application of voxel phantoms and Monte Carlo method to whole-body counter calibration. // Radiat. Prot. Dosimetry, 2007, **125**, No. 1–4, P. 189–93.
7. Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Хамидулин Т.М. База данных по острым лучевым поражениям человека. Сообщение 2. Прогнозирование пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови для неравномерного по телу аварийного облучения человека с помощью воксел-фантомной технологии. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011, **56**, № 4, С. 24–31.
8. Хамидулин Т.М., Соловьев В.Ю. Оценка распределения дозы по телу пострадавшего при аварийном облучении с помощью воксел-фантомной технологии. // Medline.ru: российский биомедицинский электронный журнал, 2011, **12**, Ст. 40, С. 474–482. <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art40.html>
9. ICRP Publication 110: Adult Reference Computational Phantoms. // Ann. ICRP, 2009, 137 pp.

10. *Ишханов Б.С., Кэбин Э.И.* Деление ядер. Web-публикация (версия 05.06.12). <http://nuclphys.sinp.msu.ru/fission/index.html#c>
11. *Brown et al.* MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5 Volume II: User's Guide. Los Alamos National Laboratory, Distributed by the RSICC of the Oak Ridge National Laboratory, 2003.
12. *Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Хамидулин Т.М., Зиновьева Н.В.* База данных по острым лучевым поражениям человека. Сообщение 3. Особенности

прогнозирования пострadiационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови при костномозговом синдроме, отягощенном лучевыми ожогами, а также при неравномерном облучении. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2013, **58**, № 6, С. 30–35.

Поступила: 02.12.2013

Принята к публикации: 19.03.2014

Л.Я. Клеппер

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ СИНТЕЗИРОВАННОЙ MLQ-МОДЕЛИ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

L.Ya. Klepper

Parameters of Identification of Synthesized MLQ-Model for Planning Radiotherapy of Malignant Tumours

РЕФЕРАТ

Описана синтезированная MLQ-модель (синтез линейно-квадратичной LQ-модели и модели, предназначенной для описания вероятностей возникновения лучевых осложнений в органах и тканях) и проанализированы ее свойства. Исследованы задачи определения параметров MLQ-модели для лучевой терапии рака легких на множестве систематизированных клинических данных.

Ключевые слова: лучевая терапия, MLQ-модель, идентификация параметров

ABSTRACT

Work is devoted to the description of synthesized MLQ-model (synthesis LQ-model and the model intended for the description of NTCP) and the analysis of its properties. Problems of definition of parameters MLQ-model for lung radiotherapy on set of the systematized clinical data are investigated.

Key words: radiotherapy, MLQ-model, parameter identification

Введение

Идентификация параметров радиобиологических моделей, необходимых для корректного планирования лучевой терапии (ЛТ) злокачественных опухолей, является актуальной и достаточно сложной проблемой современной ЛТ. Связано это с тем, что в подавляющем большинстве случаев исходная систематизированная клиническая информация, включающая в себя планы облучения органов и тканей и вероятностей возникающих в них лучевых осложнений (ВЛО), в подавляющем большинстве случаев соответствует традиционным схемам фракционирования дозы (ФД) с разовой дозой $d = 2$ Гр, 5 сеансов облучения в неделю. В настоящей работе под планом облучения органа или ткани мы будем подразумевать следующие его характеристики: суммарная доза, разовая доза, облучаемый объем и вероятность возникновения лучевого осложнения (ВЛО) в органе или ткани при заданной схеме ФД. Однако, как показали практические расчеты, такая односторонняя информация оказывается недостаточной для устойчивого и адекватного определения параметров радиобиологических моделей для описания ВЛО в органах и тканях.

Цель работы заключалась в описании различных методов определения радиобиологических параметров синтезированной MLQ-модели для легких и в их анализе. Предлагаемые методы могут быть полезны также при определении радиобиологических параметров MLQ-модели для других органов и тканей организма, а также для определения радиобиологи-

ческих параметров других математических моделей, используемых в планировании ЛТ злокачественных опухолей.

Материал и методы

LQ-модель. Одной из наиболее распространенных в настоящее время математических моделей, используемой для описания эквивалентных по толерантности схем ФД, является линейно-квадратичная модель (LQ-модель), основанная на применении LQ-функции [1–3]. Для N сеансов облучения с одинаковой разовой дозой d LQ-модель может быть представлена следующим образом:

$$E = \alpha D + \beta D^2 / N = \alpha D + \beta Dd = D(\alpha + \beta d), \quad (1)$$

где $D = Nd$ – суммарная доза, N – число сеансов облучения, d – разовая доза, E – величина, характеризующая уровень толерантности ткани, α, β – параметры модели.

При выборе эффективного плана облучения опухоли на множестве альтернативных планов облучения необходимо использовать радиобиологические модели для оценки уровней лучевого воздействия на нормальные и опухолевые ткани. Допустимое множество планов облучения должно приводить к таким дозам излучения в нормальных органах и тканях, которые не превышают толерантные уровни (они соответствуют вероятности возникновения лучевых осложнений 3–5%), а доза в опухоли должна быть доста-

точной для ее необратимой деструкции. Заметим, что уровень толерантности органа или ткани может быть задан лучевым терапевтом. Если он считает, что допустимая вероятность возникновения лучевого осложнения (ВЛО) в ткани есть P , тогда можно говорить о толерантности ткани уровня P , в то время как традиционная толерантность ткани соответствует уровню $\text{ВЛО} = P = 5\%$.

В практике лучевой терапии хорошо известны трудности, связанные с идентификацией параметров модели (1). В основном они связаны с тем, что исходная систематизированная клиническая информация в большинстве случаев соответствует стандартной схеме ФД (5 облучений в неделю с разовой дозой 2 Гр). Скудность и односторонность клинической информации (в большинстве случаев отсутствуют планы облучения с разными разовыми дозами) не позволяет уверенно определять параметры радиобиологических моделей и проводить статистическую обработку клинического материала. Вместе с тем, необходимость применения LQ-модели для эффективного планирования ЛТ является актуальной проблемой современной радиологии. Об этом можно судить по числу соответствующих публикаций.

Модель для расчета вероятности возникновения лучевых осложнений (ВЛО). В качестве математической модели для расчета ВЛО или вероятности отсутствия лучевого осложнения (ВОЛО) в зависимости от объема облученной ткани V и суммарной дозы облучения D (для равномерной схемы облучения с постоянной разовой дозой) в настоящей работе было использовано модифицированное распределение Вейбулла [4, 5]

$$P(D, V) = 1 - Q(D, V) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad (2)$$

где $\text{ВЛО} = P$, $\text{ВОЛО} = Q$, (A_1, A_2, b) – параметры модели. Большим преимуществом этой модели перед другими моделями является то, что любой из входящих в нее параметров плана облучения (P, D, V) может быть выражен через два других:

$$\begin{aligned} D(Q, V) &= A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}, \\ V(Q, D) &= \left[\frac{A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}}{D} \right]^{1/b}. \end{aligned} \quad (3)$$

Из (3) следует хорошо известная в лучевой терапии формула, связывающая толерантные дозы уровня Q с объемами облученной ткани при фиксированной разовой дозе облучения:

$$D(Q, V_1)/D(Q, V_2) = (V_1/V_2)^{-b}. \quad (4)$$

Из (4) следует, что для рассматриваемой ткани приведенная к единичному объему толерантная доза уровня Q есть величина постоянная:

$$D(Q, 1) = D(Q, V_1)V_1^b = D(Q, V_2)V_2^b. \quad (5)$$

Модифицированная LQ-модель. Нами ранее были разработаны различные синтезированные математические модели, которые представляют собой объединение моделей ВЛО в органах и тканях с моделями толерантных доз как функции схемы фракционирования дозы во времени. Одной из таких моделей является MLQ-модель, которая представляет собой синтез модифицированной LQ-модели и модели для расчета ВЛО [6–13]. Необходимость создания таких моделей очевидна. Они позволяют оценивать лучевые нагрузки на нормальные органы и ткани в виде значений ВЛО для произвольных схем фракционирования дозы. Кроме того, они позволяют, в известной степени, избежать трудностей, связанных с идентификацией параметров радиобиологических моделей.

LQ-модель и однократная толерантная доза. Введем в LQ-модель в качестве параметра однократную толерантную дозу D_R . Она позволит нам исключить из рассмотрения вспомогательный параметр E . Для фиксированного объема облученной ткани D_R является величиной постоянной и представляет такую же характеристику лучевого воздействия на ткань, как разовая и суммарная доза. Очевидно, что для однократной толерантной дозы должно выполняться следующее соотношение:

$$E = \alpha D_R + \beta D_R^2 = \alpha D + \beta Dd = D(\alpha + \beta d). \quad (6)$$

Отсюда:

$$\begin{aligned} D &= \frac{\alpha D_R + \beta D_R^2}{\alpha + \beta d} = D_R \frac{\alpha + \beta D_R}{\alpha + \beta d} = \\ &= D_R \frac{\gamma + D_R}{\gamma + d} = D_R \left[1 + \frac{D_R - d}{\gamma + d} \right] = D_R f(d), \end{aligned} \quad (7)$$

$$\text{где } \gamma = \alpha/\beta, \quad f(d) = \frac{D}{D_R} = 1 + \frac{D_R - d}{\gamma + d}. \quad (8)$$

Величина $f(d)$ показывает, во сколько раз толерантная доза должна быть больше однократной толерантной дозы в зависимости от разовой дозы для равномерной схемы ФД во времени. Параметр γ характеризует радиобиологические свойства ткани. Значения (γ, D_R) можно определить для фиксированного объема ткани, если известны, по крайней мере, два эквивалентных (по толерантности) режима облучения. Если их больше, значения параметров могут быть определены в результате решения соответствующей экстремальной задачи.

Для того чтобы построить синтезированную MLQ-модель, параметрами которой являются ВЛО

(или ВОЛО), объем облученной ткани V , разовая доза d , суммарная доза D , однократная толерантная доза D_R , нами были сделаны четыре предположения. Следует отметить, что некоторые из них явно (или неявно), в настоящее время используются при построении математических моделей для планирования ЛТ злокачественных опухолей.

Предположение 1. Для любого уровня облучения органа или ткани P зависимость толерантной дозы от объема облученной ткани может быть описана выражением:

$$D(P, V) = D(P, 1) \times V^{-b}, \quad (9)$$

где $D(P, V)$ – суммарная толерантная доза уровня P (или уровня Q), которая при облучении ткани объемом V приводит к ВЛО = P ; $D(P, 1)$ – суммарная толерантная доза уровня P , приведенная к единичному объему облученной ткани; b – параметр модели (9). Формула (9) является обобщением известной формулы, связывающей толерантные дозы уровня $P = 0,05$ (5 %) для разных объемов облученной ткани:

$$D_1(V_1) / D_2(V_2) = (V_1 / V_2)^{-b}, \quad (10)$$

где $D_1(V_1)$ и $D_2(V_2)$ – толерантные дозы уровня $P = 0,05$ (5 %) для объемов V_1 и V_2 облученной ткани.

Предположение 2. В MLQ-модели от ВОЛО = Q (или от $P = 1 - Q$) зависит только однократная толерантная доза $D_R(Q, V)$. Параметры α , β и γ от Q не зависят.

Предположение 3. Параметры MLQ-модели D_R , α , β и γ следующим образом зависят от объема V ткани:

$$D_R(Q, V) = D_R(Q, 1) \times V^{-b}, \quad \alpha(V) = \alpha(1) V^b, \\ \beta(V) = \beta(1) V^{2b}, \quad \gamma(V) = \gamma(1) \times V^{-b}. \quad (11)$$

Мы полагаем, что поскольку толерантная доза и разовая доза в LQ-модели зависят от объема облученной ткани, параметры α и β , и, следовательно, параметр γ также должны зависеть от объема облученной ткани. Для популяции клеток, не связанных в тканевую систему, параметры α и β не зависят от численности клеток (от объема популяции клеток).

С учетом сделанных предположений, приведенная к единичному объему MLQ-модель принимает следующий вид [10]:

$$D(Q, d, V) = \frac{\gamma(1) D_R(Q, 1) + D_R^2(Q, 1)}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (12)$$

где $D(Q, d, V)$ – толерантная доза уровня Q , $d(1) = d(V) \times V^b$ – приведенная к единичному объему разовая доза, V – объем облученной ткани, $D_R(Q, 1)$ – приведенное к единичному объему значение одно-

кратной толерантной дозы уровня Q ; $\gamma(1)$, b – параметры модели, зависящие от типа ткани.

Предположение 4. Зависимость ВОЛО = Q от однократной толерантной дозы и объема облученной ткани может быть описана с помощью модели (3):

$$Q(D_R, V) = \exp \left[- \left(\frac{D_R(Q, V) V^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] = \\ = \exp \left[- \left(\frac{D_R(Q, 1)}{A_1} \right)^{A_2} \right], \quad (13)$$

где A_1 , A_2 – параметры модели, $D_R(Q, 1)$ – приведенная к единичному объему однократная толерантная доза уровня Q . Из (13) можно получить явную функциональную зависимость однократной дозы, приведенной к единичному объему от ВОЛО = Q ,

$$D_R(Q, 1) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}. \quad (14)$$

Подставляя (14) в MLQ-модель (12), получаем в явном виде зависимость толерантной дозы уровня Q от условий ее облучения:

$$D(Q, d, V) = \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(1)} V^{-b}. \quad (15)$$

Параметрами MLQ-модели, которые следует определить на основе клинической информации, будут: A_1 , A_2 , $\gamma(1)$, b .

К достоинствам MLQ-модели (15) следует отнести тот факт, что любой из входящих в нее параметров – суммарная доза, разовая доза, ВЛО (ВОЛО) и объем облученной ткани – может быть выражен, как функция остальных параметров. Мы также полагаем, что предложенная зависимость параметров LQ-модели от объема облученной ткани позволит с большей точностью описывать клинические данные. Наиболее распространенная в настоящее время за рубежом математическая модель LKB [14–16] позволяет определять ВЛО на основе функции, описывающей нормальное распределение вероятностей в зависимости от объема и суммарной дозы для фиксированной схемы фракционирования дозы. В работах [6–11] нами был развит этот подход и построены синтезированные математические модели, которые включают в себя, помимо суммарной дозы и объема облученной ткани, также схему фракционирования дозы во времени, описываемую модифицированной LQ-функцией (7).

Вывод формул для описания значений параметров MLQ-модели с помощью (15) за недостатком места мы предоставляем читателю.

Результаты

1. Свойства MLQ-модели. Из (12) можно получить различные соотношения, которые могут оказаться полезными при анализе исходной клинической информации и при планировании ЛТ. Мы рассмотрим только одно из них, наиболее важное. Остальные предоставляем читателю. Пусть $Q_1 = Q_2 = Q$, $V_1 = V_2 = V$, $d_1 \neq d_2$, $D_1 \neq D_2$. Тогда из (12) получаем уравнение, связывающее суммарную дозу с разовой дозой при любых фиксированных значениях объема облученной ткани V и для любого значения $VOLO = Q$. Используя (12), получаем:

$$D_1(1) = \frac{\gamma(1)D_R(Q,1) + D_R^2(Q,1)}{\gamma(1) + d_1(1)},$$

$$D_2(1) = \frac{\gamma(1)D_R(Q,1) + D_R^2(Q,1)}{\gamma(1) + d_2(1)}. \quad (16)$$

Взяв отношение $D_1(1)$ к $D_2(1)$, исключаем из рассмотрения Q , и для произвольного значения V получаем:

$$\frac{D_1(1)}{D_2(1)} = \frac{\gamma(1) + d_2(1)}{\gamma(1) + d_1(1)}$$

или

$$\frac{D_1(V)}{D_2(V)} = \frac{\gamma(V) + d_2(V)}{\gamma(V) + d_1(V)}. \quad (17)$$

Заметим, что сходные соотношения можно получить из традиционной LQ-модели, но только при условии, что параметр γ не зависит от объема. Но, в этом случае точность расчетов может оказаться хуже, чем с помощью (17).

2. Определение параметров MLQ-модели для лучевой терапии легких. Параметры MLQ-модели можно определить в результате минимизации функционала, равного сумме квадратов невязок между теоретическими и клиническими значениями суммарных доз:

$$F(A_1, A_2, \gamma(1) b) = \sum_{i=1}^m \left[D_i - \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q_i)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q_i)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d(1)} V_i^{-b} \right]^2, \quad (18)$$

где (Q_i, D_i, d, V_i) , $i = 1, \dots, m$ – заданные условия облучения; $A_1, A_2, \gamma(1), b$ – искомые значения параметров MLQ-модели. Экстремальная задача имеет следующий вид:

$$F(A_1, A_2, \gamma(1) b) \rightarrow \min_{A_1, A_2, \gamma(1) b}, \quad (19)$$

при заданных ограничениях на определяемые параметры MLQ-модели (если такая необходимость возникает).

Решение задачи определения параметров MLQ-модели на множестве систематизированных клинических данных необходимо для настройки радиобиологической модели, с помощью которой может быть осуществлена оценка альтернативных планов ЛТ и выбран эффективный план лучевого лечения. Такая идентификация параметров представляет собой достаточно сложную проблему, т.к. в подавляющем большинстве случаев исходная систематизированная клиническая информация соответствует традиционной схеме фракционирования дозы (разовая дозой $d = 2$ Гр, 5 сеансов облучения в неделю). Как показали практические расчеты, такая односторонняя информация может оказаться недостаточной для определения адекватных параметров радиобиологических моделей. Очевидно, что чем разнообразней исходная клиническая информация, тем более адекватными и устойчивыми оказываются определенные на ней параметры радиобиологических моделей.

Рассмотрим в качестве примера задачу определения радиобиологических параметров MLQ-модели для лучевой терапии рака легких, основываясь на систематизированной клинической информации, приведенной в работе Emami et al. [16]. Расчеты носят иллюстративный характер, но если лучевой терапевт считает исходные клинические данные надежными, он может использовать полученные результаты для реального планировании ЛТ. Мы считаем, что эффективное использование методов математического моделирования в конкретной клинике должно базироваться на обработке клинической информации, накопленной и систематизированной в этой же клинике. Литературные данные, учитывая, что для разных медицинских центров они зачастую противоречат друг другу, следует рассматривать как ориентировочные, и к ним надо относиться с известной осторожностью.

В табл. 1 приводится систематизированная клиническая информация для легких, взятая из работы

Таблица 1

Параметры MLQ-модели $b, \gamma(1), D_R(P, 1)$ для легких, определенные в результате решения задачи (15)

$P, \%$	$V, \text{отн.ед.}$	$d, \text{Гр}$	$D_{\text{кл}}, \text{Гр}$	$D_{\text{теор}}, \text{Гр}$	Отклонение, %	b	$\gamma(1)$	$D_R(P, 1)$
5	1/3	2	45	46,8	-4,00	0,63	2,92	8,20
5	2/3	2	30	26,4	11,90			
5	1	2	17,5	18,5	-6,00			
50	1/3	2	65	66,8	-2,76	0,66	2,87	9,80
50	2/3	2	40	36,9	7,73			
50	1	2	24,5	25,5	-4,13			

Примечание:

$D_{\text{кл}}$ и $D_{\text{теор}}$ – клинические и теоретические значения суммарной толерантной дозы уровня $P = 5\%$ и 50% . $(b, \gamma(1))$ и $D_R(P, 1)$ – радиобиологические параметры MLQ-модели

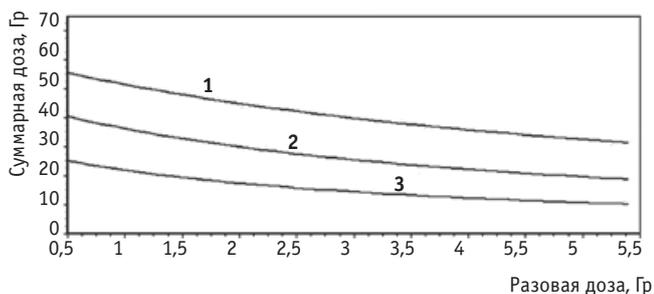


Рис 1. Зависимость суммарной дозы от разовой дозы для ВЛО = 0,05 и $V = 1/3, 2/3, 1,0$ (графики 1, 2 и 3)

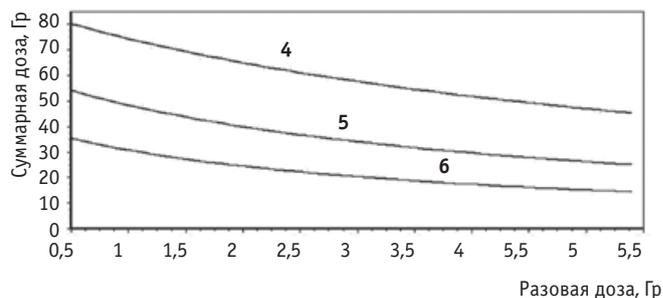


Рис 2. Зависимость суммарной дозы от разовой дозы для ВЛО = 0,50 и $V = 1/3, 2/3, 1,0$ (графики 4, 5 и 6)

[16], и результаты определения радиобиологических параметров MLQ-модели, полученные в результате решения задачи (18)–(19) отдельно, для ВЛО = 5 % и ВЛО = 50 %. Близость параметров, определенных для разных значений ВЛО, позволит судить об адекватности MLQ-модели, о качестве исходной клинической информации, а также о том, что MLQ-модель может удовлетворительно работать во всем диапазоне изменения значений ВЛО. Анализ табл. 1 показывает, что максимальные отклонения $D_{кл}$ от $D_{теор}$ наблюдаются при $V = 2/3$, для ВЛО = 5 % и ВЛО = 50 %. Но при этом, для разных значений ВЛО параметры MLQ-модели, $\gamma(1)$ и b , оказались практически одинаковыми. Параметры $D_R(5\%, 1) < D_R(50\%, 1)$ и, следовательно, они могут быть с успехом использованы для определения параметров A_1 и A_2 в модели (15). Мы полагаем, что клиническая информация для $V = 2/3$ облученных легких, приведенная в работе [16], нуждается в некотором уточнении [17].

3. Зависимость суммарной дозы D от разовой дозы для фиксированных значений объемов облученных легких V и значения Q . В разделе 1 мы показали, что MLQ-модель может быть использована для определения зависимости суммарной дозы от разовой дозы при фиксированном значении объема облученной ткани V и Q , (16) и (17). На рис. 1 и рис. 2 приводятся построенные нами графики зависимостей толерантных суммарных доз D от разовых доз d при фиксирован-

ных значениях V и Q , приведенных в табл. 1. К сожалению, осуществить проверку полученных зависимостей в настоящее время пока не удалось.

4. Коррекция исходных клинических данных с помощью MLQ-модели. В табл. 1 приводятся параметры MLQ-модели, определенные в результате решения экстремальной задачи (18)–(19). Ее анализ показывает, что максимальное расхождение между клиническими и теоретическими значениями суммарных доз наблюдается для $V = 2/3$ и $P = 5\%$ и $P = 50\%$. Можно предположить, что соответствующая клиническая информация не совсем корректна. Попробуем, используя MLQ-модель, скорректировать клинические значения суммарных доз, добиваясь удовлетворительного согласия между ними и соответствующими теоретическими значениями. Поскольку клинические значения оказались выше теоретических, будем последовательно уменьшать клинические значения суммарных доз для $V = 2/3$ и определять радиобиологические параметры MLQ-модели. Результаты расчетов для ВЛО = 0,05 (5 %) и ВЛО = 0,5 (50 %) приводятся в табл. 2–5.

В табл. 2 приводятся параметры MLQ-модели для ВЛО = 5 %, полученные в результате решения задачи (18)–(19) для последовательно уменьшающихся значений клинической дозы $D_{кл}$ от 30 Гр до 24 Гр с шагом 1 Гр (всего 7 вариантов). Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в 6 варианте

Таблица 2

Последовательное определение параметров MLQ-модели для ВЛО = 5 % и суммарной дозы для $V = 2/3$ при уменьшение суммарной клинической дозы от 30 Гр до 24 Гр с шагом 1 Гр

№ варианта	1			2			3			4		
	V	$D_{кл}$	$\varepsilon\%$									
№ варианта	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1
$D_{кл}$	45	30	17,5	45	29	17,5	45	28	17,5	45	27	17,5
D_T	46,79	26,44	18,54	46,49	26,22	18,37	46,16	25,98	18,18	45,79	25,72	17,97
$\varepsilon\%$	-3,99	11,87	-5,96	-3,32	9,58	-4,98	-2,58	7,20	-3,88	-1,77	4,75	-2,66
№ варианта	5			6			7					
V	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1			
$D_{кл}$	45	26	17,5	45	25	17,5	45	24	17,5			
D_T	45,33	25,42	17,73	45,00	25,00	17,50	44,57	24,60	17,21			
$\varepsilon\%$	-0,85	2,23	-1,30	0,0	0,0	0,0	0,96	-2,51	1,65			

Таблица 3

**Значения функционала и параметров
MLQ-модели для 7 рассмотренных вариантов
решения задачи (18)–(19)**

№ варианта	1	2	3	4	5	6	7
F	0,019	0,12	0,007	0,003	$0,7 \times 10^{-5}$	$3,9 \times 10^{-10}$	$0,99 \times 10^{-3}$
$\gamma(1)$	2,91	2,91	2,90	2,91	2,90	12,81	19,99
b	0,634	0,636	0,638	0,641	0,644	0,785	0,815
$D_R(P,1)$	8,20	8,15	8,10	8,05	7,98	10,92	11,88

($D_{Кл} = 25$ Гр) клинические и теоретические значения параметров *полностью совпали*. Можно предполагать, что при $V = 2/3 D_{Кл}$ должна быть близка к 25 Гр.

В табл. 3 приводятся оптимальные значения функционала, значения $\gamma(1)$, b и $D_{Кл}$ для 7 рассмотренных вариантов. Анализ показывает, что параметры MLQ мало изменились. Параметр $\gamma(1)$ практически оказался неизменным, параметр b увеличился незначительно, с 0,634 до 0,644. Приведенная однократная доза уменьшилась с 8,2 Гр до 7,98 Гр. Таким образом, уменьшение $D_{Кл}$ на 5 Гр привела к замечательному согласию между клиническими и теоретическими значениями суммарных доз при относительно малом изменении радиобиологических параметров, полученных в результате решения задачи (18)–(19). Можно считать, что задача (18)–(19) оказывается плохо обусловленной, т.к. малым изменениям параметров MLQ-модели может соответствовать большое изменение $D_{Кл}$. В табл. 4 и табл. 5 приводятся аналогичные расчеты для ВЛО = 50 %. Рассмотрены 6 вариантов с разными значениями $D_{Кл}$, которое изменялось от 40 до 35 Гр с шагом 1 Гр. Эффективным следует признать вариант с $D_{Кл} = 36$ Гр, т.к. уже при $D_{Кл} = 35$ Гр резко изменяются значения параметра $\gamma(1)$, b и $D_R(P,1)$ (табл. 5).

Проведенный нами анализ показал, что определенные в результате решения задачи (18)–(19) радио-

Таблица 4

**Последовательное определение параметров MLQ-модели для ВЛО = 50 % и суммарной дозы для
 $V = 2/3$ при уменьшении суммарной клинической дозы от 30 до 24 Гр с шагом 1 Гр**

№ варианта	1			2			3			4		
	V	$D_{Кл}$	D_T									
V	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1
$D_{Кл}$	65	40	24,5	65	39	24,5	65	38	24,5	65	37	24,5
D_T	66,79	36,91	25,51	66,43	36,65	25,31	66,04	36,37	25,09	65,62	36,08	24,85
ε %	-2,76	7,73	-4,13	-2,20	6,02	-3,29	-1,60	4,27	-2,41	-0,96	2,49	-1,44
№ варианта	5			6								
	V	$D_{Кл}$	D_T	V	$D_{Кл}$	D_T						
V	1/3	2/3	1	1/3	2/3	1						
$D_{Кл}$	65	36	24,5	65	35	24,5						
D_T	65,17	35,76	24,60	64,86	35,22	24,37						
ε %	-0,27	0,68	-0,40	0,21	-0,63	0,42						

Таблица 5

**Значения функционала и параметров
MLQ-модели для 6 рассмотренных вариантов
решения задачи (18)–(19) при ВЛО = 50 %**

№ варианта	1	2	3	4	5	6
F	0,008	0,005	0,003	0,001	$6,9 \times 10^{-5}$	$6,6 \times 10^{-5}$
$\gamma(1)$	2,87	2,87	2,87	2,87	2,85	20,00
b	0,660	0,660	0,660	0,660	0,670	0,837
$D_R(P,1)$	9,80	9,76	9,71	9,66	9,59	15,23

Примечание:

В шестом варианте при $D_{Кл} = 35$ Гр происходит резкое изменение параметров MLQ-модели. До шестого варианта параметры MLQ-модели близки к своим средним значениям

биологические параметры MLQ-модели для легких, приведенные в табл. 1, действительно являются эффективными и достаточно устойчивыми, т.к. некоторые изменения клинических данных слабо влияют на оптимальные значения радиобиологических параметров MLQ-модели.

**5. Определение параметров MLQ-модели для легких
методом эталонного плана облучения (метод ЭПО).**

Поиск оптимального решения задачи (15) существенно упрощается, если:

1. Для всех m систематизированных планов облучения (как это имеет место, например, в работе [16] для ВЛО 5 % и 50 %) параметр Q имеет одно и то же значение.
2. Существует k -ый план облучения с ВЛО = Q и с относительным единичным объемом облученной ткани $V_k = 1$, который можно считать статистически достоверным, и для которого уравнение (15) (или (12)) выполняется как строгое равенство.

Тогда для k -ого плана облучения уравнение (15) принимает следующий вид:

$$D_k(Q, d_k, 1) = \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d_k(1)}. \quad (20)$$

Значение

$$C(A_1, A_2, \gamma(1)) = A_1 \gamma(1) |\ln(Q)|^{1/A_2} + A_1^2 |\ln(Q)|^{2/A_2} \quad (21)$$

будет одним и тем же для всех m уравнений и может рассматриваться как одна переменная. Таким образом, вместо четырех переменных задачи (11) на начальной стадии решения задачи достаточно рассмотреть лишь три параметра: $(C, \gamma(1), b)$, а затем доопределить остальные параметры. Функционал задачи, равный сумме квадратов невязок между клиническими и теоретическими значениями суммарных доз, принимает следующий вид:

$$F(C, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[D_i - \frac{C(A_1, A_2, \gamma(1))}{\gamma(1) + d_i(1)} V_i^{-b} \right]^2. \quad (22)$$

Искомые параметры MLQ-модели можно определить в результате минимизации функционала:

$$F(C, \gamma(1), b) \rightarrow \min_{C, \gamma(1), b} \quad (23)$$

с дополнительными ограничениями на искомые параметры модели, если они окажутся необходимыми.

Метод ЭПО оказался чрезвычайно удобным применительно к клинической информации, систематизированной в работе [16]. Он является приближенным и качество полученного с его помощью решения зависит от точности, с которой были определены эталонные планы облучения. Более того, если известно, что эталонные планы облучения удовлетворяют уравнению (20) как строгие равенства, то тогда метод ЭПО приведет к решению, которое будет более «разумным», чем решение задачи (15).

В табл. 6 приводятся радиобиологические параметры MLQ-модели, определенные в результате решения задачи (15) методом ЭПО. Мы уже отмечали, что точность, с которой определены эталонные планы ЛТ, может существенно влиять на точность расчетов радиобиологических параметров, полученных методом ЭПО. Скорее всего, по этой причине эффективность расчетов, приведенных в табл. 1, оказывается выше, чем в табл. 6. Но при этом не следует забывать, что мы полагали эталонные планы облучения статистически достоверными, и считали, что для них уравнения (15) должны выполняться как строгие равенства. Эти требования могут привести к худшему согласию между клиническими и теоретическими планами облучения, что и наблюдается при сравнении

Таблица 6
Параметры MLQ-модели $b, \gamma(1), D_R(P, 1)$ для легких, определенные методом ЭПО

$P, \%$	$V, \text{отн. ед.}$	$d, \text{ Гр}$	$D_{кл}, \text{ Гр}$	$D_{теор}, \text{ Гр}$	Отклонение, %	b	$\gamma(1)$	$D_R(P, 1)$
5	1/3	2	46,7	46,6	3,82	0,67	2,78	7,86
5	2/3	2	25,5	25,4	15,00			
5	1	2	17,5	17,5	0,00			
50	1/3	2	65,4	65,3	0,62			8,32
50	2/3	2	35,7	35,6	10,75			
50	1	2	24,5	24,5	0,00			

результатов расчетов, приведенных в табл. 1 и табл. 6. Анализ табл. 6 показывает, что параметры b и $\gamma(1)$ оказались близки к результатам решения задачи (18)–(19), однако имеют тенденцию к уменьшению их значений. Максимальные отклонения $D_{кл}$ от $D_{теор}$ наблюдаются при $V = 2/3$, для ВЛО = 5 % и ВЛО = 50 % (также, как и для решения задачи (18)–(19)). Для ВЛО = 5 % оно составляет 15 %, в то время как в результате решения задачи (18)–(19) отклонение составило 11,9 %. Кроме того, решение, полученное методом ЭПО, приводят к понижению значения $D_R(5 \%, 1)$ на 4,1 %. Аналогичная картина наблюдается и для ВЛО = 50 %. Максимальное отклонение $D_{кл}$ от $D_{теор}$ составляет 10,75 %, в то время как в результате решения задачи (18)–(19) оно было равно 7,73 %.

6. Определение эффективных радиобиологических параметров MLQ-модели с помощью весовых коэффициентов.

В методе ЭПО мы полагали, что все исходные планы ЛТ приводят к одному и тому значению ВЛО и существует такой план облучения, для которого относительный объем облучения равен 1 и который считается абсолютно достоверным. В этом случае упрощается решение задачи идентификации радиобиологических параметров MLQ-модели и для эталонных планов облучения уравнения (15) выполняются как строгие равенства. Но возможен случай, когда различные планы обладают различной достоверностью. Предположим, что исходная клиническая информация может быть оценена методом экспертных оценок и для каждого исходного плана облучения может быть установлен относительный вес его значимости (достоверности), $W_i, 0 < W_i \leq 1, i = 1, \dots, m$. Тогда параметры MLQ-модели можно определить в результате минимизации «взвешенного» функционала, равного сумме квадратов невязок между теоретическими и клиническими значениями суммарных доз, умноженных на соответствующие относительные веса:

$$S(A_1, A_2, \gamma(1), b) = \sum_{i=1}^m \left[W_i \left(D_i - \frac{A_1 \gamma(1) |\ln(Q_i)|^{1/A_2} + A_2 |\ln(Q_i)|^{2/A_2}}{\gamma(1) + d_i(1)} V_i^{-b} \right) \right]^2, \quad (24)$$

где $(Q_i, D_i, d_i, V_i), i = 1, \dots, m$ – заданные условия облучения; $A_1, A_2, \gamma(1), b$ – искомые значения параметров MLQ-модели. $W = (W_1, \dots, W_m)$ – относительные веса, характеризующие относительную достоверность исходной клинической информации. В результате решения экстремальной задачи

$$S(A_1, A_2, \gamma(1), b) \rightarrow \min_{A_1, A_2, \gamma(1), b} \quad (25)$$

будут определены такие параметры MLQ-модели, для которых, чем больше относительный вес исходного плана ЛТ, тем ближе друг к другу должны оказаться

значения клинической и теоретической дозы. Этот метод был предложен нами в 1993г. [5] и, насколько нам известно, до настоящего времени в лучевой терапии не использовался. В работе [5] он был использован для определения параметров следующих синтезированных моделей:

1. Синтез модели Ellis и модифицированной функции Вейбулла для расчета ВЛО.
 2. Синтез модели Ellis и модифицированной функции нормального распределения для расчета ВЛО.
- Соответствующие результаты наиболее полно приводятся в нашей монографии [5].

Обсуждение

В настоящей работе были исследованы проблемы определения параметров MLQ-модели и адекватности модели и используемой клинической информации. Эти проблемы являются краеугольными для успешного применения математических моделей в планировании ЛТ злокачественных опухолей. Для решения этих проблем мы предложили использовать следующие методы:

1. Исходная клиническая информация делится на две части (если это возможно) и для каждой части определяются параметры MLQ-модели. Близость определенных оптимальных значений параметров позволяет, в известной степени, судить об адекватности модели и клинической информации.

2. Рассматриваются два метода решения задачи определения оптимальных значений параметров MLQ-модели. Метод (18)–(19) и метод эталонного плана облучения (22)–(23). Близость оптимальных значений параметров модели позволяет судить о согласованности эталонных планов облучения и других планов облучения в исходной клинической информации.

3. Предлагается определять возможности корректировки исходной клинической информации с помощью MLQ-модели, добиваясь минимума невязок между предварительно скорректированными клиническими значениями суммарных доз и теоретическими значениями суммарных доз. Эта процедура позволяет выявить несогласованную часть клинической информации для ее возможного дальнейшего уточнения на основе литературных или собственных клинических данных.

4. Предложен метод определения оптимальных параметров MLQ-модели для случая, когда исходная клиническая информация не является одинаково достоверной, а ее значимость можно оценить с помощью относительных весовых коэффициентов. Для определения оптимальных значений параметров MLQ-модели предлагается решать аналог экстремальной задачи (18)–(19) в виде задачи (24)–(25).

Этот метод был описан нами в работе [5] и использован для определения параметров различных синтезированных моделей, отличных от MLQ.

Проблемы построения математических моделей и определения их параметров становятся более понятными при рассмотрении работы Kohwler, Sharma [18], посвященной систематизации клинической информации и определению параметров синтезированной математической модели, которая представляет собой объединение (синтез) модели Пуассона для расчета ВЛО и LQ-модели для учета схемы ФД:

$$P(D, V) = \exp\{-N_0 V^{-K} \exp[-\alpha DG]\}, \quad (26)$$

где $G = [1+d/(\alpha/\beta)]$, $\alpha G = \alpha + \beta d$, $\alpha DG = D(\alpha + \beta d)$,

$\exp[-D(\alpha + \beta d)]$ – относительное число выживших клоногенных клеток в ткани; N_0 – число клоногенных клеток в референсном объеме ткани, K – параметр, характерный для рассматриваемого органа или ткани. $V = V/V_{\text{ref}}$ – относительный объем облученной ткани, где V_{ref} – референсный объем, D – суммарная доза, d – разовая доза. $N_0 V^{-K}$ – количество клоногенных клеток в объеме V ткани. Постулируется, что число клоногенных клеток является степенной функцией от объема облученной ткани.

В табл. 7 приводятся результаты определения параметров модели (26) для легких на основе данных Emami et al. Отклонения клинических данных от теоретических в трех случаях превышают 10 %. Для ВЛО = 0,50 и $V = 1,0$ отклонение превышает 19 %. Заметим, что MLQ-модель гораздо точнее описывает клинические данные Emami et al., и она может быть улучшена, если воспользоваться предлагаемыми нами методами выделения сомнительной информации и ее корректировки.

Авторы [18] попытались уточнить данные Emami et al., привлекая работы других авторов, и определили выборочные средние значения толерантных доз с 95 % доверительными интервалами. Для легких они приводятся в табл. 8. Анализ показывает, что они плохо согласуются с данными Emami et al., а доверительные 95 % интервалы столь велики, что заставляют сомневаться в достоверности клинического материала, или в достаточности его объема.

Следует ожидать, что описание клинического материала по возникновению лучевых осложнений в органах и тканях в зависимости от условий их облучения и значений ВЛО в ближайшее время начнет усложняться. Имеется в виду разработку системы градации выраженности лучевых осложнений, разрабатываемую усилиями многих специалистов, составителей обзоров, рецензентов и их помощников, участвующих в проекте QANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic). Во введении

Таблица 7

Данные Etami et al. для легких ($D_{кл}$) и их воспроизведение (D_T) с помощью модели (26) с определенными параметрами

P	V	$D_{кл}$	D_T	Отклон. в %	αG	K	N_0
0,05	1/3	45	47,88	+5,55	0,0977	3,0007	11,90
0,05	2/3	30	26,36	-12,13			
0,05	1,0	17,5	14,9	-14,86			
0,50	1/3	65	62,93	-3,18			
0,50	2/3	40	41,41	+3,52			
0,50	1,0	24,5	29,24	+19,35			

к руководству для пользователей, приглашенные редакторы Marks L.B. и Ten Haken R.K., и помощник редактора Martel M.K. отмечают, что «обзоры QANTEC дают обобщенную информацию о зависимости доза—объем—результат для многих органов, что будет отличным ресурсом для оказания помощи врачам и медицинским физикам в определении приемлемых ограничений для соотношений доза—объем. Кроме того, документы QANTEC указывают на недостатки существующих моделей прогноза результатов облучения и предлагают направления будущих исследований. Несмотря на ограниченность данных, представленная информация должна быть полезной для использования в процессе планирования лечения. Особенно полезны будут многие сводные таблицы и приведенные в них значения параметров, которые будут крайне полезны для планирования лучевого лечения» [19, 20]. Добавим к вышесказанному, и для разработки математических моделей планирования ЛТ.

Выводы

Рассмотрены различные методы определения радиобиологических параметров синтезированной MLQ-модели для лучевой терапии рака легких в результате решения соответствующих экстремальных задач на множестве систематизированных клинических планов ЛТ, предложенных в работе Etami et al. Определенные параметры модели могут быть использованы в практической ЛТ, если лучевой терапевт считает исходную клиническую информацию, приведенную в табл. 1, достаточно надежной. Предлагаемые методы настройки MLQ-модели и анализа исходной клинической информации могут оказаться полезными как при обработке литературных данных, так и собственной клинической информации лучевого терапевта, а также для обработки объединенных, собственных и литературных данных.

Автор будет признателен читателям за критические замечания и пожелания.

Таблица 8

Толерантные дозы D_{SR} для легких с 95 % доверительными интервалами [18]

P	V	D_K	D_{SR}	95 % ДИ
0,05	1/3	45	29,93	21,51–38,34
0,05	2/3	30	14,69	6,27–23,10
0,05	1,0	17,5	5,77	-2,65–14,19
0,50	1/3	65	61,18	52,76–69,50
0,50	2/3	40	45,94	37,52–54,35
0,50	1,0	24,5	37,02	28,60–45,44

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kellerer A.M., Rossi H.H. RBE and the primary mechanism of radiation action. // Radiat. Res., 1971, **47**, No. 1, P. 14–29.
2. Chadwick K.H., Leenhouts H.P. A molecular theory of cell survival. // Phys. Med. Biol., 1973, **18**, No. 1, P. 78–92.
3. Barendsen G.W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue response. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1982, **8**, P. 1981–1997.
4. Клэннер Л.Я. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 223 с.
5. Клэннер Л.Я. Формирование дозовых полей радиоактивными источниками излучения. — М.: Энергоатомиздат, 1993, 273 с.
6. Клэннер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические инварианты. Часть первая. // Медицинская техника, 2005, № 3, С. 27–32.
7. Клэннер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть вторая. // Мед. техника, 2006, № 3, С. 23–27.
8. Клэннер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть третья. Синтез популяционно-феноменологических моделей и математической модели Клеппера. // Мед. техника, 2006, № 4, С. 22–26.
9. Клэннер Л.Я. Синтез радиологических моделей и радиологические константы. Часть четвертая. Синтез популяционно-феноменологических моделей и математической модели Лутана. // Мед. техника, 2006, № 5, С. 36–40.
10. Клэннер Л.Я. Вероятность возникновения лучевого осложнения в органе или ткани как функция дозы, объема облучения и схемы фракционирования дозы во времени. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1997, **42**, № 1, С. 47–50.
11. Клэннер Л.Я. Синтез модифицированной LQ-модели и функции нормального распределения вероятностей для прогнозирования лучевых осложнений в органах и тканях. // Мед. радиология и радиац. безопасность, 2011, **56**, № 1, С. 43–50.

12. Кленнер Л.Я., Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма. // Мед. физика, 2002, № 1, С. 23–39.
13. Кленнер Л.Я., Климанов В.А. Вероятность резорбции очага опухолевого поражения как функция его объема и дозы облучения. // Мед. физика, 2002, № 1, С. 28–36.
14. Lyman J.T. Complication probability as assessed from dose volume histograms. // Radiat. Res., 1985, **104**, P. 13–19.
15. Kutcher G.J., Burman C. Calculation of complication probability factor for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989, **16**, No. 16, P. 1623–1630.
16. Etami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, **21**, No. 1, P. 109–122.
17. Кленнер Л.Я., Юрьева Т.В. MLQ-модель для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей и ее применение для анализа и коррекции исходной клинической информации. 2014 (в печати)
18. Kehwar T.S., Sharma S.C. Use of normal tissue tolerance doses into linear quadratic equation to estimate normal tissue complication probability. // J. Cancer Res. Ther., 2005, **1**, Issue 3, P. 1–27.
19. Ратнер Т.Г., Михина З.П., Кленнер Л.Я. Рецензия на материалы проекта QUANTEC. // Мед. физика, 2013, № 1, С. 111–117.
20. Ратнер Т.Г., Михина З.П., Кленнер Л.Я. Рецензия на материалы проекта QUANTEC. // Радиационная онкология и ядерная медицина, 2012, № 2, С. 78–84.

Поступила: 11.09.2013

Принята к публикации: 19.03.2014

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ «ПРОБЛЕМЫ ЯДЕРНОГО НАСЛЕДИЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ» (том 1, под общей редакцией Е.В. Евстратова, А.М. Агапова, Н.П. Лаверова, Л.А. Большова, И.И. Линге, Москва, 2012; том 2, под общей редакцией Л.А. Большова, О.В. Крюкова, Н.П. Лаверова, И.И. Линге, Москва, 2013)

Book review on “Problems of Radiation Legacy and Ways to Solve Them” (Vol. 1, Eds Ye.V. Evstratov, A.M. Agapov, N.P. Laverov, L.A. Bolshov, I.I. Linge, Moscow, 2012; Vol. 2, Eds L.A. Bolshov, O.V. Kryukov, N.P. Laverov, I.I. Linge, Moscow, 2013)

Большим коллективом ведущих специалистов и ученых Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» и учреждений Российской академии наук – 62 автора в томе 1 и 25 авторов в томе 2 – в основном, сотрудников Института проблем безопасного развития атомной энергетики РАН (соответственно около 50 и 25 % от общего числа авторов в томах 1 и 2) подготовлены первые два тома (из предполагаемых трех) фундаментальной монографии «Проблемы ядерного наследия и пути их решения» (соответственно 356 и 392 стр., общим объемом 935 усл.-печ. листов, тиражом 300 экз.). Она освещает один из важных аспектов развития атомной промышленности и ядерной энергетики в нашей стране с оценкой мирового опыта. В центре внимания авторов – радиационная безопасность и экологическая состоятельность ядерной энергетики. И, если в вопросах разработки и использования ядерного оружия доминантой при решении были политические факторы – владение ядерным оружием являлось решающим в глобальных военных доктринах ядерных держав, – то в проблемах мирного применения ядерной энергии, прежде всего ядерной энергетики, во главу угла ставятся аспекты собственно радиационной и экологической безопасности.

В определенной степени драматизм сложившегося в настоящее время положения определяется тем обстоятельством, что восприятие действия ионизирующих излучений на здоровье человека и окружающую среду при мирном использовании ядерной энергии преломляется в сознании современного человеческого общества прежде всего через призму серьезной опасности биологического действия ионизирующих излучений. Это является в первую очередь отражением сложившихся в течение десятков лет представлений об угрозе применения ядерного оружия и отрицательном влиянии его основного поражающего фактора – ионизирующих излучений. Преодоление

этого «военного» восприятия биологического действия ионизирующих излучений, как показывает многолетний опыт, происходит в сознании человеческого общества очень медленно. Здесь уместно провести грустную аналогию, сославшись на слова одного известного физика. Он сказал, что его теория строения атомного ядра настолько нова и революционна, что не может быть воспринята обществом до тех пор, пока не уйдет поколение его современников.

Правда, оборотной стороной медали в оценке роли биологического и экологического воздействия ионизирующей радиации стало скрупулезное научное исследование механизмов, процессов и последствий облучения человека и других живых организмов (по крайней мере, более тщательное изучение, чем влияние любого другого токсического фактора или агента окружающей среды). Однако и в этом случае оппоненты использования ядерной энергии стремились преувеличить отрицательную роль ионизирующих излучений. Хороший пример тому продолжающаяся более века дискуссия о так называемом особом биологическом действии малых доз облучения. Согласно концепции особого влияния малых доз на живые организмы, реальный эффект от воздействия радиации в области низких доз выше, чем расчетный, базирующийся на беспороговой линейной зависимости доза–эффект при экстраполяции результатов из области относительно больших дозовых нагрузок в более низкие.

История изучения радиационной безопасности охватывает более чем 120-летний период времени и восходит к самому концу XIX и началу XX веков с момента открытия явлений радиоактивности. Постепенно расширялся круг объектов, в отношении которых рассматривались вопросы их радиационной защиты, – от первых ученых-исследователей радиации, врачей, применявших облучение в медицинских целях, и их пациентов, затем профессионалов, за-

нятых в атомной промышленности и ядерной энергетике, далее — всего населения земного шара, что явилось следствием глобальных загрязнений после ядерных испытаний. И, наконец, в конце прошлого века пришло понимание, что вопросы радиационной безопасности должны затрагивать и биоту (окружающую среду).

В силу исторических особенностей на протяжении десятилетий из-за форсмажорных обстоятельств в гонке ядерных вооружений в 50–70-е годы прошлого столетия, экономических трудностей в нашей стране в 90-е годы и отсутствия научного системного подхода к решению ряда проблем, некоторые из них попали в категорию так называемых отложенных. К их числу относятся и проблемы последствий деятельности предприятий атомной промышленности и ядерной энергетике, связанной с накоплением радиационных отходов (РАО) и отработанного ядерного топлива (ОЯТ), а также с реабилитацией радиоактивно загрязненных прилегающих к этим объектам территорий. Так сформировалась проблема, получившая название ядерного наследия. При этом авторы выделяют два вида этих последствий — оборонные и энергетические, подчеркивая, что во влиянии на окружающую среду первое место занимают последствия военного применения ядерной энергии. Вопросы ядерного наследия затронули не только нашу страну, но и стали острыми для ведущих ядерных держав, превратившись в крупную международную проблему. В конце прошлого века стало ясно, что дальнейшее развитие ядерной энергетике практически зависит от преодоления последствий ядерного наследия, в первую очередь в области радиационной безопасности и экологической состоятельности энергопроизводства на ядерной основе. Не случайно, что в современной повестке дня по проблемам безопасности ядерной энергетике отдельным пунктом, иногда даже основным, стоят вопросы ядерного наследия.

Переломный момент в нашей стране в отношении решения отложенных проблем ядерного наследия произошел в 2005–2007 гг., когда началось резкое ускорение работ по развитию ядерной энергетике и принятия мер по ликвидации последствий ядерного наследия (стр. 7, т. 2; ссылки на цитируемые страницы в томе 1 монографии сделаны без указания номера тома, а в томе 2 с таким указанием). Решающим элементом в этом отношении явилось принятие федеральных целевых программ по ядерной и радиационной безопасности, итоги которых детально описаны в монографии.

Лейтмотивом доктрины обеспечения радиационной безопасности, которая существует в течение всей почти 120-летней истории применения ядерной энергии, является по сути, обеспечение радиационной за-

щиты человека — сначала профессионалов, а затем, с середины прошлого века, и населения. При этом фактически и формально в книге везде говорится об экологической безопасности. Вообще говоря, понятие «экологическая безопасность» строже следовало бы применить только к окружающей среде. Однако в отношении проблемы радиационной защиты такое объединение оправдано и является следствием влияния ряда факторов, основными среди которых являются два: во-первых, человек как представитель живого мира на планете является наименее радиоустойчивым организмом (его радиочувствительность может быть намного выше, чем менее высокоорганизованных существ), и, во-вторых, человек защищен стандартами допустимого облучения значительно сильнее, чем остальная биота (так, предельно допустимая доза облучения человека в ряде международных шкал равна 1 мЗв/год, тогда как для наиболее радиочувствительной биоты эта доза определяется 0,4–4 Гр/год, т.е. в 400–4000 раз выше). отождествление экологической безопасности с радиационной безопасностью человека в рецензируемой монографии опирается на радиологическую парадигму, высказанную в 1977 г. МКРЗ, согласно которой «если радиационными стандартами защищен человек, то в этих условиях обязательно защищена и окружающая среда (другие живые организмы)». Вместе с тем авторы убедительно подчеркнули, что весь опыт эксплуатации предприятий полного ядерного топливного цикла, прежде всего АЭС, в штатном, т.е. технологически нормальном режиме не свидетельствует о каких-либо значимых изменениях на экосистемном уровне в природной среде (стр. 292). Это также служит еще одним аргументом при приравнивании понятий экологическая и радиационная безопасность в целом. Авторы неоднократно подчеркивают, что в структуре техногенных рисков в современной деятельности человека радиационные риски крайне незначительны. Красной нитью в монографии проходит точка зрения, что ядерные технологии в энергопроизводстве имеют несомненные преимущества в отношении экологической безопасности (стр. 299).

Тем не менее авторы верно отразили современные тенденции в развитии экоцентрических мотивов в стратегии радиационной защиты человека и окружающей среды (стр. 292). Появление и укрепление экоцентрических посылов на национальном и международном уровнях в обеспечении радиационной безопасности в последние десятилетия связаны с глубокой обеспокоенностью общества глобальными проблемами сохранения окружающей среды в условиях интенсивно усиливающегося техногенного давления на природу. И хотя, строго говоря, корректность постулата «защищен от облучения человек —

защищена от влияния радиации и биота» не подвергается сомнению, эгоцентризм требует прямых доказательств охраны природы от воздействия ионизирующих излучений в условиях развития ядерной энергетики и расширения применения радиационных технологий.

Разработка базовых принципов радиационной безопасности потребовала проведения научных исследований, связанных со значительным числом областей знаний — от математического, физического и химического направлений до биологического, медицинского и экологического профилей. Авторы справедливо подчеркивают, что профессиональное сообщество с первых шагов атомной отрасли понимало значимость и необходимость решения природоохранных проблем и вопросов радиационной безопасности. И хотя эти задачи ядерного наследия были отнесены к категории отложенных, тем не менее, даже в этих трудных условиях были выполнены обширные научно-исследовательские работы по широкому кругу вопросов радиационной защиты, в которых принимали участие большое число организаций — учреждения Минсредмаша СССР, 3-го Главного управления при Минздраве СССР (ныне Федеральное медико-биологическое агентство), Академии наук СССР, Госгидромета СССР и других ведомств. Среди учреждений медицинского профиля особое место заняли исследования Института биофизики Минздрава СССР (ныне Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА).

Не всегда в области радиационной защиты результаты науки давали оперативные ответы на актуальные запросы практики, зачастую рождавшиеся вследствие форсмажорных обстоятельств, вытекавших из требований скорейшего создания ядерного оружия, хотя по большому счету имел место глубоко новаторский (как сказали бы сейчас, инновационный) характер научных разработок в области радиационной безопасности. К числу примеров, когда научная информация оказалась недостаточной для принятия убедительных решений по обеспечению радиационной безопасности, относятся случаи возникновения хронической лучевой болезни у населения после сбросов радиоактивных отходов в 1949–1953 гг. в реку Течу на ПО «Маяк» и последствия облучения профессионалов при производстве оружейного плутония. В этом смысле уместно вспомнить гениальные слова А.С. Пушкина об опыте как сыне ошибок трудных. Именно на основе непростых решений в области обеспечения радиационной безопасности в условиях недостатка научной информации и временных ограничений выстраивались основы этой области знаний.

Если том 1 рецензируемой монографии есть историография ядерного наследия, то том 2 прежде всего освещает научную и методологическую стороны выработки и принятия решений по преодолению проблем ядерного наследия, описывая вопросы обращения с РАО и ОЯТ в нашей стране и за рубежом и намечая экологические задачи при выводе из эксплуатации ядерно- и радиационно-опасных объектов.

Основное содержание проблемы радиационной безопасности в ядерной энергетике на сегодняшний день связано с обсуждением следующих вопросов: во-первых, обращение с РАО и ОЯТ, во-вторых, радиационные аварии с выбросом радиоактивных веществ в окружающую среду, и, в-третьих, снятие с эксплуатации ядерно- и радиационно-опасных объектов. Как уже указано, первый из трех названных вопросов обсуждается в томе 2, третий — лишь стучится в дверь в условиях инфраструктуры современной ядерной энергетике (он затрагивается в т. 1, стр. 8, т. 2).

Проблема обращения с РАО и ОЯТ относится к критическим с точки зрения перспектив развития ядерной энергетике. Ежегодно в мире образуются миллионы кубических метров РАО и около 10 тыс. т ОЯТ (стр. 10, т. 2), количество накопленных в результате оборонной деятельности РАО равно 500 тыс. т (стр. 5, т. 2). Вместе с тем подчеркивается, что проблема обращения с РАО и ОЯТ представляется менее масштабной и значимой, чем вопросы выбросов и сбросов радионуклидов в окружающую среду. Если риски, связанные с РАО, носят локальный характер, то в случае выбросов и сбросов радионуклидов затрагиваются гораздо большие территории (крупные регионы вплоть до земного шара в целом). Рассмотрение широкого круга вопросов, касающихся РАО и ОЯТ, в томе 2 как фактора риска, стратегии решения основных проблем, создания системы контроля, безопасности захоронения и других приводит авторов к убеждению, что ситуацию с РАО и ОЯТ нельзя считать катастрофической, а «безопасность всех накопленных РАО обеспечивается достаточно надежно, как минимум, на приемлемом уровне» (стр. 5, т. 2).

Более сложно обстоит дело с радиационными авариями (стр. 250). Проблема настолько остра, что в понимании авторов возможность крупных радиационных аварий ставит под угрозу само крупномасштабное развитие ядерной энергетике как самостоятельного типа энергопроизводства (стр. 9). В нашей стране введен даже термин «экологически безупречная ядерная энергетика» (т.е. безаварийная, не связанная с негативным влиянием радиоактивности на окружающую среду и человека). С нашей точки зрения, такая постановка вопроса не является строго научной и практически нерациональна. Речь

должна идти о сведении к минимальной возможности возникновения таких аварий и к максимальному ограничению числа вероятных ситуаций, ведущих к таким авариям (напомним, что под крупными радиационными авариями принято понимать такие, когда возникает необходимость эвакуации или отселения людей из-за риска переоблучения). Опыт мировой ядерной энергетики в целом подтверждает корректность такой логики. В самом деле, после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. были предприняты серьезные меры по повышению барьеров ядерной и радиационной безопасности, предусматривающие максимальное ограничение вероятности крупных радиационных аварий с последующим радиоактивным загрязнением окружающей среды (это касается конструкции ядерных реакторов, совершенствования технологических процессов в ядерной энергетике и т.д.), и, тем не менее, в 2011 г. произошла авария на японской АЭС Фукусима Даичи, которая оказалась крупной ядерной катастрофой, приведшей к массивному загрязнению окружающей среды.

Территории, подвергшиеся радиоактивному загрязнению после радиационных аварий в нашей стране, относятся к показательным примерам ядерного наследия – оборонного (Кыштымская авария в 1957 г., Восточно-Уральский радиоактивный след, зона 23 тыс. км²) и энергетического – авария на Чернобыльской АЭС в 1986 г. (площадь 150 тыс. км²). Проблемы ремедиации этих зон частично освещены в рецензируемой монографии (стр. 114). Однако уникальный опыт реабилитационных работ в регионах этих и некоторых других аварий, накопленный в нашей стране (например, он обобщен в книге «Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры», под ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова, 2001), достоин более детального описания в монографии. По-видимому, это можно будет сделать в томе 3.

Одним из основных элементов ядерного наследия является, несомненно, остаточное глобальное радиоактивное загрязнение, явившееся следствием проведения в 50-70-х годах прошлого столетия испытаний ядерного оружия. Конечно, это загрязнение не предполагает каких-либо защитных и реабилитационных мероприятий. Во-первых, уровни загрязнения окружающей среды не очень велики (в настоящее время это доли процентов от естественного радиационного фона), и, во-вторых, внедрение каких-либо контрмер, направленных на ограничение облучения человека, невозможно из-за исключительности масштабов загрязнения. Однако в монографии необходимо было хотя бы кратко ознакомить читателя с уровнями глобального загрязнения планеты, а не ограничиваться просто статистикой в отношении числа ядерных испытаний (стр. 173). Кстати, по данным НКДАР ООН,

в 60-х годах прошлого века пик радиоактивных выпадений привел к почти 10 %-му увеличению природного радиационного фона. Отражением значимости остаточного глобального радиоактивного загрязнения в инфраструктуре современных дозовых нагрузок на население является обязательное указание на этот источник облучения вокруг любого радиационно- или ядерно-опасного объекта при радиологическом мониторинге окружающей среды.

Подчеркивая радиационную безопасность и экологическую состоятельность АЭС и других предприятий полного ядерного топливного цикла, работающих в технологически нормальном (штатном) режиме, авторы отмечают, что вклад в суммарную дозу облучения населения, проживающего вокруг этих ядерных объектов, исчисляется единицами процентов от природного радиационного фона (его средняя глобальная величина, по данным НКДАР ООН, равна 2,4 мЗв/год). Одновременно указывается, что именно естественный радиационный фон составляет основную компоненту в структуре дозовых нагрузок для современного общества (стр. 245). Вместе с тем такое утверждение в настоящее время требует коррекции. По данным НКДАР ООН, в современной дозовой структуре облучения населения в развитых странах мира (с продвинутым медицинским обслуживанием) дозы медицинского облучения превысили естественный радиационный фон. При этом, чем более развито медицинское обслуживание, тем выше это превышение. Это обстоятельство, по-видимому, требует особого внимания в оценке динамики составляющих компонентов современного облучения человека.

Уникальное место в создании базовых принципов радиационной безопасности в нашей стране занимают работы на первенце атомной промышленности – ПО «Маяк» – предприятии, имевшем реакторное, радиохимическое и металлургическое производства (стр. 81). Именно здесь были выполнены многолетние радиоэкологические и радиационно-гигиенические исследования по узловым вопросам радиационной безопасности. Авторы упоминают (стр. 114) о деятельности Опытной научно-исследовательской станции (известной в нашей стране по аббревиатуре ОНИС), между тем это учреждение признано как *alma mater* отечественной радиоэкологии. Именно здесь трудилась получившая мировое признание научная школа основоположника радиоэкологии в нашей стране академика ВАСХНИЛ В.М. Ключковского, куда входили специалисты из учреждений Академии наук СССР, Росгидромета СССР, Минсредмаша СССР, Минздрава СССР, ВАСХНИЛ, Минсельхоза и других ведомств. Именно на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа был собран уни-

кальный объем информации о миграции многих радионуклидов в природных средах и действии радиоактивного загрязнения на естественные и сельскохозяйственные экосистемы. Итоги этих работ на ПО «Маяк» фактически стали научным фундаментом при ликвидации экологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г.

Недостаточно освещены в книге результаты радиоэкологических и медико-биологических экспериментов на полигонах испытаний ядерного оружия (особенно на Семипалатинском полигоне). Неточно утверждение авторов, что единственным местом, где наблюдалось прямое действие радиоактивного загрязнения на природные сообщества живых организмов, была ближняя (10-километровая) зона аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Почти 30 лет до этого крупные очаги радиационного поражения природы были зарегистрированы и детально изучены в районе Кыштымской аварии в 1957 г. (на Восточно-Уральском радиоактивном следе).

В истории человеческого общества атомная промышленность и ядерная энергетика явились по существу первым примером крупномасштабной хозяйственной активности, который мог появиться лишь благодаря научному сопровождению комплекса научных исследований по широкому спектру вопросов. Следует подчеркнуть, что на высшем государственном уровне одновременно решались и решаются проблемы первостепенной важности военного и гражданского назначений – обеспечения оборонной и энергетической безопасности. Успех в решении этих проблем обеспечивался крупными финансовыми инвестициями, с одной стороны, и привлечением интеллектуального потенциала страны, – с другой. Указанное в полной мере относится и к формированию теоретических основ радиационной безопасности, и к большому числу практических ситуаций,

связанных с воздействием радиоактивности на природу и человека.

Давая оценку рецензируемой книге в целом, можно отметить, что фактически впервые в нашей стране выходит в свет книга, которая комплексно рассматривает проблему формирования основ и эволюции взглядов в области радиационной безопасности в историческом ракурсе. Монография содержит детальную информацию о состоянии радиационной безопасности на основных предприятиях атомной промышленности и ядерной энергетики с охватом всех этапов полного ядерного топливного цикла, начиная от добычи и фабрикации ядерного топливного цикла до обращения с РАО и ОЯТ.

Достоинства книги состоят в скрупулезном освещении преодоления проблем ядерного наследия, приведении убедительных аргументов в пользу радиационной безопасности и экологической состоятельности ядерной энергетики. У читателя не должно концентрироваться внимание только на ключевых словах «ядерное наследие», вынесенных в заглавие монографии. Смысловое значение сочетания выделенных в кавычках слов, естественно, подразумевает анализ прошлых событий. Книга также нацелена на будущее, освещает перспективы и указывает задачи дальнейших исследований в этом направлении. Она имеет все основания стать настольной для большого числа специалистов атомной промышленности и ядерной энергетики.

Был бы полезен предметный указатель монографии, учитывая многотемность проблематики. Это не поздно ещё сделать в последнем, третьем томе.

Академик РАСХН Р.М. Алексахин

Поступила: 10.02.2014

Принята к публикации: 19.03.2014

А.П. Бирюков¹, Н.И. Подлесных²

**МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ:
ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ». Гомель, Белоруссия, 11 апреля 2014 г.**

A.P. Biryukov¹, N.I. Podlesnyh²

**International Scientific and Practical Conference
“Modern Problems of Radiation Medicine: From Science to Practice”.
Republic of Belarus, Gomel, April 11, 2014**

11 апреля 2014 г. в Гомеле состоялась Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике». Это мероприятие под разными названиями проводится уже много лет и собирает специалистов в области радиационной медицины из ведущих медицинских центров Белоруссии, России, Армении, Казахстана, Украины и других стран. Организаторами мероприятия, которое традиционно проводится накануне очередной годовщины аварии на ЧАЭС, выступают Министерство здравоохранения, Департамент по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС при МЧС и Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. РНПЦ радиационной медицины и экологии человека является головной организацией по оказанию специализированной медицинской помощи населению, пострадавшему от катастрофы на ЧАЭС, и по научному обеспечению Государственной программы Белоруссии по преодолению последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС. Возглавляет центр доктор медицинских наук Александр Валентинович Рожко, под руководством которого за небольшой срок удалось создать уникальное медицинское учреждение, объединившее науку, диагностику и лечение на основе изучения влияния малых доз радиации и радионуклидов на организм человека. Ежегодно консультативную поликлинику РНПЦ посещают до 200 тыс. человек. Высокотехнологичную помощь получает в стационаре более 13 тыс. пациентов, среди которых не только граждане Белоруссии, России и Украины, но и Латвии, Литвы, Эстонии, Молдавии, Азербайджана, Армении, Сирии, США, Казахстана и Индии.

В связи с такой широкой географией интересов программа научных конференций также включает и актуальные вопросы клинической медицины, — ведь Центр занимается не только радиационно-зависимой патологией, но и оказывает квалифицированную медицинскую помощь жителям загрязненных радионуклидами территорий Белоруссии.

Тем не менее, основным направлением конференции являлись материалы по проблемам радиационной медицины, радиобиологии и радиоэкологии, дозиметрии, медицинской реабилитации и радиационной безопасности. В этом году организаторам конференции удалось привлечь к участию ряд крупных специалистов из Японии, России и Казахстана. Работа конференции проходила под председательством доктора биологических наук, профессора Александра Николаевича Стожарова, — председателя Национальной комиссии по радиационной защите при Совете министров Белоруссии, заведующего кафедрой радиационной медицины и экологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

На конференции помимо пленарного заседания была запланирована и работа тематических секций, а также издан сборник, в котором опубликованы основные тезисы и труды, представленные участниками.

Наибольший интерес слушателей привлекли сообщения японских ученых, — **Kenji Kamiya**, Vice President of the Hiroshima University, Professor of the Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Director of the Radiation Emergency Medicine Promotion Center, M.D., Ph.D. (Hiroshima, Japan), представившего доклад ведущих специалистов Университета г. Хиросимы, Радиационного медицинского научного центра по исследованию управленческой деятельности в сфере здравоохранения г. Фукусимы, Медицинского университета г. Фукусимы, и Университета г. Нагасаки — «Ядерная авария на Фукусиме: наблюдение за группой риска» и **Toshiya Inaba**, Director of the Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Professor of the Department of Molecular Oncology of the Hiroshima University, M.D. (Hiroshima, Japan), который рассказал об основных исследованиях своего института, уделив особое внимание проблемам радиационно-индуцированного канцерогенеза, как наиболее важному направлению исследований по вопросам малых доз радиационного воздействия.

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

² Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, Калужская область, Обнинск

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: abiryukov@fmbcfmba.ru

² Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia



Рис. 1. Пленарное заседание

Не меньший интерес вызвали сообщения российских ученых: заведующего отделом радиационной эпидемиологии ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России А.П. Бирюкова «Заболеемость злокачественными новообразованиями среди работников атомной промышленности, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС», и заведующего отделом терапии и интегративной медицины ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины» МЧС, С.В. Дударенко «Парадигмы радиобиологии и медицинские последствия аварии на ЧАЭС: взгляд на проблему с позиций радиобиологии и соматической медицины».

Директор ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» А.В. Рожко рассказал о научно-практических аспектах медицинского наблюдения за населением, пострадавшим от катастрофы на Чернобыльской АЭС, а директор минского ГУ «РНПЦ гигиены» С.И. Сычик, — о направлениях и перспективах развития радиационной гигиены в Белоруссии.



Рис. 2. Выступление доктора Kenji Kamiya

В докладе А.И. Ковалевича, директора ГНУ «Институт леса» НАН Белоруссии, был представлен комплекс мер на радиоактивно загрязненных землях по снижению доз облучения населения и получению нормативно чистой продукции. В.Н. Бортновский, заведующий кафедрой общей гигиены, экологии и радиационной медицины УО «Гомельский государственный медицинский университет», доложил о состоянии и путях совершенствования организации радиационной безопасности в учреждениях здравоохранения, а заведующая лабораторией радиационной защиты ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» Н.Г.Власова — о сложностях оценки доз облучения населения в отдаленном периоде после Чернобыльской аварии.

Конференция в целом прошла на высоком научном и организационном уровнях, полностью выполнив основное предназначение — послужила своего рода площадкой для обмена мнениями и опытом между ведущими учёными в области радиационной медицины и радиобиологии.

Завершил конференцию концерт, подготовленный сотрудниками Центра радиационной медицины.



Рис. 3. Закрытие конференции

**МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ОПУХОЛЕЙ». Москва, 19–20 ноября 2013 г.**

**International Scientific Conference
“Radiobiological Problems of Radiation Therapy of Tumor”.
Moscow, November 19–20, 2013**

19–20 ноября 2013 г. в Москве (Институт биохимической физики РАН) состоялась Международная научная конференция «Радиобиологические проблемы лучевой терапии опухолей». Организаторами мероприятия являлись Научный совет РАН по радиобиологии, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова МО РФ, Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Оргкомитет конференции возглавляли д.б.н. Е.Б. Бурлакова (председатель), д.м.н. А.Н. Гребенюк и д.б.н. И.И. Пелевина (заместители председателя).

Конференция была посвящена памяти Александра Семеновича Саенко (13.06.1936–12.05.2013) – доктора биологических наук, профессора, заместителя директора Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) Минздрава РФ, одного из ведущих российских радиобиологов. Профессор А.С. Саенко создал в МРНЦ авторитетную научную школу, решавшую широкий круг фундаментальных и прикладных проблем в области молекулярно-генетических и клеточных эффектов действия радиации, механизмов радиорезистентности, прогнозирования эффективности лучевой терапии, медико-биологических последствий Чернобыльской аварии.

В работе конференции приняли участие более 70 ученых из России, Казахстана, Грузии, Украины. Были представлены институты Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, учреждения Министерства здравоохранения России, Министерства обороны России, Федерального медико-биологического агентства, Росатома, Министерства образования и науки Республики Казахстан, ученые Объединенного института ядерных исследований, университетов России и Украины и др. К началу конференции был опубликован Сборник тезисов докладов (Москва, Издательский центр РУДН, 2013, 66 с.). Работали 5 секций, проведена дискуссия на тему «Что вы понимаете под радиобиологическими основами лучевой терапии опухолей?». На конференции заслушаны 28 устных докладов, на стендовых сессиях представлены 10 сообщений.

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. Она рекомендуется в 50–70 % случаев онкологических заболеваний как самостоятельный метод лечения и в комбинации с другими методами (химиотерапевтическим и хирургическим). Важнейшей задачей при ее проведении является минимизация лучевой нагрузки на здоровые ткани при максимальном повреждении тканей опухоли. Многолетний опыт применения ЛТ показал, что выполнить такое условие при применении распространённых (традиционных) видов ионизирующих излучений – рентгеновского и гамма-излучений, а также фотонных пучков линейных ускорителей, затруднительно. С этой целью ученые и медики разрабатывают и применяют различные подходы, схемы облучения, методы повышения радиочувствительности клеток опухолевых тканей и т.д.

Большие возможности в реализации эффективного облучения опухолей были обнаружены при применении адронной терапии – использовании пучков заряженных частиц высоких энергий, таких как протоны и более тяжёлые ядра (ионы углерода), получаемых на ускорителях. Особенность их энерговыделения с максимумом на конечном участке пробега создает условия для оптимального формирования дозы в тканях опухолей. Максимальное повреждение опухолевых клеток достигается в области пика Брэгга при минимальном повреждении окружающих тканей и тканей по ходу пучка частиц до места локализации опухоли. При варьировании энергии заряженных частиц возможно прецизионное облучение всего объёма опухоли путём сканирования растровым способом.

На секциях I, II, IV, V обсуждались проблемы, связанные с ЛТ, проводимой с помощью традиционных излучений. Заседание Секции I «Радиочувствительность нормальных и опухолевых клеток и тканей и ее модификация» началось докладом А.В. Аклеева (Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск) «Публикация МКРЗ 118: лучевые реакции нормальных тканей». Этот документ существенно развивает представления о механизмах детерминированных эффектов облучения и вводит новый термин для их обозначения – «тканевые реакции». Документ констатирует, что реакции тканей на облуче-

ние предопределяются не только дозой и мощностью дозы, но и многочисленными биологическими модификаторами, возрастом, исходным состоянием тканей и органов, здоровья организма в целом, его генетическими особенностями. Предполагается, что тканевые реакции являются результатом функциональных радиационных эффектов и следствием повреждения протеинов, липидов, углеводов и других молекул активными радикалами, прежде всего активными формами кислорода и азота. Рассмотрены механизмы, определяющие особенности реакции тканей на облучение, и факторы модификации тканевых реакций.

Особое внимание конференции привлекли доклады, посвященные роли «опухолевых стволовых клеток» (ОСК) в возникновении и развитии злокачественных новообразований. Их называют также стволовоподобными (stem-like) или опухолеиницилирующими клетками (tumor initiating cells). Установлено существование ОСК в злокачественных новообразованиях разной локализации и стабильных линиях опухолевых клеток человека и животных. Они характеризуются повышенной радиорезистентностью, способностью избегать иммунологического надзора и инициировать развитие опухолевой стромы. Основной причиной рецидивов роста злокачественных опухолей после проведения терапии и возникновения метастазов может являться наличие в опухоли ОСК, выживших после терапевтического воздействия. *А.Г. Конопляников* (МРНЦ Минздрава РФ, Обнинск) изучал радиобиологические свойства ОСК на экспериментальных моделях – стволовых клетках различного типа у лабораторных животных *in vivo*. Предложены новые эффективные режимы фракционирования лучевой терапии резистентных форм злокачественных новообразований, уменьшающие повреждение нормальных тканей. Найден новый перспективный радиосенсибилизатор для опухолей – недавно обнаруженный специфический ингибитор ОСК салиномицин, предложена его новая лекарственная форма – комплекс с наночастицами алмаза. Доклад *И.А. Замулаевой* (МРНЦ Минздрава РФ) посвящен закономерностям и механизмам радиационного воздействия на ОСК в стабильных культурах опухолевых клеток и первичных опухолях различной локализации с помощью проточной цитометрии. Результаты подтвердили представления о высокой резистентности ОСК к действию редкоионизирующего излучения в условиях *in vitro* и *in vivo* (в ходе ЛТ онкологических больных). Установлено, что механизмы такой резистентности включают низкую пролиферативную активность ОСК по сравнению с нестволовыми опухолевыми клетками, меньшее количество радиационно-индуцированных двунитевых повреждений ДНК в них, более конденсированное состояние хроматина и особенности экспрессии белков теплового шока в этих клетках. *Пронюшкина К.А.*

и соавт. (Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск) в экспериментах на культуре клеток рака молочной железы подтвердили представление о том, что ОСК имеют более высокую степень конденсации хроматина, чем нестволовые опухолевые клетки.

В ряде докладов были представлены результаты изучения различных свойств и особенностей опухолевых клеток и организмов опухоленосителей в сравнении с нормальными клетками. *И.И. Пелевина и соавт.* (ИХФ РАН, Москва) изучали окислительно-восстановительный гомеостаз лимфоцитов крови онкологических больных по содержанию в них активных форм кислорода (АФК), изменение этого параметра при ЛТ и связь его с поврежденностью генома. При комплексном лечении больных лимфомой Ходжкина содержание АФК в лимфоцитах снижалась, отмечено наличие корреляции между радиочувствительностью лимфоцитов и содержанием АФК как до, так и во время лечения. У больных раком предстательной железы содержание АФК в лимфоцитах крови достоверно выше, чем в контроле. Эффективность лечения коррелирует с поврежденностью генома (числом лимфоцитов с микроядрами) до лечения. Авторы полагают, что по содержанию АФК в лимфоцитах можно судить об эффективности ЛТ. Доклад *В.Б. Климовича* (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, Санкт-Петербург) был посвящен «взаимодействию опухолевых клеток с микроокружением (стромой опухоли) как фактором резистентности новообразования к ЛТ. В нормальных тканях совокупность элементов стромы служит барьером, сдерживающим размножение минимально трансформированных незлокачественных клеток. По мере накопления генетических отклонений эти клетки утрачивают чувствительность к сигналам, регулирующим их рост, при этом роль стромальных элементов меняется на противоположную». Это утверждение было доказано в модельных экспериментах. *С.А. Васильевым и соавт.* (НИИ медицинской генетики СО РАМН, Томск) проведен анализ зависимости частоты микроядер и хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови в ходе ЛТ от спонтанного уровня фокусов гистона γH2AX , являющегося маркером двунитевых разрывов ДНК. Обнаружено, что чем выше исходный уровень фокусов γH2AX , тем ниже частота хромосомных aberrаций тех же индивидов после терапии. *О.Г. Чердниченко и соавт.* (Институт общей генетики и цитологии КН МОН РК, Алма-Ата, Казахстан) проводили исследование радиочувствительности клеток крови различных групп людей при облучении их *in vitro* и обнаружили разброс этого параметра в 20 раз. Авторы полагают, что установление количественных характеристик радиочувствительности и адаптированности может лечь в основу определения доз лучевого воздействия.

Большое число докладов было посвящено важной для повышения эффективности ЛТ проблеме модификации радиочувствительности нормальных и опухолевых клеток. *А.И. Газиев* (ИТЭБ РАН, Пушкино) выступил с обзором данных об использовании ингибиторов репарации ДНК для повышения радиочувствительности опухолевых клеток. Эффективными для ряда быстрорастущих опухолей оказались ингибиторы ферментов поли(АДФ-рибозо)полимераз (ПАРП), которые проявляют также антиангиогенные свойства, что способствует подавлению роста опухоли. В докладе *Л.М. Рождественского* (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва) рассмотрены возможности применения известных противолучевых средств для защиты от отдаленных эффектов, таких как возникновение вторичных опухолей, развитие хронических воспалительных процессов, накопление мутаций в соматических и половых клетках. В эксперименте и на клинической модели показаны миелостимулирующий и противоинфекционный эффекты курсового применения беталейкина (рекомбинантного препарата интерлейкина-1 β человека). *А.А. Иванов* (ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва) привел экспериментальные данные об эффективности предотвращения миелодепрессии при облучении животных с помощью введения в питьевой режим тяжелой и легкоизотопной воды, а также минералоорганического комплекса, содержащего ряд макро- и микроэлементов и органические кислоты. Профилактика инфекционных осложнений успешно осуществлялась с помощью препаратов пробиотиков, вводимых до облучения и в пострadiационный период совместно с антибиотиками. Снижение выхода постлучевых катаракт удалось достигнуть с помощью глазных капель, содержащих таурин, а также путём длительного энтерального введения легкоизотопной воды. *Л.С. Расина* и соавт. (ИОС им. И.Я. Пастовского УрО РАН, Екатеринбург) синтезировали на базе производных тиазола и фторхинолона гетероциклические соединения с радиозащитной и антибактериальной составляющими. Было показано в эксперименте, что эти соединения обладают радиозащитным действием, антиоксидантным эффектом, и, в целом, снижают радиочувствительность нормальных тканей. Антибактериальная фторхинолоновая составляющая препаратов обладает высокой активностью в отношении ряда штаммов бактерий. Авторы синтезировали также новые производные тетразола и соли органических кислот, существенно снижавшие радиочувствительность мелких лабораторных животных.

А.В. Рязнина и соавт. (ОИЯИ, Дубна) полагают, что решающим фактором, способным снизить последствия радиационного воздействия на клетки, является активация механизмов, направленных на подавление окислительного стресса. Авторы в экспериментах на культуре клеток карциномы молочной

железы человека обнаружили также повышенную радиочувствительность клеток в области малых доз облучения (до 5 сГр), что совпадает с установленными во многих исследованиях эффектами малых доз радиации. Эту особенность важно учитывать при оценке реакций клеток на облучение, особенно в нормальных тканях.

А.А. Липенгольц и соавт. (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва) предложили еще один метод повышения эффективности ЛТ – введение в опухоль препаратов, содержащих элементы с номером (Z) не менее 53 (I, Gd, Au, Pt, Bi и др.), не обладающих собственной физиологической активностью, но повышающих локальную поглощенную дозу в 2–3 раза по сравнению с областями, не содержащими тяжелого элемента (при использовании рентгеновского излучения с максимальной энергией не более 300 кэВ). Эффективность данного подхода была подтверждена в экспериментах на мышах с перививными опухолями при внутриопухолевом введении водного раствора гадолиний-содержащего препарата гадопентетата.

Е.А. Нейфах (ИХФ им. Н.Н. Семенова РАН) предлагает для оптимизации ЛТ опухолей использовать сочетание ее с химиотерапией нетоксичными антиметаболитами токоферола и / или ретинола. «Перспективность предложения для онкологии исходит из универсальности противоопухолевого воздействия антиметаболитов биоантиоксидантов, в особенности, на трудноизлечимые (мезотелиомы, меланомы и др.) и труднодоступные (глиомы мозга) опухоли, а также в их уникальной нетоксичности».

Н.Ю. Некласова и соавт. (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ) в обзорном докладе высказали альтернативное мнение о применении модификаторов радиочувствительности. По мнению авторов, использование радиомодификаторов привело в целом к повышению эффективности ЛТ. Однако, «большинство методов... требуют специального оборудования, синхронизации с сеансами облучения, модификации режимов ЛТ, обладают выраженной токсичностью... их реальное использование остается прерогативой крупных научных центров». Повышение показателей длительной выживаемости достигнуто лишь в единичных случаях. Очевидно, что «необходимо искать альтернативные пути повышения эффективности ЛТ».

На **Секции II** «Отдаленные последствия лучевой терапии» *В.Н. Малаховский и соавт.* (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург) представили доказательства непригодности для оценки отдаленных последствий облучения организма при лучевой диагностике и терапии эффективной дозы E, которая используется в России в настоящее время. Предлагается использовать измеримые физические операционные величини-

ны экспозиции человека и расчетные оценки риска. Необходимо разработать *расчетные оценки* пожизненного риска вида $R = F(p, D, s, a, t...)$, где p – популяция, D – распределение доз по телу, s – пол, a – возраст при облучении, t – достигнутый возраст, что не сложнее концепции эффективной дозы.

Н.Б. Холодова и В.М. Сотников (Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава РФ, Москва) представили результаты изучения особенностей клинического проявления пострадиационной энцефалопатии и данных нейровизуализации при ЛТ различных опухолей.

А.Е. Мязин и соавт. (Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва) провели анализ проявления трансгенерационных эффектов дозы и мощности дозы в потомстве облученных экспериментальных животных. Проявление трансгенерационной нестабильности было обнаружено только при однократном облучении пороговой дозой (более 50 сГр) отцовского поколения. Авторы считают, что «большинство доз воздействия ионизирующего излучения на человека, в частности при различных схемах ЛТ, вряд ли приведет к трансгенерационной нестабильности у детей облученных отцов».

Важной задачей при ЛТ опухолей являются прогнозирование ее эффективности и возможность индивидуального планирования лечения (**Секция IV**). *С.Д. Иванов* (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, Санкт-Петербург) предлагает в качестве предиктивного маркера использовать уровень радиочувствительности ДНК крови (S-индекс), определяемый *ex vivo* в течение 4 часов до начала лечения. Клинические наблюдения показали, что при значении этого показателя выше 1,0 (у радиочувствительных лиц) наблюдалась в 1,5–2 раза более длительная безрецидивная выживаемость в сравнении с радиорезистентными пациентами.

Повышение эффективности ЛТ оказалось возможным с помощью оптимизации ее режимов, в частности, путем фракционирования облучения. На **Секции V** рассмотрены биологические основы и клинические эффекты ЛТ с использованием различных режимов фракционирования. Доклад *И.К. Хвостунова и соавт.* (МРНЦ Минздрава РФ, Обнинск) был посвящен применению для контроля за дозой и эффективностью терапии частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови онкологических пациентов при проведении радикальной дистанционной ЛТ. Например, было показано, что частота дицентриков у пациентов с раком легкого по окончании локальной фракционированной ДЛТ была в несколько раз ниже ожидаемой при той же суммарной дозе в случае хронического облучения. *В.М. Сотников* (Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава РФ, Москва) привел клинические данные о применении различных режимов послеоперационной луче-

вой терапии у больных немелкоклеточным раком легкого (НРМЛ). В докладах *С.Д. Троценко и соавт.* (Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава РФ) и *Е.В. Хмелевского* приведены результаты оптимизации клинических результатов с помощью подбора режимов фракционирования.

В обзорном докладе «Доза. Время. Фракция. Что дальше?», представленном *Г.М. Жариновым, Н.В. Ильиным и соавт.* (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава России, Санкт-Петербург), авторы отмечают, что «с момента возникновения ЛТ возможность манипуляции параметрами «доза, фракция и продолжительность лечения» представлялась основным методом влияния на результаты лечения больных злокачественными опухолями». Совершенствование технического обеспечения, появление установок, позволяющих получать хорошо сфокусированные пучки облучения, применение фракционированного облучения, «увеличение или уменьшение дозы за фракцию позволило уменьшить длительность курса ЛТ, сделать лечение более комфортным и безопасным. На другой чаше весов оказались сложность планирования, техники облучения, высокий риск ошибок. Стоимость аппаратного оснащения ЛТ только за последние 70 лет увеличилась в 100–150 раз. Таким образом, поиски «золотого сечения» – оптимального соотношения дозы и фракции, которые продолжаются более века, в значительной мере исчерпали свои возможности. В этих условиях необходимо искать альтернативные пути повышения эффективности ЛТ больных злокачественными новообразованиями».

Одним из путей оптимизации ЛТ опухолей представляется создание нового аппаратного обеспечения. Большое внимание привлек доклад *М.А. Булдакова и соавт.* (НИИ онкологии СО РАМН, Томск). Совместно с Институтом сильноточной электроники СО РАН ими была разработана установка «Синус-150» – источник импульсного рентгеновского излучения с длительностью импульса 4 нс (энергия электронов 160 кЭв). Показано, что «импульсно-периодическое рентгеновское излучение способно на 95 % ингибировать пролиферативную активность опухолевых клеток мышей *in vitro*». Авторы облучали трансплантированную опухоль у мышей в дозах до 0,5 Гр. Во всех случаях наблюдалось снижение объема опухолевого узла (до 69 %) и торможение роста метастазов (до 85 %). Для достижения таких же эффектов при использовании неимпульсных рентгеновских излучений необходимо было бы использовать дозы в диапазоне 10–20 Гр.

Доклад *Ю.А. Федотова и соавт.* (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва) посвящен методам оптимизации планов лучевой терапии, основанным на математическом планировании с использованием функции вероятности поражения опухоле-

вой ткани, вероятности возникновения осложнений в здоровых тканях и их комбинаций. *А.Р. Геворков и соавт.* (Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава РФ) рассматривали роль линейно-квадратичной модели в оценке биологического эффекта облучения с учетом суммарных доз излучения, режима фракционирования и времени лечения. Модель расчета позволяет успешно корректировать режимы ЛТ рака языка.

Заседание **Секции III** было посвящено проблемам адронной терапии опухолей с применением различного рода излучений. В НИИ онкологии СО РАМН, Томск (*Л.И. Мусабаева и соавт.*) разработан способ нейтронно-фотонной терапии, имеющий хорошую переносимость, не препятствующий оперативному вмешательству и заживлению операционной раны и разрешенный Российской академией медицинских наук к применению в практической онкологии. Приведен также обширный материал по результатам ЛТ различных опухолей быстрыми нейтронами. Закономерности действия импульсного нейтронного излучения на культуры клеток изучали *Е.В. Корякина и В.И. Потетня* (МРНЦ Минздрава РФ, Обнинск). Авторы получили для интервала малых доз облучения дозовые зависимости, аналогичные уже известным для гамма-облучения клеток.

Р.Д. Говорун и соавт. (ОИЯИ, Дубна) проведена оценка эффективности воздействия протонами терапевтического пучка на клетки человека по критерию частоты образования хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека. Показана высокая эффективность облучения в пике Брэгга на клетки в G_2 -фазе клеточного цикла. *А.А. Иванов и соавт.* (ИМБП РАН, Москва, ОИЯИ, Дубна, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва) показали, что при облучении протонами в области пика Брэгга происходит более глубокое поражение клеток и тканей по сравнению с областью на входе в объект и действием γ -квантов ^{60}Co .

Е.В. Хмелевский, А.М. Шишкин и соавт. (Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований Росатома, Троицк, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава РФ) провели сравнительное изучение противоопухолевой эффективности фотонного пучка сверхвысокой мощности дозы (36 Гр/мин, энергия фотонов 0,7 МэВ) и стандартного гамма-терапевтического пучка Co-60 (0,9 Гр/мин), показана более высокая эффективность фотонного пучка.

В заключение, необходимо отметить, что доклады, представленные на конференции, отражали основные направления исследований и клинического применения различных видов ЛТ опухолей. Среди наиболее важных проблем:

- получение новых данных о природе и свойствах раковых стволовых клеток и их роли в развитии злокачественных опухолей;
- изучение радиобиологических основ различной радиочувствительности опухолевых и нормальных клеток, возможности их использования для повышения эффективности ЛТ;
- изучение причин резистентности новообразований к ЛТ;
- научное обоснование применения известных и новых лекарственных препаратов в качестве средств усиления ЛТ и коррекции побочных эффектов лечения;
- разработка основ персонализации ЛТ в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и опухоли;
- радиобиологическое обоснование новых (в том числе, нетрадиционных) путей повышения эффективности ЛТ.

Конференция способствовала решению важных научных и практических проблем, связанных с повышением эффективности ЛТ, снижением нежелательных (побочных) эффектов лечения, с разработкой методов прогнозирования успешности лечения, разработкой новых аппаратов для ЛТ и новых расчетных методов планирования терапии. Доклады показали высокую перспективность исследований в области раковых стволовых клеток, а также применения адронной терапии злокачественных новообразований.

К настоящему времени во многих мировых центрах накоплен положительный опыт по использованию ускоренных протонов в лечении различных онкологических заболеваний. В мире работают более 30 центров адронной терапии. По оценкам специалистов-радиологов, в России число пациентов, которым показана протонная терапия, составляет около 50 тысяч в год. В России на сегодняшний день протонная терапия осуществляется только в трех научных физических центрах: ОИЯИ (Дубна), ГНЦ РФ ИГЭФ (Москва) и ПИЯФ (Гатчина). С учетом числа пациентов, обслуживаемых одним специализированным протонным центром (около 1000 в год), для России необходимо создание около 15 протонных терапевтических комплексов.

Участники конференции отметили высокий научно-методический уровень докладов и рекомендовали проводить подобные научные форумы и в дальнейшем.

Профессор А.Н. Гребенюк

Поступила: 24.03.2014

Принята к публикации: 19.03.2014

ДВА РЕПРИНТНЫХ ИЗДАНИЯ КНИГ ПО ЛУЧЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Two Books Reprint Issues on Human Radiation Pathology

В марте 2014 г. получили новую жизнь две книги – монографии по радиационной медицине: А.К. Гуськова и Г.Д. Байсоголов «Лучевая болезнь человека». – М.: Медицина, 1971 г., 383 с. и «Клиника и патологическая анатомия крайне тяжелых форм острой лучевой болезни у человека», под ред. Краевского Н.А. и Гуськовой А.К. – М., 1959 г., 155 с.

Эти репринтные издания отпечатаны в типографии ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России. При этом специально отмечено, что отпечатаны они в строгом соответствии с предшествующими оригинальными изданиями и с соответствующими формальными разрешениями. Этот последний момент особенно важен для книги 1959 г., т.к. ее первоначальное издание имело гриф секретности и оно было недоступно большинству специалистов.

Обе монографии не утратили со временем своего основного принципиального значения по широкому спектру вопросов классификации, патогенеза и клиники лучевых поражений человека. Особенно это касается книги «Лучевая болезнь человека», т.к. ее авторами – клиницистами с мировым именем – описаны практически все формы лучевой болезни как от внешнего острого облучения (достаточно хорошо изученного в литературе), так и от менее изученного хронического воздействия и, что особенно важно, от инкорпорированных радионуклидов. При этом спектр изученных и описанных на конкретных клинических примерах радиоактивных веществ до сих пор не имеет себе равных в мировой литературе. Все описываемые формы лучевой болезни иллюстрированы примерами полноценных историй болезни. Данная монография полностью отражает состояние вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения лучевой болезни на период ее написания. Однако и на современном этапе она постоянно цитируется всеми авторами, приступающими к описанию тех или иных своих или литературных данных по проблемам радиационной медицины, хотя и представляется, что не всегда за этим цитированием стоит реальное личное знание этой книги, т.к. она давно стала библиографической редкостью.

Книга: «Клиника и патологическая анатомия крайне тяжелых форм острой лучевой болезни у человека» цитироваться в открытой литературе вообще не могла. Поэтому ее переиздание имеет буквально неопределимое значение. Монография, автором которой был коллектив специалистов – первооткрывателей радиационной патологии человека (Г.Д. Байсоголов, А.К. Гуськова, В.К. Лемберг, В.Н. Дощенко, Е.А. Еманова, Р.Е. Либинзон, Р.А. Ерохин, В.Ф. Хохряков, В.И. Кирюшкин, З.Ф. Кузнецова, Л.А. Плотникова,

Т.В. Олипер), содержит детальное описание четырех случаев ОЛБ от воздействия гамма-нейтронного излучения в дозах выше 20–30 Гр. Это два случая кишечной формы ОЛБ и два еще более тяжелых случая, которые расцениваются, как токсемическая форма ОЛБ с элементами поражения центральной нервной системы и обширными нарушениями кровообращения. Необыкновенно интересным разделом монографии является глава 1, посвященная характеристике повреждающего фактора и оценке доз облучения. Хорошо известные сложности дозиметрических оценок при авариях, связанных с развитием самопроизвольной цепной реакции (СЦР), рассмотрены авторами во всех деталях. Для каждого пациента изучались отдельно дозы, создаваемые гамма излучением, тепловыми и промежуточными нейтронами с их распределением по глубине тела и по отдельным его частям. Также оценены дозы от наведенной активности ряда элементов: ^{24}Na , ^{32}P , ^{35}S , ^{42}K и др. Приведены формулы всех расчетов доз и таблицы их значений для каждого пациента по каждой из дозовых составляющих. Спорным по современным понятиям можно считать лишь слишком высокие (равные 10) значения ОБЭ нейтронов, выбранные авторами при пересчете из единиц поглощенной дозы («фер», т.е рад) в единицы биологического эквивалента полученной дозы – «бэр».

Клиническая картина ОЛБ представлена в форме полных историй болезни (дневниковые записи) каждого пациента. Подробно описаны результаты патологоанатомического вскрытия. В отдельной главе представлены данные биохимических исследований. Большой интерес представляют иллюстрации – фотографии гистологических препаратов тканей умерших пациентов.

В разделе «Заключение» рассмотрены и обсуждены вопросы патогенеза отдельных синдромов тяжелого лучевого поражения и причины летальных исходов после воздействия высоких доз гамма – нейтронного излучения.

Обе переизданные монографии представляют большой интерес для врачей и других специалистов, работающих в области радиационной медицины и радиационной безопасности.

В настоящее время тираж этих репринтных изданий невелик – всего по 30 экземпляров. Однако по мере поступления заявок от желающих приобрести эти книги их тиражирование может быть увеличено.

*А.В. Барбанова,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна*

Поступила: 18.03.2014

ПАМЯТИ Л.А. БУЛДАКОВА



22 апреля 2014 г. перестало биться сердце ученого с мировым именем, доктора медицинских наук, профессора, академика РАМН, Лауреата Государственной премии СССР — Льва Александровича Булдакова, главного научного сотрудника Государственного научного центра Российской Федерации — Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Лев Александрович родился в семье врачей. В 1950 г. окончил Свердловский Государственный медицинский институт. В 1959 г. он становится руководителем токсикологической лаборатории, а с 1970 г. — заведующим отделом радиационной безопасности и заместителем заведующего филиалом №1 Института биофизики. С 1980 по 2006 г. Лев Александрович — заместитель директора Института биофизики по научной работе и заведующий научно-аналитической лабораторией радиобиологии и радиационной медицины.

В 1956 г. Лев Александрович успешно защитил диссертацию, получив степень кандидата медицинских наук, а в 1965 г. — доктора медицинских наук. Под его руководством выполнено и защищено 18 кандидатских и 4 докторских диссертации.

На протяжении многих лет Лев Александрович занимался изучением влияния различных видов ионизирующих излучений на организм. Им создана научная школа по решению актуальных фундаментальных и прикладных задач радиационной медицины на стыке таких дисциплин как токсикология, гигиена и радиобиология. В последние годы академик Л.А. Булдаков большое внимание уделял исследованию действия малых доз радиации на организм животных и человека, в том числе положительным эффектам радиационного воздействия.

Лев Александрович — автор более 200 научных работ, в том числе 15 монографий. Монографии «Проблемы токсикологии плутония» и «Проблемы распределения и экспериментальной оценки допу-

стимых уровней ^{137}Cs , ^{90}Sr и ^{106}Ru » опубликованы за рубежом. Материалы исследований получили высокую оценку МКРЗ и НКДАР при ООН, и были использованы при подготовке соответствующих рекомендаций.

Большой научный и личный практический опыт академик Л.А. Булдаков использовал при оценке последствий радиационных аварий на Урале (радиоактивного загрязнения р. Теча и взрыва емкости с высокоактивными радиоактивными отходами в г. Кыштыме) и, особенно, при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

За исследования в области радиационной медицины Лев Александрович Булдаков был удостоен звания лауреата Государственной премии СССР, его научная и общественная деятельность отмечена и другими высокими правительственными наградами — орденом Ленина, орденом Трудового Красного Знамени, орденом Мужества и многими медалями.

Все, кто знал Льва Александровича, любили и уважали его за чуткое отношение к людям, мудрость и оптимизм. Хорошо зная деловые качества подчинённых, уровень образования, способности каждого работника, он максимально использовал их в повседневной производственной деятельности. Коллектив ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России глубоко скорбит по поводу смерти Льва Александровича и выражает искреннее соболезнование родным и близким покойного, разделяя с ними боль невосполнимой утраты. Светлая память о нем навсегда останется в наших сердцах.

*Сотрудники Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»*

**Ю.Г. ГРИГОРЬЕВ, И.Б. УШАКОВ, Е.А. КРАСАВИН и соавт.
КОСМИЧЕСКАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ ЗА 55 ЛЕТ
(к 50-летию ГНЦ РФ ИМБП РАН) – М.: Экономика, 2013, 303 с.**

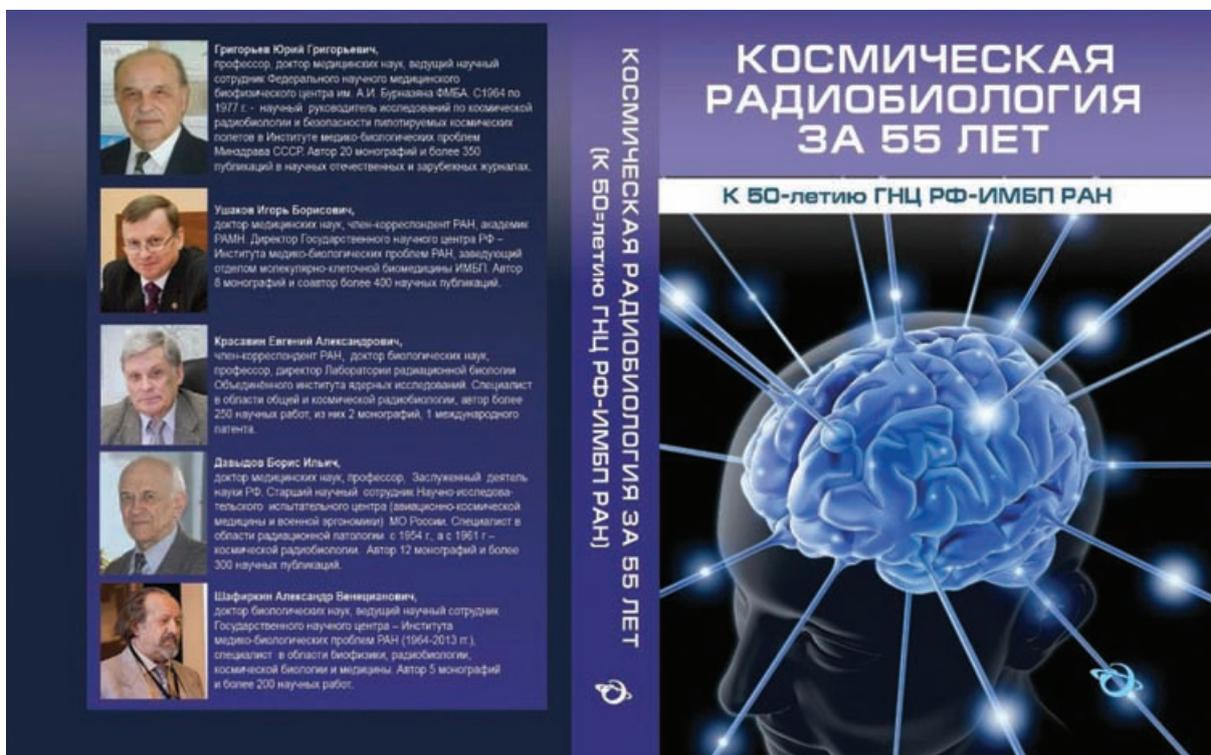
**Yu.G. Grigoriev, I.B. Ushakov, V.A. Krasavin et al. Space Radiobiology
for 55 years. To 50-anniversary of SSC RF – IMBP RAS. – M., 2013, 303 pp.**

В ретроспективном плане в книге описано зарождение в 50-е годы новой научной дисциплины «Космическая радиобиология», направленной на изучение особенностей биологического действия космических излучений, оценку радиационной опасности космических излучений в ближайшем околоземном пространстве, а также за пределами магнитосферы Земли. Подробно рассмотрены результаты множества экспериментальных исследований на различных видах биообъектах в космосе, на ускорителях протонов и многозарядных ионов в Объединенном институте ядерных исследований в Дубне, которые проводили радиобиологи Государственного научно-исследовательского испытательного института авиационной и космической медицины МО СССР, Института биофизики Минздрава СССР и к которым присоединились радиобиологи вновь созданного Института медико-биологических проблем Минздрава СССР и ряда других научных центров страны.

Далее в ней рассматриваются основные источники радиационной опасности при осуществлении длительных орбитальных и межпланетных полетов, меры обеспечения радиационной безопасности для космонавтов, современные нормативные документы, ограничивающие уровни облучения космонавтов при осуществлении орбитальных полетов на станциях «МИР» и «МКС».

В книге представлены результаты расчетов радиационного риска для космонавтов в процессе полетов, а также суммарного радиационного риска в течение всей жизни после осуществления межпланетного полета на Марс. Оценены величины возможного сокращения в будущем их средней предстоящей продолжительности жизни.

Рассмотрены задачи перспективных исследований, необходимых для нормирования радиационного воздействия на космонавтов при осуществлении полетов к Луне и к Марсу и направленных на обеспечение радиационной безопасности космических полетов.



**VII СЪЕЗД ПО РАДИАЦИОННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ
(радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность)
Москва, 21–24 октября 2014 г.**

Россия 119334, Москва, ул. Косыгина 4. Тел./факс (495)939-7438. Эл. почта: radbio@sky.chph.ras.ru

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ № 1

Отделение биологических наук РАН, Российское радиобиологическое общество, Научный совет РАН по радиобиологии проводят 21–24 октября 2014 г.

**VII СЪЕЗД ПО РАДИАЦИОННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ
(радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность)**

На пленарных заседаниях и секциях съезда будут обсуждены итоги фундаментальных исследований и новые результаты в области радиобиологии, радиоэкологии и проблем радиационной безопасности, полученные за 4 года, прошедшие после VI Съезда (24–25, октября 2010 г.). Будут представлены все основные направления научных исследований этой области:

1. Радиационная биохимия и молекулярная радиобиология. Молекулярные и клеточные механизмы действия радиации на живые организмы.
2. Механизмы действия радиации малых доз и низкой интенсивности. Отдаленные последствия облучения.
3. Радиационная генетика. Радиационная иммунология и гематология.
4. Медико-биологические аспекты действия радиации.
5. Радиационная защита и модификация эффектов радиации.
6. Радиобиология опухолей. Проблемы лучевой терапии.
7. Радиобиология тяжелых ионов. Космическая радиобиология
8. Радиобиология неионизирующих излучений. Биологические эффекты. Экология и электромагнитная безопасность и нормирование.
9. Радиоэкология. Сочетанное действие радиации и других факторов окружающей среды.
10. Сельскохозяйственная радиоэкология.
11. Радиационная безопасность и нормирование. Радиационная физика и дозиметрия.
12. Теоретические проблемы радиобиологии. Системная радиобиология.
13. Радиобиологическое и радиоэкологическое образование.

Будут проведены заседания секций по основным направлениям, стендовые сессии, круглые столы и симпозиумы, посвященные отдельным проблемам, заслушаны лекции по актуальным достижениям науки. Программу съезда предполагается сформировать после получения тезисов докладов.

ОРГКОМИТЕТ

Сопредседатели: **Е.Б. Бурлакова**, д.б.н., председатель Научного совета РАН по радиобиологии, зам. директора ИБХФ РАН
А.И. Газиев, д.б.н., Президент Радиобиологического общества РАН, ИТЭБ РАН
Отв. секретарь **В.И. Найдич**, к.х.н., ученый секретарь Научного совета РАН по радиобиологии
Состав Оргкомитета будет опубликован на сайте Научного совета РАН по радиобиологии.
Новый адрес сайта будет сообщен позднее.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Съезд будет проходить в Москве в конференц-залах институтов Российской академии наук

ОСНОВНЫЕ ДАТЫ:

- 24–28 февраля 2014 г.** – рассылка Информационного сообщения №1
- 31 мая 2014 г.** – завершение приема тезисов докладов и регистрационных карт
- 23–27 июня 2014 г.** – рассылка Информационного сообщения №2
- 20 октября 2014 г.** – заезд и регистрация участников съезда
- 21–24 октября 2014 г.** – заседания съезда
- 25 октября 2014 г.** – отъезд участников

Дополнительную информацию можно получить в Научном совете РАН по радиобиологии и на сайте Научного совета: www.radbio.ru

Телефон/факс: +7 (495) 939-7438, Найдич Валерия Иосифовна, отв. секретарь Оргкомитета
Электронная почта: radbio@sky.chph.ras.ru