

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

№ 6

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: В.Б. Назаров, 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

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

СОДЕРЖАНИЕ № 6 – 2014

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Влияние рекомбинантной марганец-супероксиддисмутазы (rMnSOD) на гематологический статус мышей, облученных протонами <i>Ф.С. Амбеси-Импиомбато, А.А. Иванов, А. Манчини, О.В. Белов, А. Боррелли, А.Г. Молоканов, Т.М. Булынина, С.В. Ворожцова, А.Н. Абросимова, Е.А. Красавин</i>
	12	Effect of Recombinant Manganese Superoxide Dismutase (rMnSOD) on the Hematologic Status in Mice Irradiated by Protons <i>F.S. Ambesi-Impiombato, A.A. Ivanov, A. Mancini, O.V. Belov, A. Borrelli, A.G. Molokanov, T.M. Bulynina, S.V. Vorozhtsova, A.N. Abrosimova, E.A. Krasavin</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	18	Динамика и характер техногенного облучения как основа адекватного планирования исследований в области радиобиологии и радиационной медицины <i>А.К. Гуськова, М.В. Кончаловский, Л.Р. Колганова</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	24	Риск заболеваемости хроническим бронхитом в когорте работников, нанятых на ПО «Маяк» в 1948–1958 гг. <i>Т.В. Азизова, Г.В. Жунтова, М.Б. Мосеева, Е.С. Григорьева, М.В. Банникова, З.Д. Беляева, Е.В. Брагин, Р.Г.Е. Хейлок, Н. Хантер</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	34	Информационно-аналитическое обеспечение радиационно-эпидемиологических исследований <i>А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, С.М. Думанский, Л.Н. Белых</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	43	Гипофракционированная «спасительная» лучевая терапия больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии <i>С.И. Ткачев, П.В. Булычкин, А.В. Бердник, С.В. Медведев, А.В. Завистовский, Р.А. Гутник, И.П. Яжгунович, Ю.Б. Быкова, И.Н. Курганова, Г.И. Ахвердиева</i>
	49	Возможности лучевой терапии в паллиативном лечении злокачественных опухолей печени <i>О.К. Курпешев</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	54	Радионуклидная терапия ¹⁸⁸Re-гидроксиэтилидендифосфонатом в лечении больных с метастазами в кости <i>В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова</i>
ОБЗОР	63	Вариабильность картины крови в норме и возможности ее использования для сравнительной оценки воздействия радиационных факторов малой интенсивности <i>Л.А. Суворова</i>
НЕКРОЛОГ	79	Памяти У.Я. Маргулиса
НОВЫЕ КНИГИ	81	И.П. Коренков, Н.К. Шандала, Т.Н. Лашенова, А.И. Соболев. Защита окружающей среды при эксплуатации и выводе из эксплуатации радиационно-опасных объектов. Под ред. И.П. Коренкова, К.В. Котенко. — М., 2014, 448 с.
БИБЛИОГРАФИЯ	82	Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2014 году

CONTENTS № 6 – 2014

RADIATION BIOLOGY	5	Effect of Recombinant Manganese Superoxide Dismutase (rMnSOD) on the Hematologic Status in Mice Irradiated by Protons <i>F.S. Ambesi-Impombato, A.A. Ivanov, A. Mancini, O.V. Belov, A. Borrelli, A.G. Molokanov, T.M. Bulynina, S.V. Vorozhtsova, A.N. Abrosimova, E.A. Krasavin</i>
	12	Влияние рекомбинантной марганец-супероксиддисмутазы (rMnSOD) на гематологический статус мышей, облученных протонами <i>Ф.С. Амбеси-Импюмбато, А.А. Иванов, А. Манчини, О.В. Белов, А. Боррелли, А.Г. Молоканов, Т.М. Булынина, С.В. Ворожцова, А.Н. Абросимова, Е.А. Красавин</i>
RADIATION MEDICINE	18	Characteristic of Technological Exposure as a Base for Adequate Planning of Research in Radiobiology and Radiation Medicine <i>A.K. Guskova, M.V. Konchalovske, L.R. Kolganova</i>
RADIATION THERAPY	24	Risk of Chronic Bronchitis Incidence in the Cohort of Mayak PA Nuclear Workers <i>T.V. Azizova, G.V. Zhuntova, M.B. Moseeva, E.S. Grigoryeva, M.V. Bannikova, Z.D. Belyaeva, E.V. Bragin, R. G. E. Haylock, N. Hunter</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	34	Information-Analytical Support for Radiation-Epidemiological Research Activities <i>A.P. Biryukov, E.V. Vasil'ev, S.M. Dumansky, L.N. Belyikh</i>
RADIATION THERAPY	43	Hypofractionated salvage radiation therapy for patients with recurrence prostate cancer after radical prostatectomy <i>S.I. Tkachev, P.V. Bulychkin, A.V. Berdnik, S.V. Medvedev, A.V. Zavistovsky, R.A. Gutnik, I.P. Yghunovich, U.B. Bykova, I.N. Kurganova, G.I. Hagverdieva</i>
	49	Capabilities of Radiation Therapy in Palliative Treatment of Malignant Liver Tumors <i>O.K. Kurpeshev</i>
NUCLEAR MEDICINE	54	Radionuclide therapy with Rhenium-188-HEDP for the treatment of patients with bone Metastases <i>V.V. Krylov, T.U. Kochetova</i>
REVIEW	63	Normal Blood and its Potential for Comparative Evaluation of Low-Intensity Radiation Factors Impact <i>I.A. Souvorova</i>
COMMEMORATION	79	Commemoration of U. Ya. Margulis
NEW BOOKS	81	I.P. Korenkov, N.K. Shandala, T.N. Lashchenova, A.I. Sobolev. The environmental protection during operation and decommissioning of radiation hazardous facilities. Ed. I.P. Korenkova, K.V. Kotenko. – M., 2014, 448 pp.
BIBLIOGRAPHY	82	Index of papers, published in 2014 issues of Medical Radiology and Radiation Safety Journal

**Ф.С. Амбеси-Импиомбато¹, А.А. Иванов^{2,3,4}, А. Манчини⁵, О.В. Белов⁴,
А. Боррелли⁵, А.Г. Молоканов⁶, Т.М. Булынина^{2,3}, С.В. Ворожцова^{2,3},
А.Н. Абросимова^{2,3}, Е.А. Красавин⁴**

**ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОЙ МАРГАНЕЦ-
СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ (rMnSOD) НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
СТАТУС МЫШЕЙ, ОБЛУЧЁННЫХ ПРОТОНАМИ**

**F.S. Ambesi-Impiombato¹, A.A. Ivanov^{2,3,4}, A. Mancini⁵, O.V. Belov⁴,
A. Borrelli⁵, A.G. Molokanov⁶, T.M. Bulynina^{2,3}, S.V. Vorozhtsova^{2,3},
A.N. Abrosimova^{2,3}, E.A. Krasavin⁴**

**Effect of Recombinant Manganese Superoxide Dismutase (rMnSOD) on the
Hematologic Status in Mice Irradiated by Protons**

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование противолучевых свойств рекомбинантной формы марганец-содержащей супероксиддисмутазы (rMnSOD) на примере мышей, облученных протонами в сублетальной дозе.

Материал и методы: На модели сублетального тотального протонного облучения на фазотроне Объединенного института ядерных исследований (Дубна, Россия) воспроизведена костно-мозговая форма острой лучевой болезни у мышей. В работе использованы мыши-самцы C57Bl/6 категории SPF средней массой тела 24 г. Облучение проведено протонным пучком с энергией частиц 171 МэВ в дозе 4 Гр. Лечение животных выполнялось путем подкожного введения rMnSOD или физиологического раствора хлорида натрия.

Результаты: Шестикратное ежедневное подкожное введение rMnSOD мышам после облучения обеспечило статистически достоверное ускоренное восстановление массы тимуса, массы селезенки и числа лейкоцитов в периферической крови на седьмые сутки после воздействия радиации при отсутствии восстановления по этим показателям в группе, получавшей физиологический раствор. Число кариоцитов в костном мозге у облученных животных на седьмые сутки после облучения превысило значение этого показателя в группе биоконтроля. В группе животных, подвергавшихся введению rMnSOD, гипертрофическое восстановление этого показателя было еще более значительным.

Выводы: Результаты, полученные по показателям состояния органов иммунитета и кроветворения, указывают на наличие лечебного эффекта у препарата rMnSOD при острой лучевой болезни на уровне сублетальной дозы протонного облучения.

Ключевые слова: супероксиддисмутаза, rMnSOD, протонное излучение, острая лучевая болезнь, кроветворение, экспериментальная терапия

ABSTRACT

Purpose: To study therapeutic properties of the human recombinant Manganese Superoxide Dismutase (rMnSOD) in mice exposed to the proton radiation.

Material and methods: Using the model of sublethal whole-body irradiation with protons available at Phasotron of the Joint Institute for Nuclear Research (Dubna, Russia), we reconstructed the bone-marrow form of the acute radiation syndrome in mice to test the therapeutic effect of rMnSOD. Male C57Bl/6 SPF mice with the average weight of 24 g were exposed to 171 MeV proton beam at the dose of 4 Gy and then subcutaneously treated with either rMnSOD or physiological solution.

Results: After irradiation, the daily subcutaneous treatment with rMnSOD for 6 days, has provided a statistically significant acceleration of the recovery of thymus and spleen mass and of the number of leukocytes in mice peripheral blood. In contrast mock-treated, irradiated control mice did not demonstrate these positive effects at day seven after exposure. The number of nucleated cells in the bone marrow of irradiated mice has even exceeded its basal level in the control group seven days after irradiation. The rMnSOD-treated group has thus demonstrated a significant hyper restoration of their normal characteristic.

Conclusion: The results on the state of organs of the immune system and hemopoiesis indicate a significant therapeutic effect of rMnSOD in treating the acute radiation disease induced by a sublethal dose of proton irradiation.

Key words: superoxidedismutase, rMnSOD, proton radiation, acute radiation syndrome, hematopoiesis, experimental therapy

¹ Отдел медицинских и биологических наук, Университет Удине, Удине, Италия
² Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия. E-mail: a1931192@mail.ru
³ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия
⁴ Лаборатория радиационной биологии, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия
⁵ Группа молекулярной биологии и вирусной онкологии, Отдел экспериментальной онкологии, Национальный институт рака, Неаполь, Италия
⁶ Лаборатория ядерных проблем им. В.П. Джелепова, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

¹ Department of Medical and Biological Sciences, University of Udine, Udine, Italy
² Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: a1931192@mail.ru
³ A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia
⁴ Laboratory of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia
⁵ Molecular Biology and Viral Oncology Unit, Department of Experimental Oncology, "Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale" — IRCCS, Naples, Italy
⁶ Laboratory of Nuclear Problems, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

Введение

Широко известным свойством фермента супероксиддисмутаза (СОД) является его радиозащитная способность [1–3]. В существующей литературе такое свойство изоформ СОД касается в основном исследований, выполненных на прокариотах [4] или на клеточных культурах [5]. Ограниченное количество работ выполнено на грызунах [6]. В некоторых публикациях СОД рассматривается в качестве антиоксиданта и противолучевого средства, проявляющего эти свойства при нелетальных дозах ионизирующего излучения [1, 3]. В литературе мы не встречали данных о влиянии СОД на течение острой лучевой болезни после облучения протонами, которые являются основной компонентой космической радиации. Учитывая интерес человеческого сообщества к освоению космического пространства, создание средств повышения радиационной безопасности космонавтов является насущной задачей радиационной медицины.

В дополнение к разработке медицинских средств неотложной помощи при радиационных авариях, особое внимание должно быть уделено получению препаратов, способных повысить резистентность онкологических больных к лучевой терапии, не снижая при этом радиочувствительность опухолевых клеток. В качестве предварительного шага к созданию таких препаратов могут рассматриваться сведения, опубликованные некоторыми из нас ранее, о способности гMnSOD повышать в клеточных культурах радиорезистентность нормальных клеток и, в то же время, — радиочувствительность опухолевых клеток [6]. В этих экспериментах, выполненных на мышах, подвергавшихся тотальному рентгеновскому облучению, была продемонстрирована лечебная эффективность гMnSOD, выражающаяся в увеличении 30-суточной выживаемости животных и сохранении морфологической структуры таких органов как сердце, печень, почки и шейка матки [6].

Нами также охарактеризована новая изоформа гMnSOD, особое свойство которой состоит в том, что после введения она может свободно проникать в клетки, благодаря наличию нерасщепленной N-концевой пептидной последовательности [7–9].

Было показано, что гMnSOD является крайне эффективной при поглощении внутри- и внеклеточного O_2 , а также способствует облегчению патологических состояний, традиционно ассоциируемых с повышенным окислительным стрессом [10, 11]. Кроме того, гMnSOD показывает хорошее биораспределение во всех органах [12, 13].

Указанные факты свидетельствуют о том, что гMnSOD хорошо подходит для реверсирования окислительного стресса [8]. В связи с этим настоящее исследование нацелено на возможность реализации

новой терапевтической стратегии, заключающейся в однократном либо многократном введении гMnSOD для защиты организмов, подвергшихся воздействию космических видов ионизирующей радиации.

Учитывая распространение адронной терапии при лечении онкологических заболеваний, одной из целей данного исследования является оценка лечебных свойств гMnSOD *in vivo* после действия корпускулярных излучений. В настоящей работе в качестве вида радиационного воздействия выбрано протонное излучение, поскольку ранее некоторыми из нас было показано, что гMnSOD имеет селективное положительное влияние на нормальные клетки MRC-5 и радиосенсибилизирующее влияние на опухолевые клетки MCF-7 и LSA после облучения протонами с энергией 62 МэВ *in vitro* [6].

Таким образом, гMnSOD представляется субстанцией, перспективной с точки зрения создания на ее основе медицинского препарата, по крайней мере, двойного назначения — средства повышения радиорезистентности космонавтов, находящихся в группе риска переоблучения протонами, и средства защиты онкологических больных от побочного действия радиотерапии.

Исходя из указанных предпосылок, исследование противолучевых свойств при сублетальном облучении протонами гMnSOD стало основной целью данной работы.

Материал и методы

Химические реагенты

Фермент гMnSOD, используемый в этом исследовании, произведен в лаборатории доктора Альдо Манчини в Группе молекулярной биологии и вирусной онкологии Отдела экспериментальной онкологии Национального института рака IRCCS (Неаполь, Италия).

Животные

В работе использовано 35 мышей-самцов C57Bl/6 SPF категории со средней массой тела 24 г, которые были получены из питомника лабораторных животных РАН (Пушино, Россия). После транспортировки животные прошли акклиматизацию в виварии Объединенного института ядерных исследований (Дубна, Россия) в течение десяти суток. Мыши были разделены на семь групп, по пять животных на клетку, получали стандартный брикетированный корм и воду *ad libitum*. Животные были рандомизированы по массе тела и содержались в конвенциональных условиях. Все процедуры с животными осуществлялись в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», регламентированными приказом Министерства

здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1987, с соблюдением всех требований и правил биоэтики содержания лабораторных животных в условиях вивария, установленных в ИМБП РАН.

Облучение

Облучение животных проводилось на горизонтальном медицинском пучке фазотрона Объединенного института ядерных исследований [14] протонами с энергией 171 МэВ в дозе 4 Гр. Линейная передача энергии составляла 0,49 кэВ/мкм, мощность дозы — 0,37 Гр/мин, пробег в воде — 20 см. Дозиметрическая калибровка пучка проведена с использованием клинического дозиметра PTW UNIDOS-E на основе рекомендаций Международного агентства по атомной энергии [15].

В ходе облучения животные помещались в размещенный по изоцентру перфорированный пластиковый пенал, по 4 животных одновременно. Равномерность поперечного сечения и энергия протонного пучка контролировалась в режиме реального времени с использованием многопроводной ионизационной камеры и кремниевых детекторов [16]. Дополнительно равномерность облучения протонами контролировалась визуально с помощью радиохромной пленки Gafchromic RTQA-1010P, которая была расположена за облучаемым объектом. Биоконтролем служила отдельная группа ложно-облученных животных.

Лечение животных

После облучения различным группам животных подкожно вводилась либо гMnSOD (1 мг/0,5 мл физиологического раствора), либо 0,5 мл физиологического раствора (ФР).

Три группы облученных животных получали гMnSOD. Две из них получали инъекцию гMnSOD однократно сразу после облучения и были обследованы — одна через 43 ч, другая — через 7 сут после облучения. Третья группа ежесуточно получала по одной инъекции препарата в течение шести суток, начиная с первой инъекции сразу после облучения. Обследование этой группы проведено на седьмые сутки после облучения. Три другие облученные группы получали ФР и тестировались параллельно с лечеными гMnSOD. Контрольная необлученная группа не получала никакого лечения.

Лабораторные исследования

Эвтаназия животных проводилась путем декапитации. Масса тела животных и селезенки определялась на электронных весах Zelmer и Ohrus с ценой деления 1,0 г и 1,0 мг соответственно. Определение количества клеток костного мозга в бедренной кости мышей проводилось путем подсчета ядросодержащих клеток в камере Горяева в соответствии с методом, описанным в [17]. Число лейкоцитов в периферической крови оценивалось рутинным методом. Митотический индекс и число aberrантных митозов определялось ана-телофазным методом [18]. Статистический анализ выполнен с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Результаты

Облучение мышей протонами в дозе 4 Гр не оказало статистически достоверного влияния на массу тела животных. Однако минимальное снижение веса (около 5 %) по отношению к группе биоконтроля наблюдалось у животных в группе с ежедневным введением гMnSOD после облучения (рис. 1; табл. 1).

Таблица 1

Сводная таблица результатов

Время после облучения	Группа животных	Масса тела, г	Масса селезенки, мг	Масса тимуса, мг	ККМ, $N \times 10^6$ /бедро	Число лейкоцитов в ПК, $N \times 10^9$ /л	Митотический индекс клеток костного мозга, %	Число aberrантных митозов в клетках костного мозга, %
43 ч	Контроль	26,4±1,5	126,8±30,5	21,4±9,0	49,4±5,6	9,3±2,0	2,5±0,9	2,2±3,2
	Однократное введение гMnSOD сразу после облучения	24,8±1,3	29,0±5,1	11,8±1,3	22,9±2,4	0,9±0,3	1,3±0,1	47,6±2,8
	Однократное введение ФР сразу после облучения	24,2±1,5	31,8±1,9	11,5±1,0	24,2±1,7	0,9±0,3	1,3±0,2	45,9±8,1
7-е сут	Однократное введение гMnSOD сразу после облучения	24,6±1,1	34,8±3,1	14,8±3,4	63,1±1,0	4,5±0,4	1,6±0,3	26,7±3,3
	Однократное введение ФР сразу после облучения	24,8±0,8	33,2±9,5	11,7±1,5	64,7±4,9	6,1±1,9	1,5±0,2	22,7±2,9
	Ежедневное введение гMnSOD	25,2±1,9	62,2±16,2	39,0±18,1	79,5±1,7	7,4±0,4	1,5±0,3	29,5±4,8
	Ежедневное введение ФР	24,6±1,3	32,4±3,4	13,0±6,2	67,9±2,6	5,3±1,2	1,3±0,2	29,4±10,5

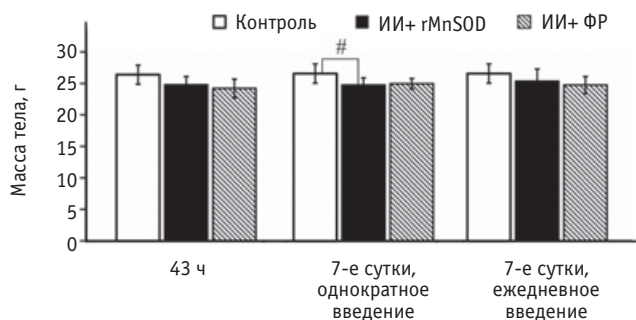


Рис. 1. Масса тела мышей. Измерения выполнены в различные периоды времени после облучения протонами и введения rMnSOD или ФР ($\pm$ CO; $\# p \leq 0,05$)

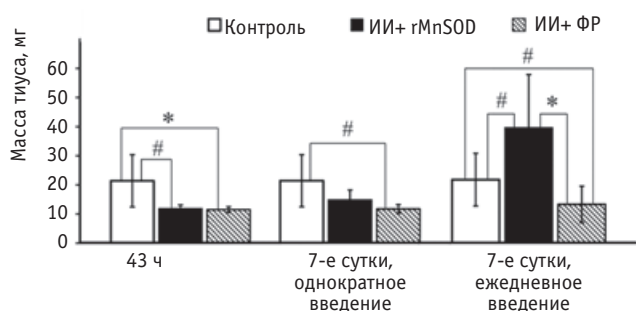


Рис. 2. Масса тимуса мышей. Измерения выполнены в различные периоды времени после облучения протонами и введения rMnSOD или ФР ($\pm$ CO; $\# p \leq 0,05$; $* p \leq 0,01$)

Тимус и селезенка, т.е. ключевые органы иммунной системы, статистически достоверно снизили свою массу через 43 ч после облучения по сравнению с группой контроля. Однократная инъекция rMnSOD не оказала в этот срок позитивного эффекта на состояние указанных органов (рис. 2, 3; табл. 1).

Число кариоцитов в бедренной кости облученных животных и число лейкоцитов в периферической крови статистически достоверно снизилось через 43 ч после облучения (рис. 4, 5; табл. 1). При этом уровень снижения оказался схожим в группах мышей, получавших rMnSOD и ФР, по сравнению с контролем.

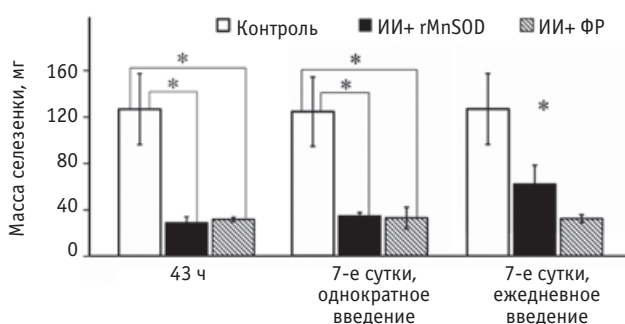


Рис. 3. Масса селезенки мышей. Измерения выполнены в различные периоды времени после облучения протонами и введения rMnSOD или ФР ($\pm$ CO; $* p \leq 0,01$). Отсутствие планок, указывающих на достоверность результатов при ежедневном введении, означает наличие достоверности между всеми тремя показателями по отношению друг к другу

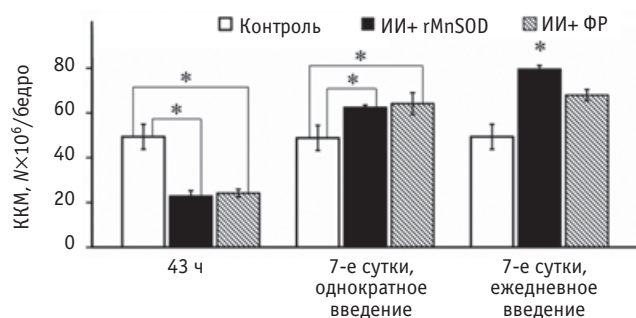


Рис. 4. Число ядросодержащих клеток в бедренной кости (красный костный мозг) мышей после облучения протонами и введения rMnSOD или ФР ($\pm$ CO; $* p \leq 0,01$). Отсутствие планок, указывающих на достоверность результатов при ежедневном введении, означает наличие достоверности между всеми тремя показателями по отношению друг к другу

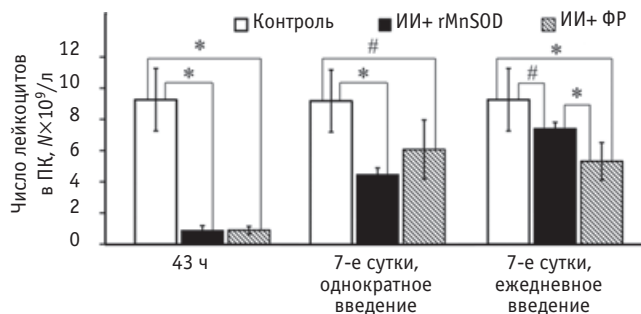


Рис. 5. Число лейкоцитов периферической крови (ПК) мышей в различные периоды времени после облучения протонами и введения rMnSOD или ФР ($\pm$ CO; $\# p \leq 0,05$; $* p \leq 0,01$)

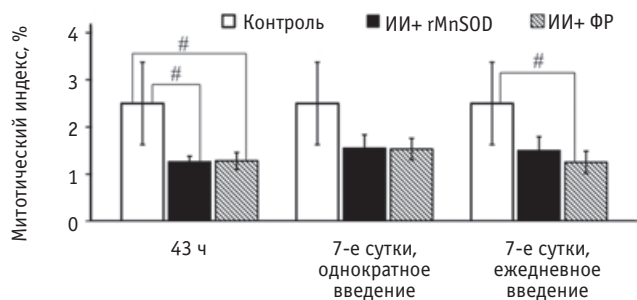


Рис. 6. Митотический индекс клеток костного мозга мышей в различные периоды времени после облучения протонами и введения rMnSOD или ФР ($\pm$ CO; # $p \leq 0,05$)

Через 43 ч после облучения отмечено статистически достоверное снижение митотической активности клеток костного мозга и заметное увеличение числа aberrantных митозов до 47,6 % и 47,7 % в группах, получавших rMnSOD и ФР соответственно, по сравнению с группой контроля, где эта величина достигала значения 2,2 % (рис. 6, 7; табл. 1). Однако различия между группами, получавшими rMnSOD и ФР, были недостоверными.

На седьмые сутки после облучения у всех групп мышей, получавших ФР, отмечено незначительное восстановление массы тимуса и селезенки. Кроме того, однократное введение rMnSOD не повлияло на пострadiационное восстановление этих лимфоидных органов. Иные результаты были получены в группе интенсивного ежедневного лечения. У животных, пролеченных rMnSOD в течение шести суток, показатели массы тимуса и селезенки были значительно выше, чем в группе, получавшей ФР (рис. 2, 3; табл. 1).

На седьмые сутки после сублетального облучения отмечено гипervосстановление клеточности костного мозга в группах, получавших rMnSOD и ФР, как после однократной, так и после многократных инъекций (рис. 4; табл. 1). В этих группах число кариоцитов было статистически достоверно выше, чем в контроле. Более того, самое интенсивное восстановление наблюдалось у мышей, получавших rMnSOD ежедневно. В этой группе также наблюдалось более выраженное восстановление числа лейкоцитов в периферической крови по сравнению с группой, получавшей ФР (рис. 5; табл. 1). Наблюдаемые различия были достоверными. В отличие от этого, однократная инъекция rMnSOD сразу после облучения не приводила к заметному восстановлению числа лейкоцитов в этот период (рис. 7; табл. 1).

На седьмые сутки в группах животных, однократно пролеченных rMnSOD или ФР, не наблюдалось значимого восстановления митотического индек-

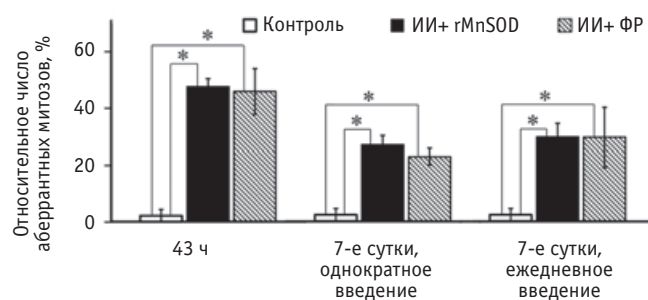


Рис. 7. Относительное число aberrantных митозов в клетках костного мозга мышей после облучения протонами и введения rMnSOD или ФР ($\pm$ CO; * $p \leq 0,01$)

са клеток костного мозга по сравнению с группами, проанализированными через 43 ч после облучения (рис. 6; табл. 1). Во всех пролеченных группах на седьмые сутки было получено достоверное по сравнению с 43-часовым периодом уменьшение количества aberrantных митозов (рис. 7; табл. 1). Однако различия между этими группами по количеству хромосомных aberrаций не были достоверными.

Таким образом, наши результаты, характеризующие состояние органов иммунной системы и гемопоэза, указывают на наличие лечебного эффекта у препарата rMnSOD при острой лучевой болезни на уровне сублетальной дозы протонного облучения.

Обсуждение

Использование антиоксидантов при лечении и профилактике целого ряда человеческих заболеваний находит все более широкое распространение [19]. Центральное место среди таких медицинских средств занимают супероксиддисмутазы, использование которых в лечении лучевых поражений у человека представляется перспективным. Учитывая сложность доставки фармакологических доз СОД в живые ткани, предпринимаются усилия в направлении создания химических имитаторов супероксиддисмутазы [20]. Например, уровень MnSOD в организме экспериментальных животных может быть повышен с помощью плазмиды MnSOD. С помощью этого приема удается несколько повысить радиорезистентность [21].

В связи с этим разработка препарата на основе рекомбинантной MnSOD может стать важной задачей. rMnSOD при многократном внутрибрюшинном введении обеспечило выживание экспериментальных животных, облученных рентгеновскими фотонами [6]. Возможность вводить эту форму MnSOD парентерально обеспечивает быстрое создание терапевтических концентраций препарата в организме.

В наших экспериментах удалось заменить внутрибрюшинный путь введения препарата гMnSOD на более приемлемый в медицинской практике подкожный путь введения. Продемонстрирована возможность достижения позитивного эффекта не только при рентгеновском облучении, но и при корпускулярном, что открывает определенные перспективы использования этого препарата как для лечения радиационных поражений у космонавтов, так и для защиты здоровых тканей при осуществлении протонной терапии онкологических заболеваний.

Отсутствие позитивного эффекта гMnSOD при однократном введении указывает на то, что в ходе лучевого поражения недостаточно кратковременного повышения концентрации антиоксидантов в ближайший к облучению период. Очевидно, лучевое поражение вызывает длительное нарушение антиоксидативного статуса организма, поэтому требуется целый курс лечебного применения антиоксидантов.

Обращает внимание мощное фармакологическое действие гMnSOD на процесс восстановления органов кроветворения и иммунитета — тимуса, селезенки и костного мозга. Мы не наблюдали спонтанного восстановления тимуса и селезенки в течение относительно длительного периода времени после облучения (7 сут). Данное обстоятельство может свидетельствовать о возможностях гMnSOD в лечении иммунодефицитов и гематологических нарушений, широко распространенных у современного человека.

Следует также отметить, что в число факторов космического полета включается ультрафиолетовое облучение, негативное действие которого может быть нивелировано супероксиддисмутазой [22].

Конфликт интересов

Авторы, принимавшие участие в этом исследовании, заявляют об отсутствии скрытых фактов относительно финансирования работ и конфликтов интересов по отношению к данной статье.

Благодарности

Авторы выражают благодарность М.И. Капралову, Ю.С. Северюхину, Д.М. Утиной и О.В. Дорожкиной за помощь в проведении эксперимента и поддержке в рамках совместного проекта № 4209-9-12/14. О.В. Белов выражает признательность частичной финансовой поддержке в рамках Гранта ОИЯИ № 14-091-01.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутото Н.В., Гребенюк А.Н., Лезега В.Н. и соавт. Основы медицинской радиобиологии. — СПб.: Фолиант, 2004, 258 с.

2. Terato H., Suzuki K., Nishioka N. et al. Characterization and radioresistant function of manganese superoxide dismutase of *Rubrobacter radiotolerans*. // J. Radiat. Res., 2011, **52**, No. 6, P. 735–742.
3. Васин М.В. Механизм действия радиопротекторов. // Радиационная медицина. Том 1. Теоретические основы радиационной медицины. Под общей ред. Л.А. Ильина. — М.: АТ, 2004, P. 699–711.
4. Imlay J.A., Fridovich I. Assay of metabolic superoxide production in *Escherichia coli*. // J. Biol. Chem., 1991, **266**, P. 6957–6965.
5. Fukai T., Folz R.J., Landmesser U., Harrison D.G. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. // Cardiovasc. Res., 2002, **55**, P. 239–249.
6. Borrelli A., Schiattarella A., Mancini R. et al. A recombinant MnSOD is radioprotective for normal cells and radiosensitizing for tumor cells. // Free Radic. Biol. Med., 2009, **46**, P. 110–116.
7. Borrelli A., Schiattarella A., Mancini R. et al. The leader peptide of a human rec. MnSOD as molecular carrier which delivers high amounts of Cisplatin into tumor cells inducing a fast apoptosis *in vitro*. // Int. J. Cancer, 2011, **128**, P. 453–459.
8. Mancini A., Borrelli A., Schiattarella A. et al. Biophysical and biochemical characterization of a liposarcoma-derived recombinant MnSOD protein acting as an anticancer agent. // Int. J. Cancer, 2008, **123**, P. 2684–2695.
9. Mancini A., Borrelli A., Schiattarella A. et al. Tumor suppressive activity of a variant isoform of manganese superoxide dismutase released by a human liposarcoma cell line. // Int. J. Cancer, 2006, **119**, P. 932–943.
10. Borrelli A., Schiattarella A., Mancini R. et al. A recombinant MnSOD is radioprotective for normal cells and radiosensitizing for tumor cells. // Free Radic. Biol. Med., 2009, **46**, P. 110–116.
11. Rahman N.A., Mori K., Mizukami M. et al. Role of peroxynitrite and recombinant human manganese superoxide dismutase in reducing ischemia-reperfusion renal tissue injury. // Transplant. Proc., 2009, **41**, P. 3603–3610.
12. Guillaume M., Rodriguez-Vilarrupla A., Gracia-Sancho J. et al. Recombinant human manganese superoxide dismutase reduces liver fibrosis and portal pressure in CCl4-cirrhotic rats. // J. Hepatol., 2013, **58**, P. 240–246.
13. Pisani A., Sabbatini M., Riccio E. et al. Effect of a recombinant manganese superoxide dismutase on prevention of contrast-induced acute kidney injury. // Clin. Exp. Nephrol. DOI: 10.1007/s10157-013-0828-2 [Epub ahead of print].
14. Molokanov A.G. Forming of the radiotherapy proton beam of the JINR Phasotron. // Probl. Atom. Sci. Tech., 2008, No. 5, 146 pp.

15. International Atomic Agency. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water. TRS-398. — Vienna: IAEA, 2000, 229 pp.
16. *Budyashov Yu.G., Karpunin V.O., Kolonuto P.E. et al.* A system for the proton beam control during radiotherapy. // *Phys. Part. Nucl. Lett.*, 2006, **3**, No. 1, P. 59–64.
17. *Mantz J.M.* Method for the quantitative examination of the bone marrow of white rats. // *C.R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 1957, **151**, No. 11, P. 1957–1960.
18. *Стржижовский А.Д.* Количественная оценка длительности существования хромосомных aberrаций в клетках различных тканей млекопитающих *in vivo*. // *Генетика*, 1972, **8**, № 2, С. 93–100.
19. *Firuzi O., Miri R., Tavakkoli M., Saso L.* Antioxidant therapy: current status and future prospects. // *Curr. Med. Chem.*, 2011 **18**, No. 25, P. 3871–3888.
20. *Srinivasan V., Doctrow S., Singh V.K., Whitnall M.H.* Evaluation of EUK-189, a synthetic superoxide dismutase/catalase mimetic as a radiation countermeasure. // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2008, **30**, P. 271–290.
21. *Jones J.A., Epperly M., Law J. et al.* Space radiation hazards and strategies for astronauts/cosmonaut protection. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2013, **58**, No. 3, P. 5–23.
22. *Takahashi H., Hashimoto Y., Aoki N. et al.* Copper, zinc-superoxide dismutase protects from ultraviolet B-induced apoptosis of SV40-transformed human keratinocytes: the protection is associated with the increased levels of antioxidant enzymes. // *J. Dermatol. Sci.*, 2000, **23**, No. 1, P. 12–21.

Поступила: 10.06.2014

Принята к публикации: 28.10.2014

**Ф.С. Амбеси-Импиомбатто¹, А.А. Иванов^{2,3,4}, А. Манчини⁵, О.В. Белов⁴,
А. Боррелли⁵, А.Г. Молоканов⁶, Т.М. Булынина^{2,3}, С.В. Ворожцова^{2,3},
А.Н. Абросимова^{2,3}, Е.А. Красавин⁴**

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОЙ МАРГАНЕЦ- СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ (rMnSOD) НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС МЫШЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ ПРОТОНАМИ

**F.S. Ambesi-Impiombato¹, A.A. Ivanov^{2,3,4}, A. Mancini⁵, O.V. Belov⁴,
A. Borrelli⁵, A.G. Molokanov⁶, T.M. Bulynina^{2,3}, S.V. Vorozhtsova^{2,3},
A.N. Abrosimova^{2,3}, E.A. Krasavin⁴**

Effect of Recombinant Manganese Superoxide Dismutase (rMnSOD) on the Hematologic Status in Mice Irradiated by Protons

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование противолучевых свойств рекомбинантной формы марганец-содержащей супероксиддисмутазы (rMnSOD) на примере мышей, облученных протонами в сублетальной дозе.

Материал и методы: На модели сублетального тотального протонного облучения на фазотроне Объединенного института ядерных исследований (Дубна, Россия) воспроизведена костно-мозговая форма острой лучевой болезни у мышей. В работе использованы мыши-самцы C57Bl/6 категории SPF средней массой тела 24 г. Облучение проведено протонным пучком с энергией частиц 171 МэВ в дозе 4 Гр. Лечение животных выполнялось путем подкожного введения rMnSOD или физиологического раствора хлорида натрия.

Результаты: Шестикратное ежедневное подкожное введение rMnSOD мышам после облучения обеспечило статистически достоверное ускоренное восстановление массы тимуса, массы селезенки и числа лейкоцитов в периферической крови на седьмые сутки после воздействия радиации при отсутствии восстановления по этим показателям в группе, получавшей физиологический раствор. Число кариоцитов в костном мозге у облученных животных на седьмые сутки после облучения превысило значение этого показателя в группе биоконтроля. В группе животных, подвергавшихся введению rMnSOD, гипертрофирование этого показателя было еще более значительным.

Выводы: Результаты, полученные по показателям состояния органов иммунитета и кроветворения, указывают на наличие лечебного эффекта у препарата rMnSOD при острой лучевой болезни на уровне сублетальной дозы протонного облучения.

Ключевые слова: супероксиддисмутаза, rMnSOD, протонное излучение, острая лучевая болезнь, кроветворение, экспериментальная терапия

ABSTRACT

Purpose: To study therapeutic properties of the human recombinant Manganese Superoxide Dismutase (rMnSOD) in mice exposed to the proton radiation.

Material and methods: Using the model of sublethal whole-body irradiation with protons available at Phasotron of the Joint Institute for Nuclear Research (Dubna, Russia), we reconstructed the bone-marrow form of the acute radiation syndrome in mice to test the therapeutic effect of rMnSOD. Male C57Bl/6 SPF mice with the average weight of 24 g were exposed to 171 MeV proton beam at the dose of 4 Gy and then subcutaneously treated with either rMnSOD or physiological solution.

Results: After irradiation, the daily subcutaneous treatment with rMnSOD for 6 days, has provided a statistically significant acceleration of the recovery of thymus and spleen mass and of the number of leukocytes in mice peripheral blood. In contrast mock-treated, irradiated control mice did not demonstrate these positive effects at day seven after exposure. The number of nucleated cells in the bone marrow of irradiated mice has even exceeded its basal level in the control group seven days after irradiation. The rMnSOD-treated group has thus demonstrated a significant hyper restoration of their normal characteristic.

Conclusion: The results on the state of organs of the immune system and hemopoiesis indicate a significant therapeutic effect of rMnSOD in treating the acute radiation disease induced by a sublethal dose of proton irradiation.

Key words: superoxidedismutase, rMnSOD, proton radiation, acute radiation syndrome, hematopoiesis, experimental therapy

¹ Отдел медицинских и биологических наук, Университет Удине, Удине, Италия

² Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия. E-mail: a1931192@mail.ru

³ Федеральный медицинский биофизический центр

им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

⁴ Лаборатория радиационной биологии, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

⁵ Группа молекулярной биологии и вирусной онкологии, Отдел экспериментальной онкологии, Национальный институт рака, Неаполь, Италия

⁶ Лаборатория ядерных проблем им. В.П. Джелепова, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

¹ Department of Medical and Biological Sciences, University of Udine, Udine, Italy

² Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: a1931192@mail.ru

³ A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia

⁴ Laboratory of Radiation Biology, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

⁵ Molecular Biology and Viral Oncology Unit, Department of Experimental Oncology, "Istituto Nazionale Tumori" - Fondazione G. Pascale - IRCCS, Naples, Italy

⁶ Laboratory of Nuclear Problems, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

Introduction

The radioprotective ability of the Superoxide Dismutase (SOD) is a well-recognized phenomenon [1–3]. The existing literature such property of SOD isoforms is referred mainly to studies performed with prokaryotes [4] or cell cultures [5]. Limited research has been done with rodents [6]. In some publications SOD is considered an antioxidant and radioprotective agent exhibiting such properties under non-lethal doses of ionizing radiation (IR) [1, 3]. We did not find in the literature any evidence of the effect of SOD on the course of acute radiation disease after irradiation with protons, which represent a major component of space radiation. Taking into account the interest of the humankind in the exploration of the Space, development of new radioprotective compounds is an essential task of radiation medicine.

In addition to developing emergency medical measures in case of radiation accidents, special attention should be paid in obtaining drugs able to increase the resistance of cancer patients to radiotherapy while not reducing the radiosensitivity of tumor cells. In this regards, we consider the previous evidence published by some of us, that rMnSOD is able to enhance the radioresistance of normal cells and the radiosensitivity of cancer cells, as a preliminary step towards the development of such drugs [6]. In those experiments with mice whole-body irradiated with X-rays, the therapeutic effect of rMnSOD was demonstrated, in the post-irradiation period, by the significant increase in the 30-day animal survival and by the maintenance of normal morphology of their heart, liver, kidney, and cervix uteri [6].

We also characterized the novel isoform of the rMnSOD, its particular property being after administration been able to freely enter in cells, due to the permanence of its uncleaved N-terminal peptide sequence [7–9].

rMnSOD was also shown to be very effective at scavenging intra and extracellular O_2 and at alleviating pathological conditions usually associated with increased oxidative stress [10, 11]. In addition, rMnSOD shows good distribution through all organs [12, 13].

All this suggests that the rMnSOD is well suited for reversing the oxidative stress [8]. The present study is therefore aimed at investigating whether single and multiply administration of rMnSOD could represent a new therapeutic strategy to protect organisms exposed to ionizing radiations found in Space.

Also considering the ongoing spreading of hadron therapy in treatment of oncological diseases, our study is focused on the estimation of the rMnSOD therapeutic ability *in vivo* after exposure to corpuscular radiation. In our study, we have chosen the proton radiation since it was earlier shown by some of us that rMnSOD had a selective positive effect on the normal MRC-5 cells and a radiation-

sensitizing effect on MCF-7 and LSA tumor cells after irradiation with 62 MeV protons *in vitro* [6].

Thus rMnSOD appears to be a promising candidate for the possible development of a new drug based on its positive effect. In this regards, at least two applications of such medicament may be possible. The first one, being able to increase the radiation safety of astronauts who could be under the risk of protons exposure, and the second, being the protection of cancer patients from the side effects of radiotherapy.

On the basis of such background, the study of the therapeutic effect of rMnSOD with Space-type radiation was set as the aim of this research.

Materials and methods

Chemicals

The rMnSOD used in this study was produced in the Molecular Biology and Viral Oncology Unit, Department of Experimental Oncology, “Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale” — IRCCS, Naples, Italy in the laboratory of Dr. Aldo Mancini.

Animals

35 male C57Bl/6 SPF mice weighting at the average 24 g were obtained from the Laboratory Animal Nursery of the Russian Academy of Sciences (Pushchino, Russia). After transportation the animals were adapted to the vivarium at the Joint Institute for Nuclear Research (Dubna, Russia) during a period of 10 days. Mice were divided in seven groups, five per cage, receiving the standard briquetted fodder and water *ad libitum*. The animals were randomized per body mass and housed in a conventional environment. All procedures were performed in accordance with the Russian Guidelines for the Care and Use of Experimental Animals and Bioethics Instructions accepted in the vivarium of the Institute of Biomedical Problems (Order of the USSR Ministry of Health No. 755 12.08.1987).

Irradiation procedure

Mice were exposed to 171 MeV proton beam in the Joint Institute for Nuclear Research Phasotron intended for patient radiotherapy [14] at the absorbed dose of 4 Gy. The linear energy transfer is 0.49 keV/ μ m, dose rate was 0.37 Gy/min and the particle range in the water was 20 cm. Beam dosimetry calibration was performed using a clinical dosimeter PTW UNIDOS-E on the basis of the recommendations of the International Atomic Energy Agency [15].

During irradiation mice were kept in the holed plastic box positioned at the beam isocentre. During irradiation the uniformity of dose cross-section and energy of the proton beam was online controlled using a multiwire ionization chambers and Si detectors [16]. The beam uniformity also

was visually controlled with the Gafchromic RTQA-1010P radiochromic film which was placed behind the irradiated sample. One of the animal groups was not exposed to radiation and considered a biological control.

Treatment of animals

After irradiation the different groups of animals were subcutaneously treated either with rMnSOD (1 µg in 0.5 ml of physiological solution) or with 0.5 ml of physiological solution (PS).

Three groups of irradiated animals received rMnSOD. Two of them were treated only once, immediately after irradiation, and were tested after 43 h or 7 days respectively. The third group received daily treatments with rMnSOD for 6 days starting with the first injection right after irradiation and was tested at seventh day after exposure. Three other irradiated groups receiving PS were treated and tested in parallel with the rMnSOD-treated ones. The control non-irradiated group did not receive any treatment.

Laboratory studies

Mice were euthanized by decapitation. The body and spleen masses were measured using Zelmer and Ohrus electronic scales with the measuring sensitivities of 1 g and 1 mg respectively. The quantitative enumeration of bone marrow cells in mice femur was estimated as described [17] by counting the nucleated cells in the Goryaev chamber. The number of leukocytes in peripheral blood was assessed with routine method. The mitotic index and the number of aberrant mitoses were estimated with the anaphase-telophase method [18]. Statistical analysis was performed with the Mann–Whitney U-test.

Results

Exposure to protons at the dose of 4 Gy did not lead to a significant impact on mice body mass. However, a minimal mass loss (about 5 %) as compared with the

control group was observed in mice treated daily with rMnSOD after irradiation (Fig. 1; Tab. 1).

The masses of thymus and spleen, the key organs of the immune system, were significantly decreased at 43 h after irradiation as compared with the control group. One-time injection of rMnSOD did not show a positive effect on the state of these organs (Figs. 2, 3; Tab. 1).

The number of nucleated cells in femur and the number of leukocytes in peripheral blood of irradiated mice also decreased significantly at 43 h after irradiation (Figs. 4, 5; Tab. 1). In this case the decreasing was similar for the groups treated with either rMnSOD or PS in comparison with the control.

At 43 h after exposure we observed a significant change in the mitotic activity of bone marrow cells and a noticeable increase of the number of aberrant mitoses up to 47.6 % and 47.7 % in the rMnSOD- and PS-treated groups respectively, as compared to the control 2.2 % (Figs. 6, 7; Tab. 1). However the differences between rMnSOD- and PS-treated groups were not significant.

On the seventh day after irradiation, all groups of the PS-treated mice demonstrated a negligible recovery of the thymus and spleen masses. Also, a single injection of rMnSOD did not affect the post-irradiation restoration of these lymphoid organs. Instead, significantly different results were obtained in the group of mice treated daily. In this case in the animals which had been treated for 6 days with rMnSOD both the thymus and spleen masses were significantly higher than in the PS-treated group (Figs. 2, 3; Tab.1).

On the seventh day after irradiation we have observed the hyper-recovery of the bone marrow cellularity (BMC) in rMnSOD- and PS-daily-treated mice both after one-time and multiple injections (Fig. 4; Tab. 1). In these groups the number of nucleated cells was statistically significantly higher than in control one. Moreover, the highest recovery was seen in mice which had received

Table 1

Synopsis of the results

Time after irradiation	Animal group	Body mass, g	Spleen mass, mg	Thymus mass, mg	BMC, $N \times 10^6$ /femur	Number of leukocytes in PB, $N \times 10^9$ /L	Mitotic index in bone marrow cells, %	Number of aberrant mitoses in bone marrow cells, %
43 h	Control	26.4±1.5	126.8±30.5	21.4±9.0	49.4±5.6	9.3±2.0	2.5±0.9	2.2±3.2
	One-time treated with rMnSOD immediately after irradiation	24.8±1.3	29.0±5.1	11.8±1.3	22.9±2.4	0.9±0.3	1.3±0.1	47.6±2.8
	One-time treated with PS immediately after irradiation	24.2±1.5	31.8±1.9	11.5±1.0	24.2±1.7	0.9±0.3	1.3±0.2	45.9±8.1
Day 7	One-time treated with rMnSOD immediately after irradiation	24.6±1.1	34.8±3.1	14.8±3.4	63.1±1.0	4.5±0.4	1.6±0.3	26.7±3.3
	One-time treated with PS immediately after irradiation	24.8±0.8	33.2±9.5	11.7±1.5	64.7±4.9	6.1±1.9	1.5±0.2	22.7±2.9
	Treated daily with rMnSOD	25.2±1.9	62.2±16.2	39.0±18.1	79.5±1.7	7.4±0.4	1.5±0.3	29.5±4.8
	Treated daily with PS	24.6±1.3	32.4±3.4	13.0±6.2	67.9±2.6	5.3±1.2	1.3±0.2	29.4±10.5

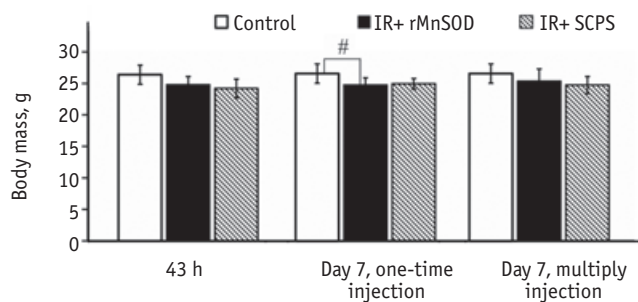


Fig. 1. Mice body mass. The measurement was been performed in different periods of time after proton irradiation and treated, either with rMnSOD or PS ($\pm SD$; # $p \leq 0.05$)

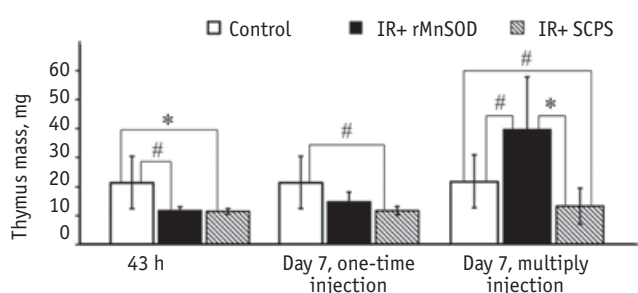


Fig. 2. Mice thymus mass. The measurement was been performed in different periods of time after proton irradiation and treated, either with rMnSOD or PS ($\pm SD$; # $p \leq 0.05$; * $p \leq 0.01$)

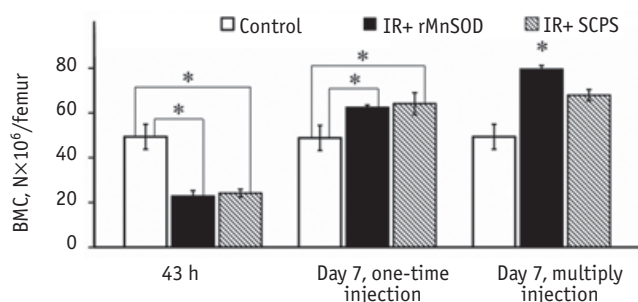


Fig. 4. The number of nucleated cells in the femur bone marrow (BMC) of mice irradiated by protons and treated, either with rMnSOD or PS ($\pm SD$; * $p \leq 0.01$). The absence of statistical significance indicators in the histogram for multiply injection means the significance of the differences between all three bars

rMnSOD daily. In this group we have also observed a more pronounced recovery of in peripheral blood as compared to the PS-treated one (Fig. 5; Tab. 1). The observed differences were significant. In contrast, the one-time injection of rMnSOD immediately after irradiation did not lead to a noticeable restoration in the number of leukocytes in this period (Fig. 7; Tab. 1).

At day seven, in the animal groups one-time-treated with either rMnSOD or PS, we did not observe a significant restoration in the mitotic index of bone marrow cells in comparison with the 43 h period (Fig. 6; Tab. 1). In all treated groups analyzed on seventh day we obtained a

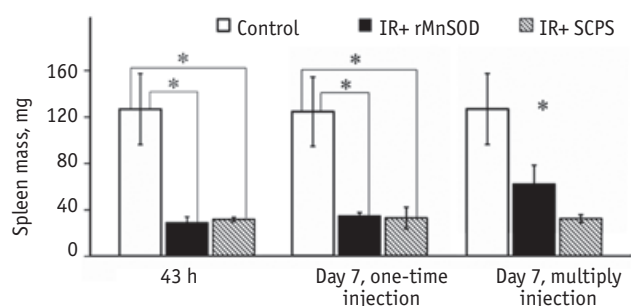


Fig. 3. Mice spleen mass. The measurement was been performed in different periods of time after proton irradiation and treated, either with rMnSOD or PS ($\pm SD$; * $p \leq 0.01$). The absence of statistical significance indicators in the histogram for multiply injection means the significance of the differences between all three bars

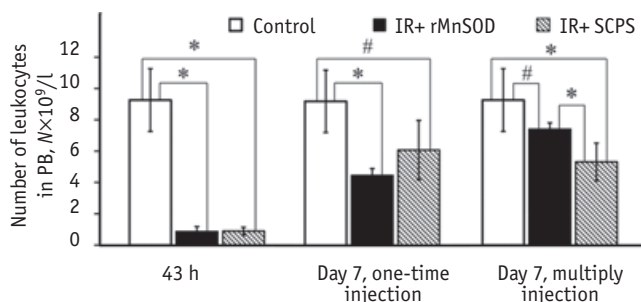


Fig. 5. Number of leukocytes in the peripheral blood (PB) of mice. The animals were irradiated by protons and treated, either with rMnSOD or PS ($\pm SD$; # $p \leq 0.05$; * $p \leq 0.01$)

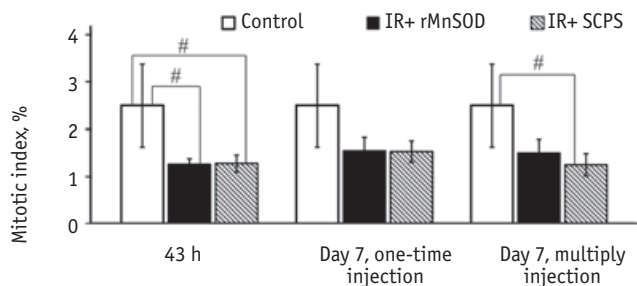


Fig. 6. Mitotic index of bone marrow cells. The mice were irradiated by protons and treated, either with rMnSOD or PS ($\pm$ SD; # $p \leq 0.05$)

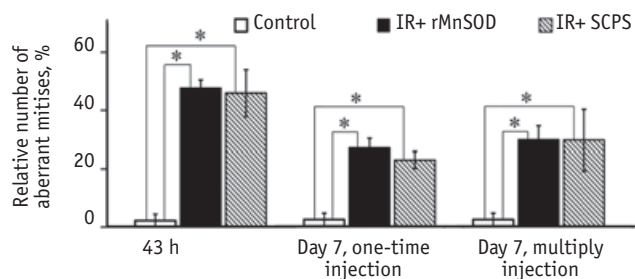


Fig. 7. Relative number of aberrant mitoses in bone marrow cells. The mice were irradiated by protons and treated, either with rMnSOD or PS ($\pm$ SD; * $p \leq 0.01$)

significant decrease in the number of aberrant mitoses, as compared with the 43 h test (Fig. 7; Tab. 1). However the differences between these groups in the number of chromosomal aberrations were not significant.

Thus, our results regarding the state of the immune system organs and hematopoiesis demonstrate a significant therapeutic effect of rMnSOD in treating the acute radiation disease induced by sublethal doses of proton irradiation.

Discussion

Use of the antioxidants for prevention and therapy of various human diseases is becoming a widespread practice [19]. Among these means a preeminent position belongs to Superoxide Dismutases. The use of these enzymes for the therapy of radiation injury in humans looks promising. Taking into account the difficulties in delivering pharmacological doses of the Superoxide Dismutases in living tissues efforts are taken in the development of SOD-mimicking compounds [20]. For example, the level of MnSOD in experimental animals may be increased by genetic treatment of cells with MnSOD plasmid, which slightly raises radioresistance [21].

In this regard, development of a recombinant MnSOD as a based drug may be an important issue. This compound has demonstrated its positive effect in survival of animals exposed to X rays and treated with multiple, daily injections with rMnSOD intraperitoneally [6]. The possibility of this variant form of MnSOD to be introduced parenterally ensures the fast accumulation of the compound in the organism since reaching therapeutic concentrations.

In our study we have changed the intraperitoneal injection to a subcutaneous one, which is a more convenient way for medical practice. We have demonstrated the positive effect of rMnSOD both after X ray and proton irradiation. This opens the possibility of using this compound for the

therapy of radiation injury in astronauts, as well as, for the protection of normal tissues during the treatment of cancer with protons.

The absence of the positive effect after the one-time injection of rMnSOD indicates that a short-term increase of the antioxidant concentration within a short period after irradiation is not enough. The radiation exposure evidently causes a prolonged impairment of the antioxidant status of the organism and therefore a prolonged course of treatment with antioxidants is required.

We also note a strong pharmacological effect of rMnSOD on the recovery of thymus, spleen and bone marrow. We did not observe any spontaneous recovery of the thymus and spleen after irradiation within the relatively long time frame of our test (7 days). This observation may indicate the abilities of rMnSOD in the therapy of immunodeficiencies and hematological violations, widespread in humans these days.

In addition, it should be noted that the risk factors of space flight include the ultraviolet irradiation. The negative effect of such exposure may be also suppressed by SOD [22].

Conflict of interest

The authors who have taken part in this study declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript.

Acknowledgements

The authors thank Mr. M.I. Kapralov, Yu.S. Severiukhin, D.M. Utina, and O.V. Dorozhkina for the assistance in the experimental procedure. The authors gratefully acknowledge the support within the joint research project # 4209-9-12/14. O.V. Belov thanks partial nancial support provided by the JINR Grant # 14-091-01.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутото Н.В., Гребенюк А.Н., Легеза В.Н. и соавт. Основы медицинской радиобиологии. — СПб.: Фолиант, 2004, 258 с.
2. Terato H., Suzuki K., Nishioka N. et al. Characterization and radioresistant function of manganese superoxide dismutase of *Rubrobacter radiotolerans*. // J. Radiat. Res., 2011, **52**, No. 6, P. 735–742.
3. Васин М.В. Механизм действия радиопротекторов. // Радиационная медицина. Том 1. Теоретические основы радиационной медицины. Под общей ред. Л.А. Ильина. — М.: АТ, 2004, P. 699–711.
4. Imlay J.A., Fridovich I. Assay of metabolic superoxide production in *Escherichia coli*. // J. Biol. Chem., 1991, **266**, P. 6957–6965.
5. Fukai T., Folz R.J., Landmesser U., Harrison D.G. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. // Cardiovasc. Res., 2002, **55**, P. 239–249.
6. Borrelli A., Schiattarella A., Mancini R. et al. A recombinant MnSOD is radioprotective for normal cells and radiosensitizing for tumor cells. // Free Radic. Biol. Med., 2009, **46**, P. 110–116.
7. Borrelli A., Schiattarella A., Mancini R. et al. The leader peptide of a human rec. MnSOD as molecular carrier which delivers high amounts of Cisplatin into tumor cells inducing a fast apoptosis *in vitro*. // Int. J. Cancer, 2011, **128**, P. 453–459.
8. Mancini A., Borrelli A., Schiattarella A. et al. Biophysical and biochemical characterization of a liposarcoma-derived recombinant MnSOD protein acting as an anticancer agent. // Int. J. Cancer, 2008, **123**, P. 2684–2695.
9. Mancini A., Borrelli A., Schiattarella A. et al. Tumor suppressive activity of a variant isoform of manganese superoxide dismutase released by a human liposarcoma cell line. // Int. J. Cancer, 2006, **119**, P. 932–943.
10. Borrelli A., Schiattarella A., Mancini R. et al. A recombinant MnSOD is radioprotective for normal cells and radiosensitizing for tumor cells. // Free Radic. Biol. Med., 2009, **46**, P. 110–116.
11. Rahman N.A., Mori K., Mizukami M. et al. Role of peroxynitrite and recombinant human manganese superoxide dismutase in reducing ischemia-reperfusion renal tissue injury. // Transplant. Proc., 2009, **41**, P. 3603–3610.
12. Guillaume M., Rodriguez-Vilarrupla A., Gracia-Sancho J. et al. Recombinant human manganese superoxide dismutase reduces liver fibrosis and portal pressure in CCl4-cirrhotic rats. // J. Hepatol., 2013, **58**, P. 240–246.
13. Pisani A., Sabbatini M., Riccio E. et al. Effect of a recombinant manganese superoxide dismutase on prevention of contrast-induced acute kidney injury. // Clin. Exp. Nephrol. DOI: 10.1007/s10157-013-0828-2 [Epub ahead of print].
14. Molokanov A.G. Forming of the radiotherapy proton beam of the JINR Phasotron. // Probl. Atom. Sci. Tech., 2008, No. 5, 146 pp.
15. International Atomic Agency. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water. TRS-398. — Vienna: IAEA, 2000, 229 pp.
16. Budyashov Yu.G., Karpunin V.O., Kolonuto P.E. et al. A system for the proton beam control during radiotherapy. // Phys. Part. Nucl. Lett., 2006, **3**, No. 1, P. 59–64.
17. Mantz J.M. Method for the quantitative examination of the bone marrow of white rats. // C.R. Seances Soc. Biol. Fil., 1957, **151**, No. 11, P. 1957–1960.
18. Стржижовский А.Д. Количественная оценка длительности существования хромосомных aberrаций в клетках различных тканей млекопитающих *in vivo*. // Генетика, 1972, **8**, № 2, С. 93–100.
19. Firuzi O., Miri R., Tavakkoli M., Saso L. Antioxidant therapy: current status and future prospects. // Curr. Med. Chem., 2011 **18**, No. 25, P. 3871–3888.
20. Srinivasan V., Doctrow S., Singh V.K., Whitnall M.H. Evaluation of EUK-189, a synthetic superoxide dismutase/catalase mimetic as a radiation countermeasure. // Immunopharmacol. Immunotoxicol., 2008, **30**, P. 271–290.
21. Jones J.A., Epperly M., Law J. et al. Space radiation hazards and strategies for astronauts/cosmonaut protection. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2013, **58**, No. 3, P. 5–23.
22. Takahashi H., Hashimoto Y., Aoki N. et al. Copper, zinc-superoxide dismutase protects from ultraviolet B-induced apoptosis of SV40-transformed human keratinocytes: the protection is associated with the increased levels of antioxidant enzymes. // J. Dermatol. Sci., 2000, **23**, No. 1, P. 12–21.

Поступила: 10.06.2014

Принята к публикации: 28.10.2014

А.К. Гуськова, М.В. Кончаловский, Л.Р. Колганова**ДИНАМИКА И ХАРАКТЕР ТЕХНОГЕННОГО ОБЛУЧЕНИЯ КАК ОСНОВА АДЕКВАТНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ РАДИОБИОЛОГИИ И РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ****A.K. Guskova, M.V. Konchalovske, L.R. Kolganova****Characteristic of Technological Exposure as a Base for Adequate Planning of Research in Radiobiology and Radiation Medicine**

РЕФЕРАТ

Дается определение источников техногенного облучения в динамике с момента открытия ионизирующего излучения. Показано изменение нормативов степени радиационной безопасности в различные периоды. Определен круг лиц, вовлеченных в контакт с техногенным облучением в связи с условиями труда или проживанием в местности с повышенным фоном. Показаны возможности количественной оценки соблюдения нормативов и степени безопасности. Характерным является не только снижение нормативов до практически безопасного уровня, но и реальная возможность их соблюдения в последние четверть века. Это актуализирует значимость нерадиационных факторов, сопутствующих облучению.

Возникает необходимость существенного пересмотра основных направлений исследований в области радиационной медицины. Актуальным остается совершенствование диагностики и лечения лучевой болезни и местных лучевых поражений. Может быть расширен диапазон курабельных доз до 10–20 Гр. Совершенствуются параметры прогноза при местных лучевых повреждениях, что улучшает лечебный эффект. Требуется изучения вклад нерадиационных факторов в структуре рисков для здоровья в современных условиях труда. Очевидна благоприятная динамика уровней облучения на территориях, загрязненных аварийными выбросами. Это требует пересмотра категорирования возможности их использования и социальных решений для населения. Оценивается психология восприятия радиационного риска и возможности ее оптимизации путем совершенствования доступной информации. Определяются целесообразные пути подготовки медиков общего профиля для более адекватного их использования в сложных радиационных ситуациях.

Ключевые слова: техногенное облучение, дозовая динамика, основные периоды, нормативы, реальные дозы облучения, адресность информации, минимум сведений каждому

ABSTRACT

Definition of man made sources is presented in dynamics starting from the time of ionizing radiation discovery. Change of radiation safety standards is shown by different periods. Circle of individuals involved in contact with man made irradiation is described in dependence on condition of work or residence. Possibilities of quantities evaluation of safety standards keeping are shown. It is characteristic that not only standards are decreased to practically safe level but possibility of their keeping is achieved. That makes actual the role of non-radiation factors. Necessity of significant changes in planning of radiobiological and radiation medicine researches become evident. Study of input of non-radiation factors is very important. The favorable dynamic in exposure levels on territories contaminated previously demand review of their categorizations. Necessity of adequate information on the radiation risk estimation is important as a significant psychological factor.

Key words: man made exposure, doses' dynamic, main periods, safety standards, actual doses, addressee of information, minimum of information to everybody

За более чем 100 лет, прошедших с момента открытия ионизирующего излучения, можно выделить несколько периодов с различным характером и уровнями техногенного облучения персонала и населения.

Между этими периодами возникали и некоторые рубежные точки, потребовавшие существенного изменения нормативов техногенного облучения и оценки возникающих при этом сдвигов в состоянии здоровья у лиц, подвергающихся облучению.

Для всех этих периодов было характерно стремление исследователей максимально использовать облучение для пользы людей и сделать его применение возможно безопасным.

Первый период от момента открытия ионизирующего излучения длился около полувека и касался преимущественно применения излучения в медицине в диагностических и лечебных целях. Соответственно был предпринят и поиск возможных количественных характеристик этого вновь открытого вида энергии, ограничивающихся преимущественно уровнем биологического эффекта. В качестве такой наиболее доступной меры было избрано появление реакций кожных покровов с определением размеров тяжести повреждения и сроков его возникновения. В качестве меры облучения использовалось понятие кожной эритемной дозы. Это было, безусловно, весьма от-

носителем представлением для действия ионизирующего излучения на глубоко расположенные под кожей ткани, структуры, в т.ч. и головной мозг.

На такое несоответствие изменений в кожных покровах головы и структурах мозга обратил внимание Д.Г. Шефер еще в 1937 г. в своей книге «Рентгеновы лучи и нервная система».

Отсутствие сведений о продолжительности действия, направлении пучка, расстоянии от источника облучения до облучаемой поверхности делало это понятие недостаточно строго научно обоснованным.

Философы, в частности В.И. Ленин в своей книге «Материализм и эмпириокритицизм», предложили на основании закона о сохранении энергии использовать характеристики энергетических параметров, в которые она преобразуется и становится более доступной измерению.

По сути, это определение оставалось ведущим и на последующий длительный период.

Условия использования источника ионизирующего излучения по продолжительности, направлению и расстоянию сопоставлялись с тепловой и электрической энергией с соответствующими единицами измерения. Такого рода сопоставление условных единиц энергии ионизирующего излучения в системных и внесистемных единицах с таковыми в джоулях, электронвольтах соответственно сохраняется и в настоящее время.

Первый период медицинского применения излучения познакомил ученых и врачей не только с благоприятным действием и значительными диагностическими возможностями радия и рентгеновского излучения, но и с повреждениями, причиняемыми ими организму человека. Был открыт мартиролог этих повреждений у пациентов и исследователей, не щадящих своего здоровья. Появились сведения о раках кожи и учащении лейкозов у рентгенологов и радиологов. Стало известно о нарушении здоровья Марии и Ирэн Кюри, действовавших в качестве рентгенотехников на примитивном рентгеновском аппарате, установленном ими на автомобиле, курсировавшем на полях Первой мировой войны.

Таким образом, сведения о значительных успехах применения излучений сочетались и с указаниями на их возможное повреждающее действие. Это, безусловно, требовало установления рекомендаций по нормативам.

Второй период начался с первых лет Второй мировой войны, когда появились указания на возможность использования энергии ионизирующего излучения в военных целях. Затем появились и прямые сведения об использовании атомных устройств при испытаниях на ядерных полигонах Соединенных Штатов Америки.

За этим последовали и поразившие мир данные об испытании ядерного оружия на людях (атомные взрывы в августе 1945 г. в двух японских городах Хиросиме и Нагасаки). Тогда же появилась и книга Смита о военном применении энергии ионизирующего излучения, ставшая настольной для поколения ученых и врачей в 50-е гг. XX в.

Первые сведения о последствиях атомных взрывов были сосредоточены только на действии ионизирующего излучения. Его возможные эффекты оценивались на основании величины расстояния пострадавшего от эпицентра взрыва, его позы, наличия каких-либо предметов, создававших частичную защиту.

При этом не учитывались другие поражающие факторы атомного взрыва (баротравма, световое излучение), а также своеобразная демографическая и социально-экономическая ситуация в Японии в это время.

Какой-либо целенаправленной медицинской помощи пострадавшим не оказывалось, подбор контингента для наблюдения осуществлялся американскими исследователями по условным клиническим показаниям и близости к эпицентру взрыва. Не было должного понимания и среди советских исследователей. Так, ведущий радиолог страны А.В. Козлова после посещения Японии привезла больных с клиническими проявлениями язвенной болезни, туберкулеза легких и др. Сами же пациенты, так же как А.В. Козлова, считали себя пострадавшими от облучения. Пациенты говорили, что они готовы достойно встретить неизбежную для них смерть от облучения.

В сложившейся ситуации для СССР единственным решением являлось достижение в максимально короткие сроки ядерного паритета с нашим потенциальным противником. Это определило форсированное создание атомной промышленности военного назначения.

Достоверных полезных сведений, необходимых для организации атомной промышленности и обеспечения безопасности людей, было очень мало. Все надо было решать впервые: принципы подбора кадров, защиты персонала и населения, сроки и объем медицинских наблюдений за ними для решения вопроса о возможности продолжения контакта с излучением.

С этой целью были мобилизованы наиболее квалифицированные физики и медики различных специальностей, которые должны были срочно решать указанные проблемы. В качестве ориентировочного норматива была принята величина 50–100 Р (внесистемная единица) и 100–200 Р за ближайшие 1–2 года от начала контакта с излучением соответственно.

Поскольку даже эта значительная величина не соблюдалась, стали очевидными симптомы, подозри-

тельные относительно действия на организм, у работающих на первом атомном предприятии. В первую очередь, это были изменения в картине крови, исследовавшейся за это время несколько раз в год.

Замечательно, что при невозможности изменить условия труда, практическим решением явилось отстранение человека от контакта с излучением на 3–6 мес, а позднее — на год и пожизненно.

Реализация этого решения была достаточно сложной. Самочувствие пациентов существенно не страдало. Люди полностью переменили место жительства и условия деятельности, начали овладевать новыми специальностями. Реальных рабочих мест для их трудоустройства в городе практически не было. Приходилось использовать возможности переселения в другие города и области, где атомные предприятия только строились, а источники излучения еще отсутствовали.

Эффективность мероприятия могла быть оценена примерно у 2,5 тыс. переведенных. Она оказалась очень высокой.

Так, из общего числа работающих возникли единичные, невосполнимые, горькие и сегодня потери. У двух человек развилась и прогрессировала хроническая лучевая болезнь с характерным для нее поражением кроветворения и сопутствующими ему осложнениями, приведшими к летальному исходу. У девяти человек не было достигнуто стойкого улучшения показателей крови. Начальный, как бы теперь определили, миелодиспластический синдром трансформировался в малоклеточный недифференцированный лейкоз, от которого они и погибли в ближайшие годы. Такое количество лейкозов в ограниченной группе людей свидетельствует об их определяющей роли в развитии радиационного фактора.

Еще у 7 пациентов, у которых имело место сочетание внешнего облучения с поступлением в организм плутония, прекращение внешнего облучения не предотвратило нарастания дозы от внутреннего фактора. Закономерным для них явилось формирование в первые 5–10 лет дальнейшего прогрессирования болезни и возникновение новообразований в критических органах.

Судьбы людей, переведенных с предприятия или оставшихся на нем в связи с более медленным, но закономерным улучшением условий труда, длительно прослежены. Были также выявлены и определены соотношения между эффектом перевода и величиной аккумулированной дозы. Это позволило впоследствии осуществить переводы по уровню дозы, а не по клиническим проявлениям, т.е. сделать их истинно профилактическими. Итоги наблюдения за этими контингентами определили основные направления исследований в области радиационной медицины.

Были сформированы основные критерии диагностики хронической и острой лучевой болезни и семиотика различных вариантов местных лучевых поражений. Сформулированы принципы наблюдения за персоналом и населением, находящимся в зоне сверхрегламентных выбросов атомных предприятий. Подготовлены и изданы соответствующие методические руководства и пособия, первоначально в закрытом виде. Опубликованы в открытом виде отдельные типичные наблюдения различных вариантов повышенного облучения.

Совершенно очевидной стала постепенная нормализация условий в атомной промышленности с закономерным, последовательным снижением нормативов до 15–5 Р в год и реальной возможностью их соблюдения.

Закономерным стал и переход к следующему периоду широкого и многообразного использования источников излучения в мирных целях. Научно-практической базой для проведения этих исследований стало открытие в 1961 г. профильного отделения в Институте гигиены труда и профзаболеваний РАМН СССР, а в последующем и токсикологической лаборатории в соответствующем отделе того же Института.

В организации работы этого учреждения удалось сохранить преемственность и все лучшие традиции опыта, накопленного в атомной промышленности. Они заключались в наличии в структуре учреждения специалистов различного базового клинического профиля и привлечения к постоянной работе гигиенистов и физиков из соответствующих органов санэпиднадзора. Характерным было также расширение контакта с зарубежными специалистами соответствующего профиля, которые тогда еще не допускались на отечественные предприятия атомной промышленности. Так, в отделении Института побывали не только ведущие специалисты нашей страны, но и известные ученые из международных и национальных радиологических учреждений различных стран, например, известный радиолог Б. Раевский.

Эти контакты были взаимно полезны и содействовали авторитету советских специалистов, принимавших участие в работе НКДАР при ООН, ВОЗ, МАГАТЭ. Были выявлены и некоторые своеобразные контингенты, а также оценено состояние здоровья персонала на территории различных республик СССР. Это, в первую очередь, многообразные исследовательские реакторы, ускорители, облучатели различного характера и контрольно-измерительные приборы на основе источников ионизирующего излучения (в первую очередь дефектоскопы).

Были подготовлены и соответствующие пособия и методические руководства открытого характера, а также защищен ряд диссертационных работ.

За те же годы и в самой атомной отрасли происходили определенные перемены. Сохранялась стабильная обстановка по радиационной безопасности без каких-либо крупных аварийных ситуаций, за исключением одной очень своеобразной, в 1971 г. на ПО «Маяк». Заболевания возникли у лаборантов, рабочее место которых находилось возле стены, в которой проходили технологические коммуникации. Возникшая цепная реакция с гамма-нейтронным облучением лабораторного персонала была не сразу идентифицирована, что привело к развитию нескольких случаев острой лучевой болезни, в том числе и одного крайне тяжелого с летальным исходом в ближайшие сроки.

В остальном происшествия в отрасли ограничивались незначительными технологическими инцидентами, не приводившими к существенному изменению режима работы предприятий и не влиявшими на здоровье персонала.

Сложившееся относительно благополучие притупило внимание и настороженность к возможности развития аварий, в том числе и в плане дальнейшего совершенствования противоаварийной защиты (количество регулирующих стержней, глубина и сроки их опускания при особых показаниях).

Не подвергались тщательному взаимному обсуждению некоторые экспериментальные исследования, проводившиеся на промышленных реакторах. Таков был и аварийный крупномасштабный инцидент, последовавший за экспериментом по обесточиванию реактора четвертого блока ЧАЭС. Администрация станции в первые часы отказывалась даже от представления об определяющем значении именно радиационной аварии после ее возникновения.

Последующие события достаточно подробно опубликованы. В связи с этим мы не считаем целесообразным излагать их подробно в настоящей статье. Укажем лишь на основные уроки.

Прежде всего, достаточными были дополненные впоследствии сведения по мониторингованию уровня радиации и, в первую очередь, по экспозиционным дозам гамма-излучения. Решения правительственной комиссии спустя 9–12 часов от момента аварии были вполне адекватны. Был определен радиус аварийной зоны и избраны приемлемые нормативы облучения для персонала и населения. Главным дефектом оставалось отсутствие адекватной своевременной информации, которая была бы адресована непосредственным участникам всех этих событий, в том числе и занимавшимся противоаварийными работами и подлежащими эвакуации, а также системе тех или иных ограничительных мер.

Возникло предположение о диагнозе острой лучевой болезни примерно у одной четверти лиц, находившихся на промплощадке в момент аварии. Оно

формулировалось — как возможность развития ОЛБ у 237 человек — только по клиническим данным. Часть лиц была направлена в клинику Института биофизики (115 человек) и примерно равное количество — в медицинские учреждения Киева. Диагноз острой лучевой болезни был верифицирован в клинике Института биофизики у 108 человек, из госпитализированных в Киеве — у 26. Число летальных исходов среди них — 27. Один сотрудник погиб под завалом, один умер в первые часы в МСЧ.

Информация международной научной общности в августе 1986 г. была полной, объективной и своевременной.

Материалы этих наблюдений включены в доклад НКДАР по обобщению опыта по острой лучевой болезни, который готовился в предшествующие годы. Оценка всех этих действий советских ученых была высокой.

Одновременно в отрасли происходили и неблагоприятные изменения. Существенно возросло число работающих пожилого возраста, что привело к возникновению у них характерных нейросоматических и онкологических заболеваний. Оценка значимости вклада в учащение этих заболеваний радиационного фактора не была достаточно адекватной. Заболеваемость не сопоставлялась со смертностью в поисках статистической значимости, искусственно обобщались когорты, существенно отличавшиеся по суммарным дозам облучения и их распределению во времени. Не учитывалось благоприятное влияние своевременного выявления ранних признаков всех этих заболеваний при имевшей место качественной диспансеризации. Таким образом, роль облучения как этиологического фактора не была достаточно исследована. Это сказывалось и на обоснованности дальнейшего определения нормативов и на анализе возможных эффектов радиации при имевшем место реальном уровне доз.

Таким образом, огромные многолетние материалы наблюдений за этот длительный и своеобразный период деятельности отрасли не были оценены на достаточном уровне.

Это дает основания полагать, что мы снова подходим к некоторой рубежной точке, требующей определенного пересмотра и направленности научных исследований в области радиационной медицины.

Более четверти века персонал работает не только при нормах со значительным резервом безопасности, но и не оценивается влияние этого резерва на фоне изменений значимости других сопутствующих работе в отрасли факторов.

Существенно меняется и реальный уровень облучения населения, ранее находившегося в зонах сверхрегламентных или аварийных выбросов предприятия атомной отрасли.

Принятые в острый период решения были адекватны имевшейся в тот момент ситуации с формированием заключений по максимально возможной дозе облучения. Последующая динамика свидетельствовала о закономерно снижающейся мощности доз с приближением в части случаев к природному уровню (Ю.А. Израэль). Однако решения о ранжировании территорий и их социально-экономическом статусе оставались неизменными, что способствовало напряженности психоэмоционального состояния контингентов, за которыми закреплялось понятие «пожизненных жертв радиации». Отказ от рационального использования этих территорий не компенсировался ничтожными социальными льготами и неблагоприятно сказывался на физическом и психическом здоровье людей, проживавших в этих зонах. Несколько более адекватными и целенаправленными были действия на аналогичной территории Белоруссии и малоцелесообразными на соответствующих территориях Украины. Россией было утрачено наблюдение за основной группой лиц, переживших острую лучевую болезнь в связи с аварией ЧАЭС, переданных для дальнейшей диспансеризации медикам Украины. Сохранились лишь некоторые коллективные разработки с украинскими учеными в рамках рабочих групп НКДАР.

Все это говорит о том, что мы снова подошли к некоторой рубежной точке, требующей рационального пересмотра основных исследований в области радиационной медицины. Эти направления следующие:

- невозможность полностью исключить вероятность различных радиационных инцидентов с возникновением острой лучевой болезни и местных лучевых поражений требует постоянного поддержания на высоком уровне методов оказания адекватной помощи в подобных случаях;
- должна быть сформирована рациональная система подготовки медицинских кадров как в процессе их обычной профессиональной деятельности, так и на случай привлечения к оказанию помощи пострадавших от облучения;
- разумно допустить попытки как в условиях эксперимента с облучением, так и в клинических наблюдениях за людьми при поражениях ЖКТ различной этиологии, расширить диапазон курабельных доз острого облучения до 10–20 Гр.

Очень существенным является изучение вклада нерадиационных факторов, способствующих расширению контингента пострадавших при радиационных авариях и отягчению развивающихся у них заболеваний смешанной этиологии. Должны быть определены оптимальные формы поведения лиц, у которых возникают подозрения о развитии радиационной аварии. Поводом оставаться в аварийном

помещении могут быть только оказание помощи коллеге по состоянию его здоровья или возможность осуществления рациональной краткосрочной манипуляции регуляции режима электро- и водоснабжения источника аварийного облучения.

Остальной персонал должен покинуть помещение. При этом нужно обозначить опасность входа в него соответствующей маркировкой и предоставить срочную информацию начальнику смены, службе радиационной безопасности и медикам, обслуживающим установку.

Объем аварии, ориентировочно оцененный по первым доступным сведениям, определяет круг лиц, которые должны быть вовлечены в оказание помощи пострадавшим, и мероприятия по минимизации последствий аварии. Это может быть само предприятие, курирующее его медицинское учреждение, заранее определенные соответствующие регионарные структуры и, наконец, руководство страны и научная общественность мира. Имевшие место аварии в прошлом могут быть систематизированы по указанным выше признакам.

Увеличение длительности работы в отрасли и соответствующие этому изменения медико-демографических характеристик персонала требуют также изучения влияния этих изменившихся показателей здоровья на возможность продолжения работы в отрасли с ее специфическими требованиями к отдельным группам работающих. Усиливается значимость оценки психофизиологического статуса и адаптивных возможностей работающих по контролю изделий, применяющихся по особым условиям их назначения. Возникли уже некоторые практические решения, как, например, дублирование деятельности у технологов, работающих с изделиями особого назначения, перемещение которых может стать источником аварии. Ошибка, всегда возможная у человека, может быть в короткие сроки оценена, а ее последствия предотвращены деятельностью дублера.

Должна быть строго оценена потенциальная опасность возникновения состояний, которые могут нарушить деятельность некоторых групп персонала, занятого оперативной оценкой обширной информации и выработкой решений, принимаемых на этом основании.

Решения об оставлении на прежнем рабочем месте или о прекращении профессиональной деятельности должны для этих ограниченных групп приниматься квалифицированными медицинскими работниками совместно с технологами и службой безопасности предприятия.

Очень важным является обобщение накопленного опыта относительно возможности продолжения работы в отрасли квалифицированного персонала, даже при наличии у них совокупности факторов

риска некоторых заболеваний и состояний. Должен быть существенно пересмотрен список заболеваний и состояний, препятствующих приему и продолжению работы в отрасли. Эти же моменты должны быть учтены и в экспертизе установления связи тех или иных заболеваний и возникающих вследствие этого ограничений у лиц, имеющих контакт с источниками излучения. Требуется обобщения огромный опыт обоснования решений экспертными советами, работающими в нашей стране, с учетом принятия аналогичных социальных решений в других странах мира.

Принимаемые в настоящее время решения в основном обоснованно отражают опыт, ранее накопленный квалифицированными специалистами. К сожалению, иногда рекомендации исходят от лиц, не имеющих соответствующего опыта.

Как показывает практика, на всех этапах определяются существенные дефекты в организации информационного обеспечения как самих специалистов, работающих в этой области, так и населения в целом. Особое внимание должно быть уделено формированию подготовки научно обоснованных, и в то же время доступных лицам без особого образования, памяток об оптимальной организации их жизни и деятельности в современном мире, в котором неизбежно присутствие радиации.

Исторические политизированные решения, возникавшие после каждой аварии, должны уступить свое место рациональному ограниченному объему вклада радиационного фактора в энергетические и промышленные ресурсы конкретных регионов и стран. Очень демонстративными и волнующими являются высказывания А.П. Александрова, тяжело пережившего аварию ЧАЭС, и, тем не менее, сохранившего свою глубокую убежденность в том, что энергия ионизирующего излучения еще долго будет служить полезным источником энергетических ресурсов человечества при правильном ее использовании.

Следует иметь в виду и составить план переиздания некоторых монографий и руководств, сохраняющих свое значение и в настоящее время и достойно представляющих итоги опыта науки об излучениях на том или ином этапе их развития. Например, так поступил НИЦ «Курчатовский институт» в отношении книги Смита о военном применении энергии ионизирующего излучения. Первые попытки ограниченного тиражирования были предприняты в ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России в отношении двух уникальных монографий: Г.Д. Байсоголов, А.К. Гуськова, В.К. Лемберг и соавт. «Клиника и патологическая анатомия крайне тяжелых форм острой лучевой болезни у человека» и А.К. Гуськова, Г.Д. Байсоголов «Лучевая болезнь человека», сохраняющих свое значение в полной мере в настоящее время. Эти книги

должны быть направлены учреждениям, которые пытаются в настоящее время взять на себя ответственность за организацию медицинского сопровождения как атомной отрасли, производящей источники излучения, так и широких сфер их применения в народном хозяйстве, медицине и науке.

Следует обратить внимание на значительную переориентацию опасности источников излучения из сферы их изготовления в сферу их применения. Поэтому некоторые руководства и методические пособия не могут быть просто переизданы, а требуют соответствующей переработки на основе опыта, накопленного в последние годы. Такова, например, работа, проводящаяся в отношении «Руководства по организации медицинской помощи при радиационных авариях», а также, возможно, и некоторых других используемых ныне пособий. Особое внимание должно быть уделено формированию подготовки научно обоснованных, и в то же время доступных лицам без особого образования, памяток об оптимальной организации их жизни и деятельности в современном мире, присутствие радиации в котором неизбежно.

Следует, по-видимому, переработать и внедрить сквозную программу в курсе медицинских институтов, которая в настоящее время ориентирована преимущественно на подготовку врачей по медицинскому применению радиации в диагностических и лечебных целях.

В каждой науке неизбежным для ее совершенствования является ознакомление с историей ее формирования, а также с обликом и деятельностью людей, формировавших ее. Пробелы в таких сведениях характерны не только для радиационной медицины, но и для ряда других медицинских наук (реаниматология, трансплантология, генетика), а также ряда технических отраслей (космос, нанотехнология и др.). С подобными сведениями могут быть связаны и некоторые решения о судьбах научных учреждений, реформы которых в настоящее время проводятся достаточно широко, но далеко не всегда обоснованно.

В заключение считаю своим долгом поблагодарить высокочтимых моих учителей и сотрудников, сопутствовавших мне на этом долгом и трудном пути, охватывающим практически все основные этапы формирования нашей области знания. Считаю для себя неожиданно большим счастьем приобщение к этой отрасли, представители которой составляют не только интеллектуальную, но и нравственную элиту страны. Благодарю мою семью, которая определила благоприятные предпосылки для моей работы в этой области.

Поступила: 20.05.2014

Принята к публикации: 28.10.2014

**Т.В. Азизова¹, Г.В. Жунтова¹, М.Б. Мосеева¹, Е.С. Григорьева¹,
М.В. Банникова¹, З.Д. Беляева¹, Е.В. Брагин¹, Р.Г.Е. Хейлок², Н. Хантер²**

**Риск заболеваемости хроническим бронхитом в когорте работников,
нанятых на ПО «Маяк» в 1948–1958 гг.**

**T.V. Azizova¹, G.V. Zhuntova¹, M.B. Moseeva¹, E.S. Grigoryeva¹,
M.V. Bannikova¹, Z.D. Belyaeva¹, E.V. Bragin¹, R. G. E. Haylock², N. Hunter²**

**Risk of Chronic Bronchitis Incidence in the Cohort of Mayak PA Nuclear
Workers**

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка риска заболеваемости хроническим бронхитом (ХБ) в когорте работников производственного объединения (ПО) «Маяк» в зависимости от радиационных (общее внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение от инкорпорированного плутония) и нерадикационных факторов.

Материал и методы: Численность когорты работников ПО «Маяк», нанятых на реакторный, радиохимический или плутониевый завод с 1948 г. по 1958 г., составила 12210 человек. В анализ включено 1175 случаев ХБ, подтвержденных в процессе ретроспективной верификации диагноза. За весь период наблюдения средняя суммарная поглощенная доза гамма-излучения в легких ($\pm$ стандартное отклонение, СО) составила $0,7 \pm 0,9$ Гр у мужчин и $0,5 \pm 0,7$ Гр у женщин; средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в легких была равна $0,2 \pm 0,9$ Гр у мужчин и $0,6 \pm 2,9$ Гр у женщин. Относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) рассчитывались на основе регрессии Пуассона с помощью модуля AMFIT программы EPICURE. Избыточный относительный риск (ИОР/Гр) был вычислен на основе линейной модели дозовой зависимости.

Результаты: Обнаружено влияние профессионального облучения на заболеваемость ХБ у работников ПО «Маяк». Анализ, выполненный с поправкой на нерадикационные факторы, включая курение, показал статистически значимое повышение ОР заболеваемости ХБ при дозе внутреннего альфа-облучения более 0,1 Гр; величина ИОР составила 1,11 (0,43–2,20)/Гр. Влияние внешнего гамма-облучения было менее отчетливым: ИОР был равен 0,14 (0,01–0,32)/Гр дозы гамма-излучения. Однако при категориальном анализе статистически значимого увеличения ОР не выявлено.

Ключевые слова: хронический бронхит, курение, внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение, ПО «Маяк»

ABSTRACT

Purpose: To assess risk of chronic bronchitis incidence (CB) in Mayak workers cohort accounting for radiation (total external gamma-rays, internal alpha-radiation from incorporated plutonium) and non-radiation factors.

Material and methods: Mayak workers cohort consists of 12210 workers, employed at radiochemical or plutonium production plant from 1948 to 1958. The analysis included 1175 CB cases verified retrospectively based on medical records. Mean total absorbed dose from external gamma-rays to lung ($\pm$ standard deviation, SD) for the entire follow-up was 0.7 ± 0.9 Gy in males and 0.5 ± 0.7 Gy in females; mean total absorbed dose from internal alpha-radiation to lung was 0.2 ± 0.9 Gy in males and 0.6 ± 2.9 Gy in females. Poisson regression methods were applied to assess relative risk (RR) and 95 % confidence interval (95 % CI) using the AMFIT module of EPICURE. Excess relative risk (ERR/Gy) estimates were calculated using linear dose-response.

Results: Occupational exposure was found to affect CB incidence in Mayak workers. The analysis adjusted for non-radiation factors including smoking has shown statistically significant increase in RR of CB incidence at total absorbed dose from internal alpha-radiation to lung more than 0.1 Gy; ERR/Gy was 1.11 (0.43–2.20)/Gy. External gamma irradiation has shown to affect less distinct: ERR/Gy was 0.14 (0.01–0.32)/Gy of total absorbed gamma-dose to lung, however, categorical analysis shown no statistically significant increase in RR. CB incidence risk among Mayak workers, as well as, in general population increased with attained age and was associated with smoking. Steep increase in CB incidence among Mayak workers before 1960 is to be explained further. Radiation risk estimates for CB incidence are to be clarified further using multivariate analysis with the extended follow-up period, quantitative smoking characteristics and characteristics of industrial aerosols.

Key words: chronic bronchitis, smoking, external gamma-irradiation, internal alpha-irradiation, Mayak PA

Введение

Хронические заболевания бронхолегочной системы являются важной социально-экономической проблемой в связи с их широкой распространенностью и устойчивым ростом заболеваемости и смертности, наблюдаемым в последние десятилетия во всем мире [1–3].

Доказана этиологическая связь между курением, воздействием некоторых видов пыли (уголь, кремний, кадмий, асбест и т.д.), а также других поллютантов

(формальдегид, диоксид серы и др.), наследственной предрасположенностью (дефицит α_1 -антитрипсина) и возникновением хронического бронхита (ХБ) [1, 4–7].

В последние годы активно изучается влияние ионизирующего излучения на развитие неопухолевых заболеваний, в том числе органов дыхания, однако полученные результаты неоднозначны. В когорте переживших атомную бомбардировку в Японии, а также в отдельных исследованиях среди пациентов, подвергшихся лучевой терапии, обнаружено увеличе-

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

² Агентство здравоохранения Англии, Чилтон, Великобритания

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

² Public Health of England, Chilton, United Kingdom

ние риска смертности от болезней органов дыхания [8–12]. В то же время, в объединенной когорте работников атомной промышленности стран Европы и США подобной связи не установлено [13].

Среди персонала первого в России атомного предприятия ПО «Маяк», подвергшегося в годы пуска и становления производства внутреннему альфа-облучению в высоких дозах от инкорпорированного плутония, зарегистрированы случаи развития пневмосклероза и повышенный риск рака легкого [14, 15]. Было обнаружено также нарушение функционального состояния органов дыхания работников, контактировавших с альфа-активными промышленными аэрозолями [16]. Однако заболеваемость хроническими болезнями органов дыхания оставалась практически неизученной.

Целью настоящего исследования являлась оценка риска заболеваемости хроническим бронхитом (ХБ) в когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на производство в период 1948–1958 гг., в зависимости от радиационных (общее внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение от инкорпорированного плутония) и нерадиационных факторов, включая курение.

Материал и методы

Численность когорты работников, впервые нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» (реакторный, радиохимический или плутониевый заводы) в период 1948–1958 гг., составила 12210 человек (в том числе 29 % женщин). Период наблюдения начинался с момента найма на предприятие и продолжался до 31 декабря 2005 г., либо до даты наибо-

лее раннего из следующих событий: диагностики ХБ; смерти; выезда из города, даты последней медицинской информации. Жизненный статус установлен для 93 % работников изучаемой когорты, среди которых на 31 декабря 2005 г. 60 % умерли и 33 % были живы. Около 54 % членов когорты выехали из Озерска до 31 декабря 2005 г.

Персонал реакторного производства (26 % когорты) подвергался только внешнему гамма-облучению, а работники радиохимического и плутониевого заводов (74 % когорты) могли подвергаться также внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония-239. Большинство членов когорты (86 %) в течение всей трудовой деятельности работали только на одном из основных заводов.

Индивидуальный контроль внешнего гамма-облучения персонала осуществлялся с момента пуска ПО «Маяк», в то время как мониторинг внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония-239 был начат в конце 1960-х гг. В настоящем исследовании использованы поглощенные дозы внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения в легких, рассчитанные на основе дозиметрической системы «Дозы-2005» [17].

Средняя суммарная поглощенная доза гамма-излучения ($\pm$ стандартное отклонение, СО) в легких за весь период наблюдения составила $0,7 \pm 0,9$ Гр (95 % процентиль 2,7 Гр) для мужчин и $0,5 \pm 0,7$ Гр (95 % процентиль 2,0 Гр) для женщин. У работников, контролировавшихся на внутреннее облучение (30 % когорты), средняя суммарная поглощенная доза альфа-излучения ($\pm$ СО) от инкорпорированного плутония в легких за весь период наблюдения была равна $0,2 \pm 0,9$ Гр (95 % процентиль 1,0 Гр) у муж-

Таблица 1

Характеристика изучаемой когорты работников ПО «Маяк»

	Мужчины		Женщины	
	Все работники	Верифицированные случаи ХБ	Все работники	Верифицированные случаи ХБ
Число работников в когорте (всего)	8658		3552	
Число работников в наборе данных (всего) ^a	8188	968	3316	207
Жизненный статус на момент окончания периода наблюдения				
Жив	2230	159	1614	90
Умер	5436	798	1536	115
Неизвестно	519	11	169	2
Возраст найма на ПО «Маяк», лет	$24,9 \pm 7,2$	$28,9 \pm 8,6$	$24,5 \pm 5,9$	$26,5 \pm 6,6$
Поглощенная доза внешнего гамма-облучения в легких, Гр	$0,7 \pm 0,9$	$1,1 \pm 1,0$	$0,5 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,7$
Продолжительность внешнего гамма-облучения, лет	$12,5 \pm 12,4$	$12,3 \pm 11,2$	$10,9 \pm 10,3$	$11,2 \pm 9,3$
Поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в легких, Гр ^b	$0,2 \pm 0,9$	$0,2 \pm 1,2$	$0,6 \pm 2,9$	$0,6 \pm 2,9$
Продолжительность внутреннего облучения ^b	$35,7 \pm 15,5$	$22,0 \pm 15,2$	$44,5 \pm 13,5$	$28,6 \pm 15,1$
Возраст на момент диагностики ХБ, лет		$47,7 \pm 14,6$		$51,8 \pm 15,7$

Примечание:

Представлены средние значения $\pm$ стандартное отклонение;

^a — из анализа исключены 706 членов когорты, из них: 557 работников — нет сведений о заболеваемости, 53 работника — ХБ диагностирован до начала работы на ПО «Маяк», 96 работников — верификация диагноза ХБ невозможна из-за неполной медицинской информации;

^b — среди контролировавшихся работников

чин и $0,6 \pm 2,9$ Гр (95 % процентиль 1,6 Гр) у женщин (табл. 1). Подробное описание изучаемой когорты представлено ранее [18, 19].

Информация о заболеваемости была собрана для 95 % из 12210 работников изучаемой когорты. Несмотря на то, что медицинское наблюдение персонала ПО «Маяк» осуществлялось по единой программе и включало регулярные медицинские осмотры и периодическое углубленное обследование в специализированном стационаре [20], в рамках настоящего исследования была выполнена ретроспективная верификация всех 2335 случаев ХБ (код 491 МКБ-9) [21], зарегистрированных в когорте. Необходимость подобной верификации связана с тем, что с течением времени неоднократно изменялась классификация и правила кодирования болезней органов дыхания по МКБ, а также критерии диагностики ХБ в медицинской практике [22]. В процессе ретроспективной верификации, проводившейся в соответствии с заранее установленными критериями, оценивалось наличие характерных для ХБ клинико-рентгенологических и функциональных изменений, а также их динамика [1, 23, 24].

В результате верификации диагноз ХБ был подтвержден у 1175 работников. В неподтвержденных при верификации случаях диагноз ХБ, как правило, был однократно зафиксирован в медицинской документации во время амбулаторного обращения на фоне простудного заболевания и не упоминался при дальнейшем наблюдении, либо в процессе обследования был изменен на диагноз другого заболевания. Из последующего анализа было исключено 149 случаев ХБ, среди которых у 56 работников заболевание диагностировано до найма на ПО «Маяк», у 96 человек верификация оказалась невозможной из-за недостаточной информации в медицинской документации.

Статус курения за весь период наблюдения был установлен для 92,1 % членов когорты. Среди этих работников 61,8 % мужчин и 3,3 % женщин являлись курильщиками; 17,8 % мужчин и 1,7 % женщин прекратили курение до окончания периода наблюдения; 20,4 % мужчин и 95,0 % женщин никогда не курили.

Сведения о трудовой деятельности до найма на ПО «Маяк» были известны для 94,8 % членов когорты. Из них около 35,0 % работников могли подвергаться воздействию промышленных аэрозолей на предприятиях горнодобывающей, металлургической и химической промышленности. Эти данные были получены путем интервьюирования работников на первом медосмотре при устройстве на ПО «Маяк», не подтверждены официальными источниками информации, поэтому не использовались в процессе дальнейшего анализа.

Относительный риск (ОР) и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) рассчитывались на основе регрессии Пуассона с помощью модуля AMFIT программы EPICURE [25]. Величина ОР оценивалась в следующих категориях поглощенных доз в легких: $<0,2$; $0,2-$; $0,5-$; $>1,0$ Гр — для внешнего гамма-облучения и $<0,025$; $0,025-$; $0,1-$; $\geq 0,5$ Гр — для внутреннего альфа-облучения.

В процессе основного анализа проводилась стратификация по нерадиационным факторам, которые могли оказать влияние на риск ХБ: пол, достигнутый возраст (<20 ; $20-$; $25-$; $30-...$ >70 лет), календарный период диагностики ХБ (1948—; 1951—; 1956—; ..., 2001—2005 гг.), завод (реакторный, радиохимический, плутониевый), статус курения (курит, прекратил курение, никогда не курил, неизвестно). При исследовании влияния ионизирующего излучения была выполнена дополнительная стратификация по видам облучения (внешнее гамма- или внутреннее альфа-облучение). Анализ внутреннего облучения ограничивался работниками, контролировавшимися на возможное поступление плутония в организм.

Основной анализ проводился для лаг-периодов 0, 5, 10 и 20 лет, при этом дозы облучения, полученные работниками по истечении лаг-периода, не учитывались. Если период наблюдения был меньше лаг-периода, то накопленные дозы принимались равными нулю. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о том, какой лаг-период целесообразно использовать для оценки радиационного риска ХБ, поэтому основное внимание уделялось результатам, полученным без лагирования (лаг-период 0 лет).

Был выполнен анализ чувствительности для оценки влияния стратификации по перечисленным выше нерадиационным факторам на величину радиационного риска. Рассматривалось также влияние стратификации по дозе альфа-облучения на риск, обусловленный гамма-облучением, и наоборот.

При исследовании зависимости использовались следующие диапазоны поглощенных в легких доз: $<0,2-$; $0,5-$; $0,75-$; $1,0-$; $1,5-$; $2,0-$; $3,0-$; >4 Гр — для внешнего гамма-облучения и $<0,025-$; $0,025-$; $0,05-$; $0,1-$; $0,25-$; $>0,5-$; $\geq 1,0$ Гр для внутреннего альфа-облучения.

Статистическая значимость показателей риска и качество подгонки моделей «доза—ответ» оценивались методами максимального правдоподобия. Вычислялся 95 % доверительный интервал (ДИ). Был принят уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В анализ заболеваемости были включены 1175 подтвержденных в процессе ретроспективной ве-

рификации случаев ХБ (из них 82,4 % мужчины). Подробные характеристики случаев ХБ приведены в табл. 1. Следует отметить, что 706 работников изучаемой когорты были исключены из анализа, т.к. у 557 из них отсутствовали сведения о заболеваемости.

При анализе риска заболеваемости ХБ в зависимости от нерадикационных факторов проводилась стратификация по полу, достигнутому возрасту, календарному периоду диагностики ХБ, статусу курения; полученные результаты представлены в табл. 2. В группах работников старше 45 лет наблюдалось статистически значимое повышение ОР с достигнутым возрастом, что соответствует динамике заболеваемости ХБ, наблюдаемой в общей популяции [5]. В возрастной категории 70 лет и старше величина ОР была максимальной и составила 7,84 (95 % ДИ 5,33–11,47) у мужчин и 5,76 (95 % ДИ 2,25–14,79) у женщин.

Обнаружено статистически значимое увеличение ОР заболеваемости ХБ у курящих мужчин, а также у курящих и прекративших курение женщин по отношению к никогда не курившим. У курящих женщин ОР был несколько больше 7,58 (95 % ДИ 4,86–11,40), чем у мужчин 6,02 (95 % ДИ 4,61–8,04). Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы [4, 26]. После введения поправки на курение у женщин ОР заболеваемости ХБ был статистически значимо выше по сравнению с мужчинами 1,31 (95 % ДИ 1,03–1,65) (табл. 2).

Повышенный риск заболеваемости ХБ (приблизительно в 1,3–1,4 раза) наблюдался у персонала радиохимического и плутониевого заводов по сравнению с работниками реакторного завода, однако статистически значимыми различия являлись только у мужчин. Обнаружено увеличение ОР с увеличением возраста найма на ПО «Маяк», наиболее отчетливо прослеживающееся у мужчин. Для работников, нанятых на ПО «Маяк» в возрасте 40 лет и старше, ОР заболеваемости ХБ составил 2,83 (95 % ДИ 1,60–5,18) у мужчин и 4,35 (95 % ДИ 1,18–15,39) у женщин. Связи между риском заболеваемости ХБ и продолжительностью работы на основных заводах ПО «Маяк» не выявлено (табл. 2).

В изучаемой когорте в период до 1960 г. риск заболеваемости ХБ у мужчин был почти в 5 раз, а у женщин — в 2 раза выше, чем в последующие годы (табл. 2). При сравнении случаев ХБ, диагностированных в эти временные интервалы, между ними обнаружены следующие статистически значимые различия: доля мужчин; средний возраст найма на ПО «Маяк» и диагностики ХБ; средняя продолжительность облучения и наблюдения в когорте; средняя суммарная поглощенная доза внешнего гамма-облучения легких; доля работников, контролировавшихся на внутреннее облучение, а также доля работников,

Таблица 2

Влияние нерадикационных факторов на заболеваемость работников изучаемой когорты хроническим бронхитом

	Мужчины		Женщины	
	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев
Пол	1	968	1,31 (1,03–1,65)	207
Достигнутый возраст, лет:				
<20	0,04 (0,01–0,11)	2	0,47 (0,02–2,54)	1
20–24	0,18 (0,12–0,25)	47	0,41 (0,16–1,01)	9
25–29	0,29 (0,22–0,39)	95	0,22 (0,08–0,52)	8
30–34	0,4 (0,29–0,53)	81	0,39 (0,18–0,83)	13
35–39	0,68 (0,52–0,90)	93	0,91 (0,49–1,73)	22
40–44	1	111	1	20
45–49	1,32 (1,01–1,73)	108	1,62 (0,89–2,99)	26
50–54	1,92 (1,45–2,53)	108	2,48 (1,30–4,80)	27
55–59	2,99 (2,22–4,03)	107	1,47 (0,63–3,36)	12
60–64	3,46 (2,47–4,83)	80	2,47 (1,04–5,83)	18
65–69	5,18 (3,60–7,43)	67	2,88 (1,12–7,33)	18
≥70	7,84 (5,33–11,47)	69	5,76 (2,25–14,79)	33
Статус курения:				
никогда не курившие	1	54	1	164
прекратившие курение	1,30 (0,95–1,81)	119	3,44 (1,80–5,98)	12
курящие	6,02 (4,61–8,04)	789	7,58 (4,86–11,40)	28
неизвестно	1,61 (0,55–3,73)	6	0,41 (0,10–1,09)	3
Завод:				
реакторный	1	238	1	33
радиохимический	1,44 (1,23–1,69)	449	1,43 (0,97–2,16)	100
плутониевый	1,34 (1,13–1,60)	281	1,39 (0,92–2,14)	74
Возраст найма на ПО «Маяк», лет:				
<20	1	105	1	23
20–24	1,34 (1,04–1,75)	316	1,99 (1,18–3,50)	92
25–29	1,6 (1,17–2,19)	202	1,76 (0,92–3,47)	40
30–34	1,61 (1,10–2,38)	108	3,31 (1,48–7,45)	27
35–39	1,92 (1,19–3,19)	106	1,96 (0,65–5,80)	12
≥40	2,83 (1,60–5,18)	131	4,35 (1,18–15,39)	13
Продолжительность работы на основных заводах ПО «Маяк», лет				
<1	0,65 (0,39–1,01)	20	0,79 (0,27–1,91)	5
1–4	0,98 (0,81–1,19)	289	1,23 (0,81–1,89)	58
5–9	1	216	1	45
10–19	0,87 (0,69–1,10)	170	0,94 (0,60–1,46)	49
20–19	1,04 (0,80–1,37)	147	0,9 (0,55–1,48)	38
≥30	1,04 (0,77–1,41)	126	0,6 (0,28–1,24)	12
Календарный период диагностики ХБ, гг.				
≤1960	4,75 (4,00–5,65)	404	2,05 (1,23–3,35)	46
1961–2005	1	564	1	161

Примечание:

ОР оценен после стратификации по полу, достигнутому возрасту, календарному периоду диагностики ХБ, статусу курения

предположительно имевших контакт с вредными производственными факторами до ПО «Маяк»; доля курильщиков; доля случаев ХБ, диагностированных в течение первого года работы на предприятии (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика случаев хронического бронхита, диагностированных до и после 1960 г. у работников изучаемой когорты

	Календарный период диагностики	
	1948–1960 гг.	1961–2005 гг.
Число случаев	450	725
Число (%) мужчин	404 (89,8 %) ^b	564 (77,8 %)
Возраст найма на ПО «Маяк», л	31,9±9,4 ^b	26,4±6,9
Суммарная поглощенная в легких доза внешнего гамма-излучения, Гр ^a	0,7±0,8 ^b	1,0±1,0
Продолжительность внешнего облучения, лет ^a	4,1±2,5 ^b	17,0±11,1
Число (%) случаев, контролировавшихся на внутреннее облучение	206 (45,8 %) ^b	508 (70,1 %)
Суммарная поглощенная в легких доза внутреннего альфа-облучения, Гр ^a	0,2±2,1	0,4±1,5
Продолжительность внутреннего облучения, лет ^a	5,7±3,1 ^b	30,4±12,5
Завод		
Реакторный	100 (22,2 %)	171 (23,6 %)
Радиохимический	222 (49,3 %)	327 (45,1 %)
Плутониевый	128 (28,5 %)	227 (31,3 %)
Число (%) работников, предположительно подвергавшихся воздействию вредных производственных факторов до найма на ПО «Маяк»	243 (54,0 %) ^b	343 (47,3 %)
Продолжительность наблюдения, лет	4,4±3,0 ^b	29,6±12,2
Число (%) мигрантов	128 (28,4 %) ^b	26 (3,6 %)
Число (%) курильщиков	372 (82,7 %) ^b	445 (61,4 %)
Возраст на момент диагностики ХБ, л	36,3±9,9 ^b	55,9±12,3
Число (%) случаев ХБ, диагностированных в течение первого года работы на ПО «Маяк»	80 (19,6 %) ^b	0

Примечание:

Представлены средние значения±стандартное отклонение;

^a — среди контролировавшихся работников;^b — статистически значимые различия ($p < 0,05$)

К сожалению, в рамках настоящего исследования причины столь резких различий в заболеваемости ХБ в различные календарные периоды могли быть оценены лишь предположительно. Ранняя диагностика ХБ сложна и требует, как правило, динамического наблюдения за пациентом. Повышение заболеваемости ХБ, зарегистрированное до 1960 г., отчасти могло быть связано с выявлением в процессе медицинских осмотров, проводившихся в первые годы работы ПО «Маяк» ежеквартально, случаев, сформировавшихся ранее до найма на предприятие. В пользу этого предположения свидетельствуют следующие факты: в период до 1960 г. 19,6 % случаев ХБ диагностировано в течение первого года работы на ПО «Маяк», возраст заболевших работников старше, а период от начала работы до момента диагностики ХБ короче, чем в последующие календарные периоды (табл. 3).

Среди работников, у которых ХБ выявлен до 1960 г., была больше доля курильщиков и их возраст, а также доля лиц, предположительно трудившихся во вредных производственных условиях до найма на ПО «Маяк» (табл. 3). К сожалению, на момент проведения исследования не представлялось возможным учесть влияние интенсивности и длительности курения, а также предшествующей работы во вредных условиях. Однако нельзя исключить определенный вклад этих факторов в повышение заболеваемости ХБ, зарегистрированное в изучаемой когорте в период до 1960 г.

Известно, что в первые годы деятельности ПО «Маяк» (1948–1953 гг.) на плутониевом и радиохимическом производствах отмечалась высокая концентрация аэрозолей, содержащих помимо плутония ряд химических соединений (оксиды азота, серный ангидрид и др.) [27, 28]. Интенсивное воздействие агрессивных промышленных аэрозолей на персонал, трудившийся в это время, могло способствовать клинической манифестации ХБ в течение короткого периода медицинского наблюдения (около 4 лет от момента найма на предприятие) и являться еще одной причиной повышенной заболеваемости ХБ работников ПО «Маяк» в период до 1960 г. Следует отметить, что в настоящем исследовании изучено влияние альфа-облучения от ингалированного плутония на основе индивидуальных дозовых оценок, но воздействие других химических компонентов промышленных аэрозолей не могло быть оценено аналогичным образом.

Учитывая изложенные выше обстоятельства, анализ влияния ионизирующего излучения на риск заболеваемости ХБ у работников ПО «Маяк» был выполнен лишь для случаев заболевания, диагностированных после 1960 г.

В табл. 4 представлены результаты исследования риска заболеваемости ХБ в зависимости от суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения в легких. Основной анализ со стратификацией по полу, достигнутому возрасту, календарному периоду

диагностики ХБ, заводу, курению (далее «нерадиационные факторы») и дозе внутреннего облучения, не выявил статистически значимых различий в величине ОР в дозовых категориях $\geq 0,20$ Гр по отношению к референсному уровню $< 0,20$ Гр. Однако ИОР/Гр, вычисленный на основе линейной модели, являлся статистически значимым и был равен 0,14 (95 % ДИ 0,01–0,32) (рис. 1). При анализе для работников отдельных заводов и представителей разного пола, возраста, с различным статусом курения связи между дозой внешнего гамма-облучения и риском заболеваемости ХБ не было обнаружено. Статистически значимых изменений в величине ИОР/Гр для внешнего гамма-облучения в зависимости от достигнутого возраста не установлено.

Таблица 4

Риск заболеваемости хроническим бронхитом в когорте работников ПО «Маяк» в зависимости от поглощенной дозы внешнего гамма-облучения в легких

	<0,2 Гр		0,2–0,5 Гр		>0,5–1,0 Гр		>1,0 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	
Основной анализ ^a , лаг 0 лет	1	186	0,79 (0,60–0,02)	130	1,05 (0,80–1,37)	158	1,18 (0,89–1,56)	247	0,14 (0,01–0,32)
<i>Основной анализ, лаг-период^{a, b}</i>									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	197	0,79 (0,61–1,03)	131	1,15 (0,88–1,50)	164	1,09 (0,82–1,43)	229	0,13 (0,002–0,30)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	222	0,84 (0,65–1,08)	131	1,17 (0,90–1,53)	150	1,15 (0,88–1,51)	218	0,14 (0,01–0,33)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	269	0,93 (0,71–1,21)	125	1,26 (0,95, 1,67)	132	1,25 (0,94–1,67)	195	0,17 (0,02–0,38)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	327	1,04 (0,79–1,38)	111	1,43 (1,06–1,91)	114	1,36 (1,01–1,84)	169	0,20 (0,03–0,45)
<i>Основной анализ без поправки на следующие факторы:</i>									
Курение	1	186	0,86 (0,67–1,11)	130	1,13 (0,87–1,46)	158	1,21 (0,93–1,57)	247	0,18 (0,05–0,37)
Внутреннее альфа-облучение ^c	1	186	0,97 (0,75–1,24)	130	1,24 (0,97–1,59)	158	1,52 (1,18–1,96)	247	0,30 (0,13–0,52)
Внутреннее альфа-облучение ^c и курение	1	186	1,01 (0,79–1,28)	130	1,30 (1,02–1,66)	158	1,43 (1,12–1,83)	247	0,26 (0,11–0,46)
Внутреннее альфа-облучение ^c , курение и завод	1	186	0,86 (0,69–1,08)	130	1,08 (0,87–1,34)	158	1,18 (0,97–1,44)	247	0,15 (0,05–0,27)
<i>Анализ (лаг 0 лет), ограниченный работниками:</i>									
Реакторный завод	1	38	0,76 (0,48–1,23)	50	1,03 (0,63–1,71)	59	0,95 (0,51–1,75)	24	0,19 (–0,16–0,86)
Радиохимический завод	1	19	0,73 (0,41–1,32)	40	1,18 (0,71–2,07)	71	1,19 (0,73–2,05)	197	0,13 (–0,02–0,37)
Плутониевый завод	1	129	0,87 (0,57–1,28)	40	0,71 (0,42–1,17)	28	1,61 (0,96–2,62)	26	0,15 (–0,10–0,55)
Мужчины, лаг 0 лет	1	130	0,72 (0,53–0,98)	94	0,99 (0,73–1,35)	127	1,16 (0,85–1,58)	210	0,16 (0,02–0,37)
Женщины, лаг 0 лет	1	56	0,97 (0,60–1,57)	36	1,19 (0,67–2,10)	31	1,14 (0,61–2,12)	37	0,03 (na ^d –0,54)
<i>Достигнутый возраст, лаг 0 лет:</i>									
< 40 лет	1	33	0,65 (0,32–1,29)	14	0,75 (0,36–1,51)	13	0,88 (0,42–1,81)	20	–0,02 (na–0,44)
40–49 лет	1	41	0,70 (0,39–1,22)	24	1,06 (0,60–1,84)	34	1,06 (0,59–1,89)	48	0,23 (–0,04–0,75)
50–59 лет	1	59	0,90 (0,56–1,45)	36	0,94 (0,57–1,57)	38	1,62 (0,99–2,68)	79	0,23 (–0,02–0,68)
≥ 60 лет	1	32	0,91 (0,51–1,63)	32	1,68 (0,97–2,97)	55	1,21 (0,68–2,21)	62	0,15 (–0,08–0,61)
<i>Курение:</i>									
Никогда не курил	1	59	1,02 (0,64–1,61)	40	1,43 (0,83–2,43)	33	1,25 (0,69–2,25)	36	0,003 (na ^d –0,51)
Прекратил курение	1	22	0,41 (0,17–0,91)	13	0,71 (0,33–1,51)	22	1,02 (0,50–2,11)	51	0,38 (–0,01–1,32)
Курит	1	103	0,78 (0,55–1,11)	77	0,99 (0,70–1,40)	103	1,14 (0,80–1,63)	160	0,13 (–0,02–0,34)
Неизвестно	1	2	—	0	—	0	—	0	—

Примечание: ^a — основной анализ выполнен со стратификацией по полу, достигнутому возрасту, календарному периоду диагностики ХБ, заводу, статусу курения, поглощенной в легких дозе внутреннего альфа-излучения;

^b — при лагировании на х лет человеко-годы за первые х лет после начала работы отнесены к категории “нулевой дозы”;

^c — поглощенная в легких доза внутреннего альфа-излучения;

^d — невозможно вычислить границу доверительного интервала

между внешним гамма-облучением и риском заболеваемости ХБ. Наблюдалось повышение ИОР/Гр внешнего гамма-облучения с увеличением лаг-периода (табл. 4).

В табл. 5 представлены результаты анализа риска ХБ в зависимости от поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в легких. В процессе основного анализа, выполненного со стратификацией по нерадикационным факторам и поглощенной дозе внешнего гамма-облучения в легких обнаружено статистически значимое увеличение ОР заболеваемости ХБ, обусловленное внутренним альфа-облучением от инкорпорированного плутония, в дозовых категориях 0,1–; <0,5 Гр и ≥ 0,5 Гр по сравнению с референс-

ным уровнем <0,025 Гр. Величина ОР заболеваемости ХБ в указанных выше дозовых категориях была равна соответственно 1,46 (95 % ДИ 1,08–1,95) и 2,51 (95 % ДИ 1,64–3,78).

Использование различных лаг-периодов, удаление из стратификации поправок на курение, внешнее облучение и завод не влияло существенным образом результаты категориального анализа риска, обусловленного внутренним альфа-облучением. Только для лаг-периода 20 лет отмечено повышение ОР приблизительно в 2 раза в самой высокой дозовой категории (> 0,5 Гр) (табл. 5).

У работников плутониевого завода статистически значимое увеличение ОР заболеваемости ХБ на-

Таблица 5

Риск заболеваемости хроническим бронхитом в когорте работников ПО «Маяк» в зависимости от поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в легких

	<0,025 Гр		0,025–0,1 Гр		> 0,1–0,5 Гр		> 0,5 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев	
Основной анализ ^a , лаг 0 лет	1	226	1,01 (0,79–1,29)	141	1,46 (1,08–1,95)	90	2,51 (1,64–3,78)	51	1,11 (0,43–2,20)
<i>Основной анализ, лаг-период^{a, b}</i>									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	253	0,93 (0,72–1,18)	124	1,51 (1,12–2,02)	85	2,69 (1,72–4,15)	46	1,30 (0,51–2,57)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	281	0,99 (0,77–1,26)	119	1,55 (1,12–2,11)	69	2,70 (1,66–4,29)	39	1,60 (0,64–3,13)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	327	0,89 (0,68–1,16)	93	1,65 (1,16–2,31)	60	2,71 (1,55–4,60)	28	2,10 (0,87–4,04)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	360	1,07 (0,80–1,41)	85	1,60 (1,04–2,41)	39	5,10 (2,70–9,36)	24	3,46 (1,47–6,63)
<i>Основной анализ без поправки на следующие факторы:</i>									
Курение	1	226	0,92 (0,73–1,16)	141	1,38 (1,04–1,81)	90	2,59 (1,73–3,82)	51	0,97 (0,37–1,93)
Внешнее гамма-облучение ^c	1	226	1,01 (0,81–1,26)	141	1,53 (1,16–1,98)	90	2,31 (1,60–3,27)	51	0,39 (0,13–0,79)
Внешнее гамма-облучение ^c и курение	1	226	0,94 (0,76–1,17)	141	1,36 (1,04–1,76)	90	2,33 (1,63–3,27)	51	0,40 (0,14–0,80)
Внешнее гамма-облучение ^c , курение и завод	1	226	0,93 (0,75–1,16)	141	1,29 (1,01–1,65)	90	2,27 (1,64–3,08)	51	0,40 (0,17–0,73)
<i>Анализ (лаг 0 лет), ограниченный работниками:</i>									
Радиохимический завод	1	160	0,88 (0,66–1,18)	81	1,51 (1,03–2,17)	46	1,24 (0,35–3,28)	5	1,36 (0,23–3,53)
Плутониевый завод	1	37	1,33 (0,81–2,18)	53	1,56 (0,93–2,61)	43	3,24 (1,90–5,57)	46	1,01 (0,27–2,39)
Мужчины, лаг 0 лет	1	181	0,95 (0,72–1,25)	103	1,41 (1,02–1,94)	75	2,19 (1,34–3,51)	35	1,02 (0,34–2,16)
Женщины, лаг 0 лет	1	45	1,30 (0,77–2,19)	38	1,77 (0,84–3,64)	15	4,09 (1,67–9,94)	16	1,74 (na ¹ –7,61)
<i>Достигнутый возраст, лаг 0 лет:</i>									
< 40 лет	1	30	1,84 (0,95–3,49)	17	2,43 (0,94–5,68)	8	4,07 (1,37–10,46)	6	2,66 (na–9,31)
40–49 лет	1	41	1,26 (0,73–2,15)	28	2,77 (1,51–5,04)	23	2,17 (0,93–4,79)	11	0,42 (na–2,10)
50–59 лет	1	68	0,69 (0,44–1,07)	35	0,79 (0,44–1,36)	20	2,64 (1,27–5,16)	15	1,18 (0,29–2,93)
≥ 60 лет	1	54	1,09 (0,69–1,72)	40	1,92 (1,13–3,23)	30	2,59 (0,95–6,70)	10	2,12 (na–6,66)
<i>Курение:</i>									
Никогда не курил	1	44	1,14 (0,70–1,88)	36	1,53 (0,79–2,93)	19	3,31 (1,44–7,50)	16	1,39 (na–5,26)
Прекратил курение	1	42	0,67 (0,35–1,24)	22	1,17 (0,55–2,40)	17	2,17 (0,54–7,10)	6	1,47 (na–5,91)
Курит	1	140	1,08 (0,79–1,47)	82	1,52 (1,05–2,19)	54	2,31 (1,33–3,89)	29	0,99 (0,30–2,28)
Неизвестно	1	0	—	1	—	0	—	0	—

Примечание:

^a — основной анализ выполнен со стратификацией по полу, достигнутому возрасту, календарному периоду диагностики ХБ, заводу, статусу курения, поглощенной дозе внешнего гамма-облучения в легких;

^b — при лагировании на х лет человеко-годы за первые х лет после начала работы отнесены к категории “нулевой дозы”;

^c — поглощенная доза внешнего гамма-облучения в легких;

^d — невозможно вычислить границу доверительного интервала

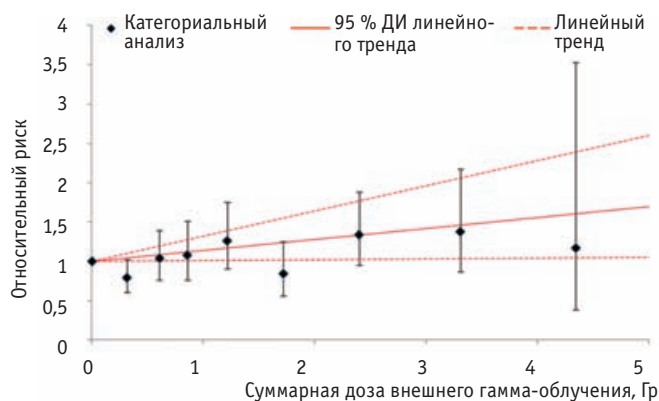


Рис. 1. Риск заболеваемости хроническим бронхитом в зависимости от суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения в легких. ИОР/Гр = 0,06 (95 % ДИ 0,03–0,18), период лагирования 0 лет

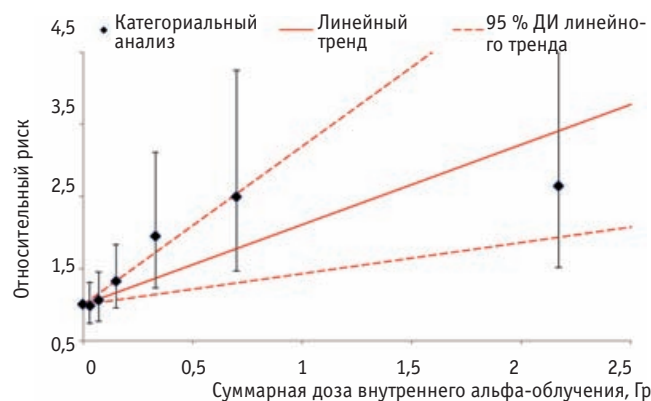


Рис. 2. Риск заболеваемости хроническим бронхитом в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в легких. ИОР/Гр = 1,11 (95 % ДИ 0,43–2,20), период лагирования 0 лет

блюдалось только при дозе внутреннего облучения $> 0,5$ Гр, а среди персонала радиохимического завода — в дозовом диапазоне $> 0,1–0,5$ Гр. К дозовой категории $> 0,5$ Гр на радиохимическом заводе относились лишь 5 случаев ХБ, и величина ОР не являлась статистически значимой (табл. 5).

У мужчин статистически значимое повышение ОР заболеваемости ХБ обнаружено при поглощенной в легких дозе внутреннего альфа-излучения $> 0,1$ Гр; у женщин — лишь в самой высокой дозовой категории $> 0,5$ Гр. Величина ОР, обусловленного внутренним альфа-облучением, варьировала в различных возрастных группах и была наибольшей в дозовом диапазоне $> 0,5$ Гр для работников моложе 40 лет. У курящих ОР заболеваемости ХБ статистически значимо повышался при дозе внутреннего облучения $> 0,1$ Гр, но максимальные оценки ОР были получены в дозовом диапазоне $> 0,5$ Гр для некурящих работников (табл. 5).

В табл. 5 представлены оценки ИОР/Гр для внутреннего альфа-облучения, вычисленные на основе линейной модели дозовой зависимости. Следует отметить, что все оценки ИОР/Гр для внутреннего облучения, полученные в результате основного анализа, в том числе с использованием различных лаг-периодов, а также анализа чувствительности (исключение из стратификации поправок на внешнее облучение, курение, завод) являлись статистически значимыми. Величина ИОР/Гр, рассчитанная для нулевого лаг-периода, составила 1,11 (95 % ДИ 0,43–2,20)/Гр (рис. 2). Обнаружено повышение ИОР/Гр внутреннего альфа-облучения с увеличением лаг-периода. Наибольшее влияние на величину ИОР/Гр от внутреннего альфа-облучения оказывало удаление из стратификации поправок на курение и дозу внешнего гамма-облучения (табл. 5).

При анализе зависимости «доза—ответ» статистически значимое увеличение ИОР/Гр, связанное с внутренним альфа-облучением, выявлено у персонала плутониевого и радиохимического заводов, у мужчин, а также у курящих работников. Следует отметить, что число случаев ХБ в отдельных анализируемых группах было невелико, что могло привести к некоторой вариативности полученных результатов. Отчетливой зависимости «доза—ответ» от внутреннего облучения в различных возрастных категориях не получено.

Известна способность различных аэрополлютантов вызывать воспалительный процесс, обусловленный механическим и химическим раздражением слизистой оболочки бронхов, приводящий к формированию ХБ [1]. Однако, как было указано выше, в рамках настоящего исследования не учитывались физико-химические свойства промышленных аэрозолей, воздействию которых подвергались работники изучаемой когорты, и их концентрация в зоне рабочих помещений. Подобный анализ мог бы способствовать уточнению риска заболеваемости ХБ у работников ПО «Маяк», связанного с профессиональным облучением.

Корректное сравнение полученных оценок радиационного риска ХБ с результатами других исследований затруднительно, т.к. данные, касающиеся влияния хронического профессионального облучения на заболеваемость болезнями органов дыхания, ограничены и подходы к анализу различны. В других когортах работников, подвергшихся профессиональному облучению, изучалась смертность от всего класса болезней органов дыхания [29–32], или группы заболеваний, связанных и не связанных с курением [33], либо от острых и хронических заболеваний [34–36].

В когорте переживших атомную бомбардировку в Японии (когорты LSS) продемонстрировано статистически значимое повышение риска смертности от болезней органов дыхания на 22 %/Гр, обусловленное острым внешним гамма-нейтронным облучением [9]. Эта величина согласуется с диапазоном 95 % ДИ для оценки ИОР/Гр хронического внешнего гамма-облучения, полученной в рамках настоящего исследования.

В когорте LSS у мужчин ИОР/Гр составил 0,16 (ДИ 95 % 0,02–0,31), что совпадает с аналогичной оценкой для работников ПО «Маяк». Однако у женщин в когорте LSS ИОР/Гр был выше, по сравнению с мужчинами, в то время как среди женщин-работников ПО «Маяк» не было обнаружено статистически значимой связи между внешним гамма-облучением и заболеваемостью ХБ. Следует отметить, что 63 % смертей от болезней органов дыхания в когорте LSS были обусловлены пневмонией и гриппом.

Учитывая широкую распространенность и важную социальную значимость болезней органов дыхания, планируется продолжение исследований, направленных на оценку вклада профессионального облучения, и их развитие на основе единого подхода.

Заключение

В результате ретроспективного исследования, выполненного в когорте работников ПО «Маяк», нанятых на предприятие в период 1948–1958 гг., обнаружено повышение риска заболеваемости ХБ, обусловленное профессиональным облучением. Величина ИОР, рассчитанная на основе линейной модели, составила 1,11 (0,43–2,20)/Гр поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в легких. При категорийном анализе, выполненном с поправкой на нерадиационные факторы и гамма-облучение, установлено статистически значимое увеличение ОР при суммарной поглощенной дозе внутреннего альфа-облучения в легких более 0,1 Гр. Влияние внешнего гамма-облучения было менее отчетливым: ИОР был равен 0,14 (0,01–0,32)/Гр поглощенной дозы гамма-излучения в легких, но при категорийном анализе статистически значимого увеличения ОР не установлено.

У работников ПО «Маяк», как и в общей популяции, риск заболеваемости ХБ повышался с увеличением достигнутого возраста, а также у курящих и прекративших курение работников по сравнению с некурящими. Риск заболеваемости ХБ, обусловленный курением, был выше у женщин по сравнению с мужчинами.

Полученные оценки радиационного риска заболеваемости ХБ требуют уточнения в дальнейшем исследовании с расширенным периодом наблюдения

и учетом количественных характеристик курения, а также физико-химических свойств промышленных аэрозолей, воздействовавших на работников, и применением методов многофакторного анализа. Более тщательного объяснения требует факт повышенной заболеваемости ХБ у работников ПО «Маяк» в период до 1960 г.

Благодарность

Настоящее исследование выполнено в рамках программы Евроатома по ядерному делению и радиационной защите при поддержке Европейской Комиссии (Контракт № 249675 «Эпидемиологические исследования облученных популяций на Южном Урале»), а также при поддержке Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации (ГД № 11.306.132 от 4 июня 2013 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Респираторная медицина: Руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Mannino D.M., Buist S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. // *Lancet*, 2007, **370**, P. 765–773.
3. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. // *BMC Med.*, 2011, **9**, No. 7.
4. Forey B.A., Thornton A.J., Lee P.N. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. // *BMC Pulm Med.*, 2011, **11**, No. 36.
5. Raheerison C., Girodet P.O. Epidemiology of COPD. // *Eur. Respir. Rev.*, 2009, No. 18, P. 213–227.
6. Rushon L. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease. // *Rev. Environ. Health.*, 2007, **22**, No. 3, P. 195–212.
7. Tudor R.M., Janciauskiene S.M., Petrache I. Lung disease associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. // *Proc. Amer. Thorac. Soc.*, 2010, **7**, No. 6, P. 381–386.
8. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. // *Rad. Res.*, 2003, **160**, P. 381–407.
9. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. // *Radiat. Res.* 2012, **177**, No. 3, P. 229–243.
10. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes. — United Nations, New York, 2008.
11. Darby S.C., Doll R., Gill S.K., Smith P.G. Long term mortality after a single treatment course with X-rays in

- patients treated for ankylosing spondylitis. // *Brit. J. Cancer*, 1987, **55**, No. 2, P. 179–190.
12. *Lewis C.A., Smith P.G., Stratton I.M. et al.* Estimated radiation doses to different organs among patients treated for ankylosing spondylitis with a single course of X rays. // *Brit. J. Radiol.*, 1988, **61**, No. 723, P. 212–220.
 13. *Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al.* Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers. // *Int. J. Epidemiol.*, 2007, **36**, P. 1126–1135.
 14. *Волкова Л.Г.* Пневмосклероз как исход лучевой болезни, вызванной интоксикацией плутония. // *Бюлл. радиац. медицины*, 1961, № 2, С. 82–91.
 15. *Gilbert E.S., Sokolnikov M.E., Preston D.L. et al.* Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort. // *Radiat. Res.*, 2013, **179**, No. 3, P. 332–342.
 16. *Беляева З.Д., Осовец С.В., Скотт Б.Р. и соавт.* Функциональное состояние органов дыхания у работников атомного предприятия ПО «МАЯК» // *Мед. труда и пром. экология*, 2012, № 8, С. 23–28.
 17. *Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C. et al.* Mayak worker dosimetry study: an overview. // *Health Phys.*, 2007, **93**, No. 3, P. 190–206.
 18. *Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al.* Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. // *Rad. Res.*, 2010, **174**, No. 2, P. 155–168.
 19. *Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al.* Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. // *Rad. Res.*, 2010, **174**, No. 6, P. 851–864.
 20. *Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al.* The «Clinic» medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. // *Health Phys.*, 2008, **94**, No. 5, P. 449–458.
 21. Руководство по Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Пересмотр 1975. — Женева: ВОЗ, 1980, 752 с.
 22. *Синопальников А.И., Воробьев А.В.* Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы. // *Пульмонология*, 2007, № 6, С. 78–86.
 23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. — Updated 2009. Available from: www.goldcopd.com
 24. *Celli B.R., MacNee W.* ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. // *Eur. Respir. J.*, 2004, No. 23, P. 932–946.
 25. *Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M.* *Epicure Users Guide*. Hirosoft. — Seattle, WA., 1993.
 26. *Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. et al.* Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a longitudinal population study. // *Eur. Respir. J.*, 1997, No. 10, P. 822–827.
 27. *Tretyakov F.D.* Characteristics of radiation environment at Mayak PA plutonium production plant in different periods of operation. // In: “Radioactive sources and radiation effects on the Mayak PA workers and population living in the area of nuclear facility influence”. *Kisselyov M.F., Romanov S.A.* ed. Part 1, Ozyorsk, 2009, P. 4–45.
 28. *Tretyakov F.D., Romanov S.A.* Characteristics of radiation situation on Mayak PA first radiochemical plant. // In: “Radioactive sources and radiation effects on the Mayak PA workers and population living in the area of nuclear facility influence”. *Kisselyov M.F., Romanov S.A.* eds. Part 2, Ozyorsk, 2010, P. 7–28.
 29. *Ashmore J. P., Krewski D., Zielinski J. M. et al.* First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. // *Amer. J. Epidemiol.*, 1998, **148**, P. 564–574.
 30. *Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al.* Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. // *Radiat. Res.*, 2004, No. 162, P. 517–526.
 31. *Ivanov V.K., Maksioutov M.A., Chekin S.Yu. et al.* Radiation-epidemiological analysis of incidence of non-cancer diseases among the Chernobyl liquidators. // *Health Phys.*, 2000, **78**, No. 5, P. 495–501.
 32. *McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al.* The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. // *Int. J. Epidemiol.*, 2008, No. 37, P. 506–518.
 33. *Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al.* Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. // *Brit. J. Cancer*, 2009, **100**, No. 1, P. 206–212.
 34. *McGeoghegan D., Binks K.* The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–1995. // *J. Radiol. Prot.*, 2000, No. 20, P. 111–137.
 35. *McGeoghegan D., Binks K.* The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955–1995. // *J. Radiol. Prot.*, 2001, No. 21, P. 221–250.
 36. *McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al.* The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. // *Int. J. Epidemiol.*, 2008, No. 37, P. 506–518.

Поступила: 23.06.2014

Принята к публикации: 28.10.2014

А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, С.М. Думанский, Л.Н. Белых
ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ
РАДИАЦИОННО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

A.P. Biryukov, E.V. Vasil'ev, S.M. Dumansky, L.N. Belyikh
Information-Analytical Support for Radiation-Epidemiological Research
Activities

РЕФЕРАТ

Цель: создание прототипа Центра хранения и обработки данных (ЦХОД), обеспечивающего информационно-аналитическую поддержку проведения радиационно-эпидемиологических исследований (РЭИ).

Результаты: сформулированы концептуальные принципы формирования, функционирования и развития ЦХОД РЭИ. Определено, что наиболее приемлемой структурой для информационно-аналитической базы данных, лежащей в основе ЦХОД РЭИ, является гибридная модель данных, организационно состоящая из двух моделей — EAV (Entity Attribute-Value (сущность—атрибут—значение) и классической реляционной модели. Разработан универсальный Web-интерфейс пользователя с удаленным доступом для ввода, обработки и анализа разнородной биомедицинской информации в ЦХОД РЭИ. Проведена интеграция имеющихся радиационно-эпидемиологических данных в ЦХОД РЭИ. Предоставлена возможность исследователям, не владеющим навыками программирования, использовать в своей работе интеллектуальные технологии (Business Intelligence), такие как многомерный анализ данных (OLAP) и Data Mining, которые позволяют из имеющейся радиационно-эпидемиологической информации получать новые данные и делать временные прогнозы развития эпидемиологических процессов. Показана на примере разработанного OLAP-куба методология по исследованию коморбидности основных болезней, связанных с ионизирующим излучением.

Выводы: создаваемый прототип ЦХОД РЭИ может быть рекомендован не только для научно-исследовательских институтов, связанных с РЭИ, но и другим организациям, практикующим в своей работе большие массивы биомедицинской информации.

Ключевые слова: бизнес-интеллектуальные технологии, многомерный анализ данных, радиационно-эпидемиологические исследования, центр хранения и обработки данных

ABSTRACT

Purpose: To create the center of storage and data processing (CSDP) for providing information-analytical support of radiation-epidemiological research activities in FSBE Burnasyan FMBC of the FMBA of Russia

Results: It is formulated conceptual principles of forming, functioning and developing CSDP. It is defined that the most appropriate structure of the information-analytical database for CSDP is hybrid model consisting two models — EAV (Entity—Attribute—Value) and classical relationship model. Universal user-interface with remote access was developed for biomedical data entering, processing and analyzing. Radiation-epidemiological available data was integrated into CSDP. This gives an opportunity for researchers who do not know programming skills to use in their work the Business Intelligence (BI) such as On-line Analytic Processing (OLAP) and Data Mining which allow from available information to receive new data and make timely forecasts of development radiation-epidemiological processes. The use of disclosed methodology is shown on the example of OLAP-cube for studying co morbidity of main diseases associated with ionizing radiation

Conclusion: Created prototype CSDP can be recommended not only for research institutes associated with radiation-epidemiology, but also other organizations practicing in their work with large arrays of biomedical information.

Key words: business intelligence, OLAP, EAV, radiation-epidemiological research activities, Center of storage and data processing, Data warehouse

Введение

Одной из основных проблем обработки первичного материала при проведении радиационно-эпидемиологических исследований является объединение данных из разрозненных источников информации [1–4]. Поэтому полноценная аналитическая система должна иметь единое информационное хранилище, объединяющее информацию из множества используемых источников [5]. Задачи получения, преобразования и загрузки данных в единое информационное хранилище успешно решаются с помощью создания Центра Хранения и Обработки Данных (ЦХОД) [6,

7]. ЦХОД, разработанный в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России [8] для информационно-аналитического обеспечения проведения радиационно-эпидемиологических исследований (РЭИ), ориентирован на решение следующих функциональных задач:

- Оценка состояния здоровья контролируемого контингента, подвергающегося воздействию ионизирующего излучения, в том числе и малых доз.
- Выявление влияния радиационного фактора, прежде всего малых доз ионизирующего излучения, на популяционном уровне.

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: s.dumansky.m@gmail.com

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: s.dumansky.m@gmail.com

- Выявление закономерностей и радиационно-эпидемиологических особенностей появления и развития отдельных заболеваний при определенных условиях, изучение детерминированных эффектов.
- Оценка канцерогенного риска с помощью математических моделей.
- Определение «групп риска» и тенденций к их изменению.
- Выявление динамики радиационно-обусловленной заболеваемости и смертности во времени.
- Выявление причин и факторов, определяющих характер изменения радиационно-эпидемиологической ситуации.
- Оценка и прогноз состояния здоровья населения, подвергшегося радиационному воздействию.
- Оценка и прогноз состояния здоровья работников атомных предприятий, подвергающихся воздействию хронического облучения. Прогнозирование стохастических эффектов.
- Оценка эффективности профилактических мер (предположительная и реальная) при организации здравоохранения населения, подвергшегося радиационному воздействию.

- Информационно-статистическая поддержка плана мероприятий, направленных на снижение или ликвидацию отдельных радиационно-обусловленных заболеваний, с учетом особенностей патогенеза конкретного заболевания в конкретных условиях.

Исходя из необходимости решения поставленных функциональных задач, можно выделить следующие концептуальные принципы формирования и функционирования ЦХОД РЭИ как информационно-аналитической системы: модульность, стандартизированность, универсальность, масштабируемость. Под модульностью понимается то, что исследователям предоставляется в помощь использовать для решения задач такие универсальные модули, как службы SQL Server (Database engine, Integration Services, Analysis Services, Reporting Services), MS Share point, Web технологии (рис. 1).

Стандартизированность подразумевает возможность максимального использования различных образцов (templates) уже готовых и пригодных для использования в радиационной эпидемиологии структур баз данных, применение существующих и опробованных на практике стандартов обработки

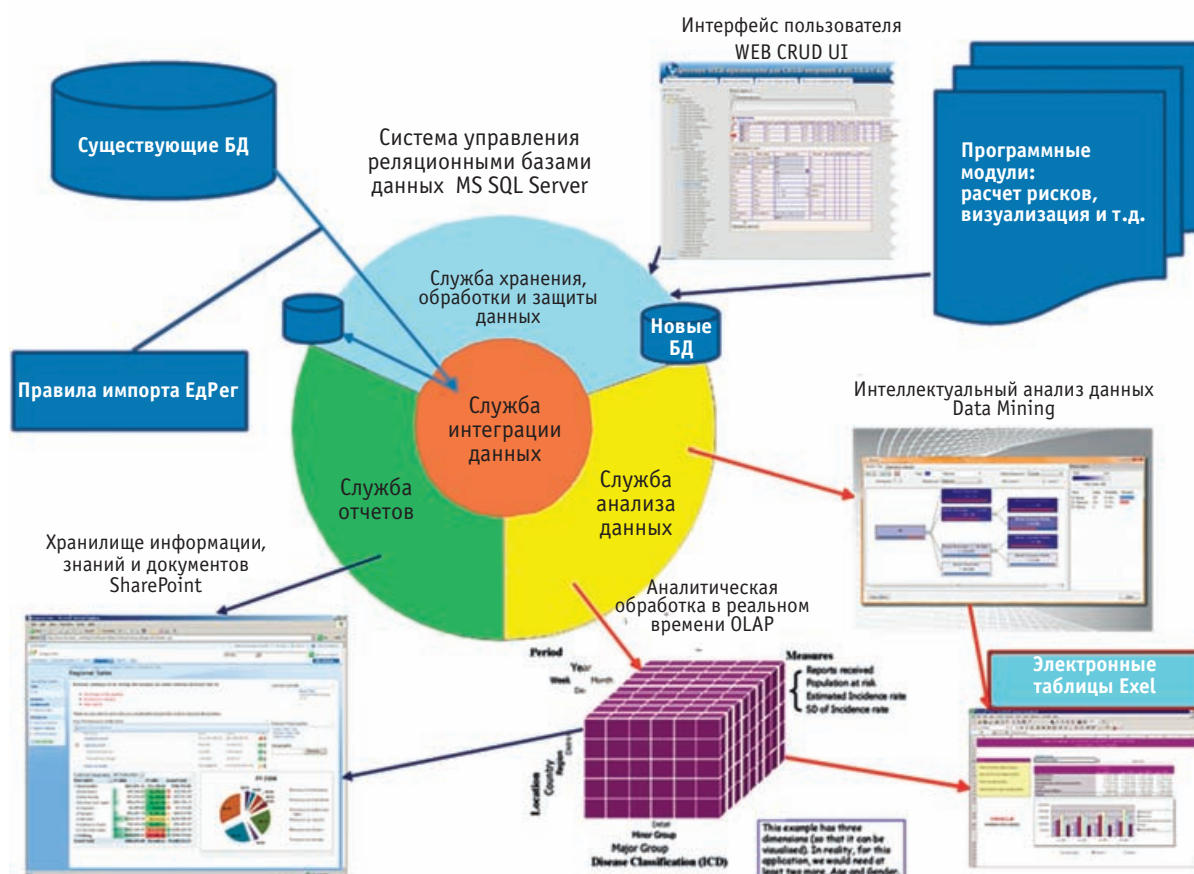


Рис. 1. Представление организационной структуры ЦХОД РЭИ в виде информационно-аналитической системы модульного типа

данных (CRISP-DM), абстрактных информационных моделей данных, таких, например, как HL7 Reference Information Model (RIM), различных отечественных и международных классификаторов и т.д. Принцип универсальности заключается в разработке такой модели данных, которая удовлетворяла бы по своим параметрам всему многофункциональному спектру физических данных, встречающихся при проведении медицинских и радиационно-эпидемиологических исследований. Масштабируемость предполагает, что ЦХОД должен развиваться во времени, т.е. возможность постоянного накопления данных в течение продолжительного периода.

Обзор биомедицинских данных, используемых при проведении радиационно-эпидемиологических исследований, показал, что они охватывают широкий спектр показателей, который в свою очередь является открытым. Это означает, что каждый день могут появляться новые параметры, необходимые для более конкретного описания исследуемой предметной области. Для того чтобы спроектировать классическую реляционную базу данных для предметной области с множеством сущностей, каждая из которых описывается большим числом показателей, потребуется большое количество связанных таблиц с громадным числом колонок. Если учесть, что число колонок открыто, т.е. может неограниченно увеличиваться, то понятно, что использовать такую потенциально масштабируемую базу данных будет практически невозможно вследствие необходимости непрерывного изменения интерфейса ввода и просмотра данных. Как показал анализ, структура классической реляционной базы данных не совсем подходит для решения перечисленных задач, поэтому пришлось изучать другие существующие модели представления данных, такие как объектно-ориентированные и EAV-модель.

Аббревиатура EAV расшифровывается как entity—attribute—value (сущность—атрибут—значение) и применяется для обозначения модели данных специального вида. Существуют случаи, когда выбор подобной модели является оптимальным по экономическому критерию. Задача оптимального выбора базовых методов и технологий всегда возникает в результате учета различных противодействующих факторов при проектировании достаточно сложных программно-аппаратных систем. Так, решение, основанное на традиционно спроектированной реляционной базе данных, в случае постоянного расширения набора хранимых сущностей будет приводить и к постоянному увеличению затрат на доработку интерфейсов и на перепроектирование самой БД. В случае применения EAV затраты на дополнительные доработки малосущественны, но растут затраты на обслуживание БД. Кроме того, для внедрения EAV может потребоваться более дорогая вычислительная среда. Более того, EAV

не подходит и для применения интеллектуальных технологий, таких как Data Mining и OLAP. В тоже время EAV идеально подходит для проектирования web-интерфейса для пользователя, чтобы вводить информацию в базу данных и проверять ее. Подход на основе EAV позволяет организовать такую схему БД, которая является неизменной (статической) независимо от состава и структуры хранимых данных. Соответственно web-приложение, работающее с такой БД, также является статическим (не требующим дополнительного программирования для подключения нового регистра, занесения результатов нового типа клинического исследования и т.д.). Многие современные медицинские системы используют EAV в составе гибридных моделей данных. Комитет HL7 также разработал специальную модель данных на основе EAV и RIM v.3.0.—RIMBAA, используемую IBM. В то же время EAV-модель данных не подходит для прямой аналитической обработки. Для этого, такие данные должны быть извлечены и реструктурированы надлежащим образом. Такой процесс является не тривиальным и весьма подвержен ошибкам, если он проводится с использованием несистемного подхода. Кроме того, есть известные проблемы с производительностью. Но все же этот подход лучше адаптируется для работы с медицинскими данными, чем классический. Исследования вычислительной сложности запросов к EAV и численные эксперименты позволяют с уверенностью утверждать, что развивающиеся системы управления разнородными биомедицинскими данными должны быть основаны на максимально абстрактной EAV-подобной модели данных и иметь возможность по требованию автоматически развиваться в “классическую” модель для проведения анализа данных.

Результаты и обсуждения

Нами разработаны процедуры преобразования EAV-модели в классическую и обратно [9], а полученную в результате этих преобразований модель представления данных (рис. 2) назвали как «Компактная универсальная модель данных на основе EAV» (CUEAV).

В дальнейшем предлагается использовать для разработки прототипа Web-интерфейса к БД усовершенствованную гибридную HCUEAV модель как сочетание CUEAV и классической реляционной модели (рис. 3).

Это позволяет:

- усовершенствовать EAV структуру и обеспечить трансформацию данных из обычной реляционной модели в HCUEAV модель и обратно;



Рис. 2. Компактная универсальная модель данных на основе EAV (CUEAV)

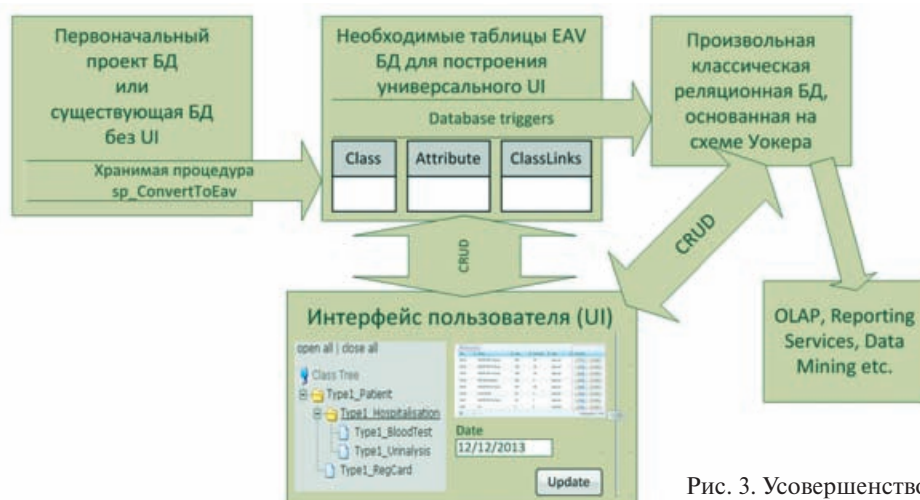


Рис. 3. Усовершенствованная гибридная HCUEAV модель

- создать не требующий изменений пользовательский интерфейс (User Interface (UI)) для выполнения CRUD операций;
- добавлять новые сущности (таблицы данных) с присущими им реквизитами без перенастройки UI;
- контролировать ввод клинических показателей в реальном режиме времени благодаря автоматическому контролю соответствия вводимых значений нормативным.

HCUEAV организационно состоит из 2-х структур — EAV и обычной реляционной БД, что подразумевает частичное дублирование данных, но это оправдывается получением большего эффекта от функциональной полезности, получаемой от использования прототипа Web-интерфейса при выполнении различного рода прикладных задач. При этом следует учесть, что стремление к экономии памяти на жестких носителях было характерно в 70–90-е гг. XX столетия. В настоящее время стоимость и физические размеры жестких накопителей снижаются с каждым годом, и прогресс в этом направлении будет только

увеличиваться. Поэтому сейчас функциональная полезность от организации данных при выполнении тех или иных задач чаще превышает эффект, получаемый от экономии при их размещении на жестких носителях. На рис. 4 и 5 показан общий вид Web-интерфейса удаленного доступа к БД на основе HCUEAV модели, предназначенный для ввода, корректировки, просмотра и удаления записей.

Руководствуясь стандартным процессом подготовки интеллектуальных моделей, применяемых для извлечения новых данных из имеющихся (CRISP-DM (Cross-Industry Standart Process for Data Mining)), который включает в себя набор циклически чередующихся аналитических процедур, нами была разработана модель OLAP-куба для изучения формирования функциональной структуры принятия диагностических решений по набору реляционных баз данных, первоначальным источником которых являлся регистр персонала радиохимических производств, проходивших профобследования в клинике ГНЦ ФМБЦ им. Бурназяна ФМБА России в период 1952–2000 гг. База данных настоящего регистра была структурирована на основании архивов историй болезней д.м.н.



Из рис. 6 видно, например, что пациент с ID 322 госпитализировался 8 раз. При каждой госпитализации ему ставился диагноз основного заболевания, а также фиксировались сопровождающие его синдромы и сопутствующая патология. Первый раз этот пациент госпитализировался в 1954 г. с диагнозом хроническая лучевая болезнь 1-й степени. Следующий раз в 1959 г. у него была установлена хроническая лучевая болезнь 2-й степени и все последующие госпитализации подтверждали этот диагноз. Очевидно, что можно сгруппировать основные заболевания и для каждого из них подсчитать количество и частоту сопровождающих его синдромов и сопутствующих заболеваний.

[illegible]

Из рис. 7 видно, что таблицами фактов (они имеют более светлую окраску) являются:

- `PersonBasicDisease_Sndr_Row`, где каждая строка таблицы отражает одно неповторяющееся паросочетание «Код основной болезни» — «Код синдрома» для каждого конкретного пациента;
- `PersonBasicDisease_Soput_Row`, где каждая строка таблицы отражает одно неповторяющееся паросочетание «Код основной болезни» — «Код сопутствующего заболевания» для каждого конкретного пациента;
- `DasicDesease_Distinct_Person`, где для каждого пациента перечислены его основные заболевания.

Таблицами измерений являются :

Рис. 6. Исходный вид файла Базы Данных регистра персонала, прошедшего профобследование, в формате Excel

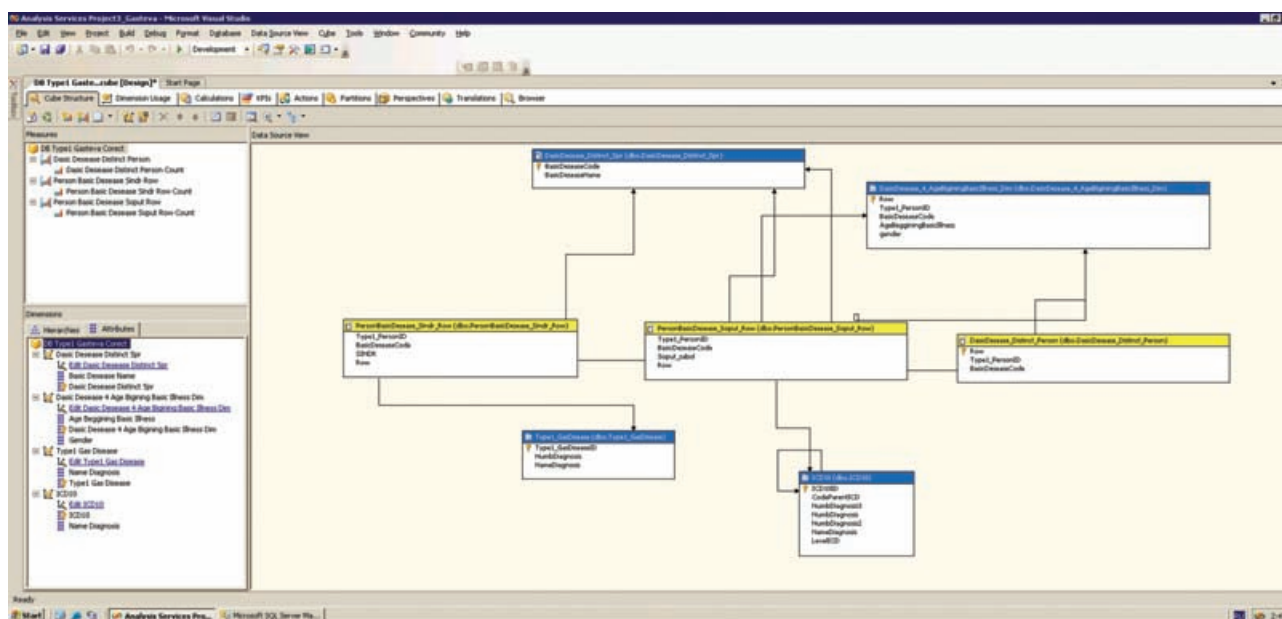


Рис. 7. Структура OLAP-куба

- DasicDisease_Distinct_Spr, где перечисляются коды и наименования основных заболеваний;
- Type1_GasDisease, где перечисляются коды и наименования встречающихся синдромов;
- ICD10, международный классификатор болезней МКБ10 (из него берутся наименования сопутствующих заболеваний)
- DasicDisease_4_AgeBiginingBasicIllness, где для каждого пациента перечислены коды основных болезней, возраст пациента на момент обнаружения основной болезни, пол.

Таблицы фактов служат для подсчета частоты встречающихся основных заболеваний, синдромов и сопутствующих заболеваний. Таблицы измерений предназначены для выделения информационных страт в разрезе наименований основных заболеваний, синдромов, сопутствующих заболеваний, пола и возрастных границ, в пределах которых и будет агрегироваться число встречающихся признаков, попадающих в указанные категории.

Подготовив необходимые таблицы фактов и измерений, их необходимо связать правильным отношением (relationship), только тогда можно получить отвечающий предъявленным требованиям OLAP-куб.

При развертывании и обработке куба в БД Analysis Services необходимо, чтобы пользователь-исследователь четко понимал взаимоотношения между таблицами измерений и таблицами мерных групп (таблицы фактов). Поэтому идеальным вариантом было бы на этапе развертывания совместное участие в тестировании куба пользователя-исследователя

и разработчика. Желательно составить блок-схему (рис. 8), показывающую, как взаимоотношения измерений и мерных групп оказывают влияние на очередность размещения их элементов в области значений, названий строк, названий столбцов и фильтра отчета в списке полей сводной таблицы листа Excel. При этом возможно вычислить частоту выявленных заболеваний в изучаемой когорте, а результат может быть представлен как в табличной форме, так и в виде диаграммы. В целом, процесс обработки информации в интегрированной системе основан на построении информационно-аналитической модели систематизации предметной области, ориентированной на обобщение информативных признаков, поступающих в виде разрозненных списков, таблиц и диаграмм. Инструментарий ЦХОД позволяет варьировать основные критерии интегрирования и принципы взаимодействия информационных потоков в системе, которая содержит выборки групп исследования слабоформализуемой предметной области, представляющей отдельные классы заболеваний, каталоги информативных признаков структурирования групп, экспертные оценки цензурированных данных. и провести другие необходимые расчеты. Данная выборка является искусственной, сформированной по доминирующему признаку: наличие требующих стационарного лечения клинических проявлений у профессионалов, подвергшихся воздействию внешнего γ - и внутреннего α -облучения на радиохимическом производстве и на заводе по производству плутония (комбинат «Маяк»). В связи с этим, данные по отдельным синдромам можно при необходимости легко

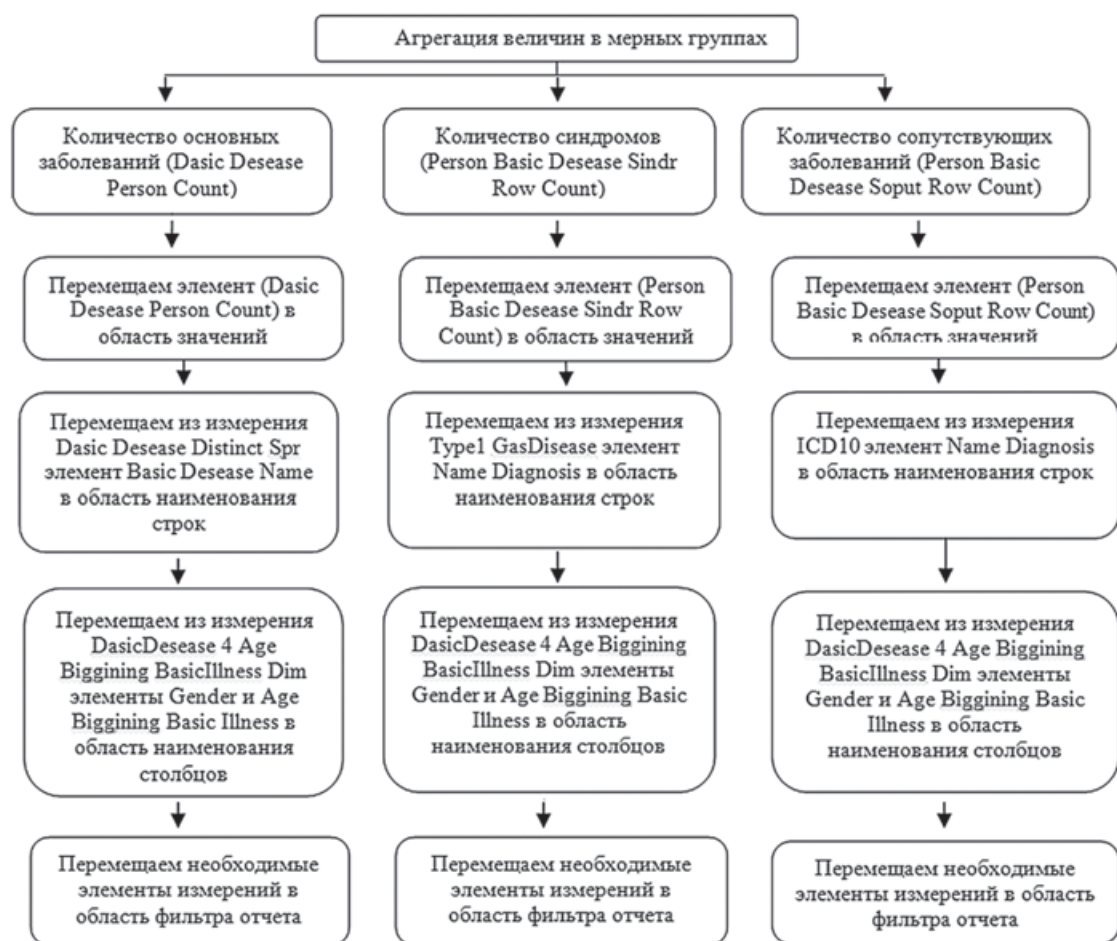


Рис. 8. Блок-схема очередности размещения элементов куба в списке полей листа Excel

получить для всех основных болезней, выявленных в когорте. Дополнительно есть возможность определять для каждой основной болезни сопутствующие ей заболевания, поименованные в соответствии с международным классификатором МКБ-10.

Представленная модель куба позволяет решать не только прямую задачу определения сочетаний основных болезней, но и обратную — по наличию выявляемых у пациента каких либо синдромов и сопутствующих заболеваний делать с достаточной степенью точности прогноз основного заболевания. Так, например, если при поступлении очередного нового пациента на госпитализацию у него в ходе обследования были выявлены следующие синдромы: лейкопения (нейтропения), носительство плутония и остеалгический синдром, а также такие сопутствующие заболевания как: атеросклеротическая болезнь сердца, болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, и деформирующая дорсопатия. Врач, перемещая элементы куба в соответствующие области списка полей сводной таблицы и отфильтровав отчет по выявленным синдромам и сопутствующим

заболеваниям получает данные, указывающие на основное заболевание пациента.

Предварительный анализ полученных данных позволяет получить величину частоты встречаемости выбранного сочетания синдромов и сопутствующих заболеваний в разрезе основных болезней и выявлять возможные корреляционные зависимости признаков отдельных видов патологического процесса [11].

Таким образом, программное обеспечение, используемое в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России для автоматизированного информационно-аналитического обеспечения проведения радиационно-эпидемиологических исследований, представляет собой основанную на использовании сервера корпоративную среду, обеспечивающую высокопроизводительную обработку и форматирование данных научных исследований. Система ЦХОД с использованием трансформируемых OLAP-кубов может быть использована при обработке данных радиационно-эпидемиологических регистров различного уровня.

Выводы

Сформулированы концептуальные принципы формирования, функционирования и развития ЦХОД РЭИ.

Определено, что наиболее приемлемой структурой для информационно-аналитической базы данных, лежащей в основе ЦХОД РЭИ, является гибридная модель данных, организационно состоящая из двух моделей — EAV (Entity Attribute Value сущность—атрибут—значение) и классической реляционной модели.

Разработан универсальный Web-интерфейс пользователя с удаленным доступом для ввода, обработки и анализа разнородной биомедицинской информации в ЦХОД РЭИ.

Проведена интеграция имеющихся радиационно-эпидемиологических данных в ЦХОД РЭИ.

Предоставлена возможность исследователям, не владеющим навыками программирования, использовать в своей работе интеллектуальные технологии (Business Intelligence), такие как многомерный анализ данных (OLAP) и Data Mining, которые позволяют из имеющейся радиационно-эпидемиологической информации получать новые данные и делать временные прогнозы развития эпидемиологических процессов.

На примере разработанного OLAP-куба показана методология по формированию исследовательской базы данных подвергшихся воздействию ионизирующей радиации пациентов с алгоритмами выделения ведущего синдрома и последующим проведением внутрисиндромной диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бирюков А.П., Кочергина Е.В., Круглова З.Г. и соавт. Медико-организационное обеспечение крупномасштабных радиационно-эпидемиологических регистров. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель). 2009, 1, № 1, С. 121–130.
2. Kotarov A.N., Biryukov A.P. Role of radiobiology for radiation epidemiology using for radiation protection. // Int. J. Low Radiat. (Paris). 2010, 7, No. 6. P. 473–499.
3. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение 1. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, 57, № 1, С. 58–79.
4. Бирюков А.П., Котеров А.Н., Булдаков Л.А. Анализ целевой аудитории электронных ресурсов радиобиологического и радиоэпидемиологического содержания. // Научно-практический рецензируемый журнал «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности», 2012, № 2(8), С. 24–30.
5. Бирюков А.П., Клепов А.Н., Васильев Е.В. и соавт. Вопросы разработки информационно-аналитических систем и моделирующих структур для решения радиационно-эпидемиологических задач. // Материалы Международной научно-практической конференции «Чернобыльские чтения — 2012» Гомель, 19–20 апреля 2012 г. — Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ, 2012, С. 11–14.
6. Бирюков А.П., Васильев Е.В., Думанский С.М. и соавт. Выбор компьютерных технологий для аналитической поддержки базы данных крупномасштабных медицинских информационных систем. // Саратовский научно-медицинский журнал, 2013, 9, № 4, С. 983–987.
7. Коровкина Э.П., Бирюков А.П., Белевитин А.П. и соавт. Разработка демонстрационной модели компьютерной программы статистического анализа клинических данных госпитального регистра инсультов пациентов МСЧ, подведомственных ФМБА России. // Материалы XI Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», Москва, 27–29 ноября 2012 г. — М.: ФГБУ «НИИ МТ» РАМН. С. 248–249.
8. Бушманов А.Ю., Бирюков А.П., Васильев Е.В. и соавт. Применение бизнес-интеллектуальных технологий для мониторинга деятельности центров профпатологии и оперативного анализа данных о профессиональной заболеваемости. // Материалы XII Всероссийского Конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей-профпатологов. Москва, 27–30 ноября 2013 г. — М.: «Реинфор». С. 139–141.
9. Дейт К. Дж. Введение в системы баз данных. 8-е изд.: пер. с англ. — СПб.: «Вильямс», 2005, 1327 с.
10. Бирюков А.П., Иванов В.К., Кочергина Е.В. и соавт. Контроль качества медицинской информации для радиационно-эпидемиологического анализа. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2008, 53, № 3, С. 34–41.
11. Бирюков А.П., Васильев Е.В., Думанский С.М. и соавт. Применение бизнес-интеллектуальных технологий OLAP и DATA MINING для оперативного анализа радиационно-эпидемиологических данных. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель). 2014, 11, № 1, С. 141–150.

Поступила: 09.10.2014

Принята к публикации: 28.10.2014

**С.И. Ткачев, П.В. Булычкин, А.В. Бердник, С.В. Медведев,
А.В. Завистовский, Р.А. Гутник, И.П. Яжгунович, Ю.Б. Быкова,
И.Н. Курганова, Г.И. Ахвердиева**

**ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННАЯ «СПАСИТЕЛЬНАЯ»ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**

**S.I. Tkachev, P.V. Bulychkin, A.V. Berdnik, S.V. Medvedev,
A.V. Zavistovsky, R.A. Gutnik, I.P. Yghunovich, U.B. Bykova,
I.N. Kurganova, G.I. Hagverdieva**

**Hypofractionated Salvage Radiation Therapy for Patients with Recurrence
Prostate Cancer after Radical Prostatectomy**

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка, внедрение и клиническая оценка «спасительной» лучевой терапии (СЛТ) у больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии в режиме гипофракционирования.

Материал и методы: Разработана методика СЛТ по технологии VMAT (RapidArc) в режиме гипофракционирования для больных с биохимическими и клиническими рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии по принципу «симультантного интегрированного буста». У 40 пациентов был произведен сравнительный анализ дозовых нагрузок, степени токсичности и непосредственные клинические результаты двух методик СЛТ (классического фракционирования и гипофракционирования дозы радиации).

Результаты: Разработанная методика уменьшает вероятность повреждения критических органов таза по сравнению со стандартной методикой СЛТ по технологии VMAT (RapidArc) в режиме классического фракционирования за счет уменьшения показателей: эквивалентной однородной дозы облучения прямой кишки и мочевого пузыря, а также уменьшает продолжительность СЛТ на 2 нед. При сроках наблюдения за пациентами (от 4 до 20 мес) отмечены отсутствие выраженного токсического эффекта и удовлетворительные клинические результаты. Необходимо дальнейшее продолжение наблюдения за пациентами для окончательной оценки клинической значимости предложенного варианта лучевой терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив, «спасительная» лучевая терапия, гипофракционирование, симультантный интегрированный буст

ABSTRACT

Purpose: Creation, implementation and clinical evaluation of hypofractionation salvage radiation therapy (SRT) in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy.

Material and methods: There has been created a new scheme of hypofractionation SRT using simultaneous integrated boost for patients with biochemical and clinical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. There have been evaluated and compared 40 patients who were treated by two methods of radiation therapy (classical fractionation and hypofractionation).

Results: the new scheme of hypofractionation SRT reduces equivalent uniform dose of the rectum and bladder compare classical fractionation SRT. The early biochemical response rates were consistent with expectations from conventional fractionation. Additional follow-up is required to better document the biochemical control. But these results suggest that hypofractionation is a well-tolerated approach for SRT.

Key words: prostate cancer, recurrence, salvage radiation therapy, hypofractionation, simultaneous integrated boost

Введение

В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации среди мужчин рак предстательной железы (РПЖ) (6,6 %) занимает третье место после рака легкого (27,5 %), рака желудка (12,6 %) [1].

В последние годы радикальной простатэктомии (РПЭ) подвергаются не только больные с локализованными формами РПЖ, но и пациенты с процессом, вышедшим за пределы капсулы предстательной железы, и численность этой группы больных увели-

чивается. Частота локорегионарных рецидивов после РПЭ достигает 25–66 % [2, 3]. Значительная часть пациентов с выявленными рецидивами после РПЭ нуждается в необходимости проведения «спасительной» лучевой терапии (СЛТ) [4].

В настоящее время используется как конвенциональная, так и конформная лучевая терапия больных рецидивами РПЖ, которую проводят в режиме стандартного фракционирования. В объем облучения включают зоны регионарного метастазирования (подвздошные, пресакральные лимфатические узлы),

а чаще — только ложе удаленной предстательной железы, а при выявлении — область рецидива.

Материал и методы

В отделе радиационной онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разработана методика СЛТ больных рецидивами РПЖ после РПЭ. Данная методика апробирована с января 2013 г. и предполагает проведение лучевой терапии пациентам в режиме гипофракционирования с использованием технологии облучения с модуляцией интенсивности динамическими арками (VMAT — volume modulated arc therapy) по принципу «симультантного интегрированного буста». При осуществлении представленной технологии лучевому воздействию на протяжении всего курса лучевой терапии подвергаются зоны регионарного метастазирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 46,8 Гр (44 иГр), ложа удаленной предстательной железы с РОД 2,35 Гр, СОД 61,1 Гр (66 иГр) и область выявленного рецидива с РОД 2,5 Гр, СОД 65 Гр (72 иГр) за 26 фракций.

Данный режим фракционирования был разработан с использованием линейно-квадратичной модели:

$$D_{new} \left(\frac{\alpha}{\beta} + d_{new} \right) = D_{ref} \left(\frac{\alpha}{\beta} + d_{ref} \right),$$

где D_{new} — СОД при использовании предложенного режима фракционирования и предложенной РОД (d_{new});

D_{ref} — СОД при использовании режима стандартного фракционирования и РОД 2 Гр (d_{ref});

$\frac{\alpha}{\beta}$ — отношение коэффициентов модели для предстательной железы (1,5 Гр).

Для сравнения дозовых нагрузок на критические структуры (мочевой пузырь, прямая кишка) двух методик СЛТ (классического фракционирования и гипофракционирования) использовалась величина эквивалентной однородной дозы (Equivalent Uniform Dose — EUD) [5, 6].

Планирование курса СЛТ основывалось на данных многосрезовой компьютерной томографии (МКТ) с шагом 0,25 см, а локализация, размеры и границы рецидивной опухоли в области ложа предстательной железы или зонах регионарного метастазирования по данным, полученным при мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) с динамическим внутривенным контрастированием препаратом «Гадолиний». Расчет дозиметрической программы осуществлялся с помощью трехмерной компьютерной системы планирования Eclipse согласно рекомендациям доклада № 62 International

Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU) от 1999 г. [7]. Лечение реализовывалось на линейных ускорителях электронов Clinac 2300 iX с использованием фотонов 6 MV по технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности динамическими арками (VMAT, RapidArc). Симуляция лечебного плана и верификация положения пациента и облучаемого объема на столе линейного ускорителя электронов осуществлялась системой киловольтной визуализации — компьютерной томографией в коническом пучке (CBCT — Cone-Beam CT).

На протяжении всего курса СЛТ больные получали поддерживающую противовоспалительную терапию слизистых мочевыделительной и пищеварительной систем. Оценка степени токсичности определялось посредством анкетирования пациентов на основании критериев Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [8].

В 2013 г. была создана выборка пациентов с диагнозом рецидива РПЖ после РПЭ. 20 пациентам была проведена СЛТ в режиме классического фракционирования, 20 пациентам — в режиме гипофракционирования.

После хирургического лечения была установлена стадия $pT_{2p}N_0M_0$ у 22 пациентов и стадия $pT_{3p}N_0M_0$ у 18 пациентов. Одновременно со СЛТ получали гормональную терапию (ГТ) 25 пациентов.

СЛТ до СОД 61,1 Гр в связи с установленным только биохимическим рецидивом была проведена 10 пациентам, а с СОД 65 Гр вследствие выявления клинического рецидива — 10 пациентам.

В этот же период курс стандартной СЛТ (данный подход подразумевает воздействие на зоны регионарного метастазирования в РОД 2 Гр, СОД 44 Гр, ложе удаленной предстательной железы в РОД 2 Гр, СОД 66 Гр, область выявленного рецидива в РОД 2 Гр, СОД 72 Гр за 36 фракций) был проведен 20 пациентам в режиме классического фракционирования. СОД 66 Гр у 10 пациентов с биохимическим рецидивом, а у 10 пациентов с клиническим рецидивом СОД была увеличена до 72 Гр.

Результаты и обсуждение

Был проведен сравнительный анализ дозовых нагрузок на критические органы стандартного или классического фракционирования, которое осуществляется по принципу последовательной редукции объемов облучения, и предложенного режима гипофракционирования, который осуществляется по принципу «симультантного интегрированного буста». Медиана EUD прямой кишки и мочевого пузыря при СЛТ в режиме гипофракционирования составила 52,8 Гр (49–56,6 Гр) и 53,0 Гр (44,6–59,7 Гр) соответ-

ственно. При СЛТ в режиме классического фракционирования медиана EUD прямой кишки и мочевого пузыря составила 56,2 Гр (51,5–59,5 Гр) и 53,9 Гр (47,5–63 Гр) соответственно. По окончании курса СЛТ согласно критериям RTOG/EORTC ни у одного из пациентов из двух групп не определялись острые лучевые повреждения второй или большей степени со стороны кожи или слизистых оболочек мочевыделительной и пищеварительной систем.

Продолжительность наблюдения за пациентами составила от 4 до 20 мес. Контрольный осмотр после СЛТ осуществлялся 1 раз в 3 мес. У больных, получавших гормональные препараты до и во время лучевой терапии, их прием прекращался сразу или в течение двух месяцев после завершения полного курса СЛТ. У всех пациентов по данным динамики уровня ПСА и результатам мультипараметрической МРТ с динамическим внутривенным контрастированием достигнут положительный эффект в виде уменьшения уровня ПСА и уменьшения или полной регрессии рецидивной опухоли.

Ниже представлены несколько клинических примеров СЛТ больных с рецидивами РПЖ после РПЭ.

Пример № 1

Больной Р. 1947 г.р. с диагнозом рак предстательной железы $pT_2N_0M_0$, состояние после РПЭ (от 23.06.2011 г.) Прогрессирование: биохимический рецидив.

С 21.01.13 по 25.02.13 проведен курс СЛТ на зоны регионарного метастазирования с РОД 1,8 Гр, СОД 46,8 Гр, на ложе удаленной предстательной железы с РОД 2,35 Гр, СОД 61,1 Гр (66 и Гр) за 26 фракций (рис. 1 а, б).

Перед началом курса СЛТ ПСА составил 0,267 нг/мл. После окончания курса лучевой терапии ПСА составил 0,172 нг/мл. После окончания курса лучевой терапии пациент отмечал наличие следующих жалоб: неоформленный кашицеобразный стул до двух раз в день, никтурию до трех раз.

При контрольном обследовании через 1 мес уровень ПСА составил 0,125 нг/мл. Лучевые повреждения кожи и слизистых оболочек мочевого пузыря, прямой кишки не определялись.

В течение года после окончания курса СЛТ отмечается прогрессивное уменьшение уровня ПСА: через 3 мес ПСА составил 0,058 нг/мл, через 6 мес — 0,036 нг/мл, через 12 мес — 0,02 нг/мл). Через 3 мес и в последующий период наблюдения после СЛТ данные за наличие лучевых повреждений кожи и слизистых оболочек мочевого пузыря, прямой кишки отсутствуют. Пациент находится под динамическим контролем в ремиссии.

Пример № 2

Больной И. 1942 г.р. с диагнозом рак предстательной железы $pT_2N_0M_0$, состояние после РПЭ (от 16.12.2010 г.) Прогрессирование: клинический рецидив. По данным МРТ органов малого таза с динамическим внутривенным контрастированием: справа от уретры выявлялся очаг 0,5×0,4 см с повышенным ангиогенезом — рецидив опухоли в ложе удаленной предстательной железы.

С 26.03.13 по 30.04.13 проведен курс СЛТ на зоны регионарного метастазирования с РОД 1,8 Гр, СОД 46,8 Гр, на ложе удаленной предстательной железы с РОД 2,35 Гр, СОД 61,1 Гр и на область выявленного рецидива с РОД 2,5 Гр, СОД 65 Гр за 26 фракций (рис. 2 а, б).

Перед началом курса СЛТ показатель уровня ПСА достиг 1,33 нг/мл.

На момент окончания курса лучевой терапии уровень ПСА уменьшился до 0,838 нг/мл. Пациент имел следующие жалобы: неоформленный кашицеобразный стул до трех раз в день, никтурия до трех раз.

При контрольном обследовании через 1 мес уровень ПСА уменьшился до 0,367 нг/мл. Общее состояние больного удовлетворительное, как до проведения СЛТ. Явлений диареи и дизурии не отмечает.

В течение года после окончания курса СЛТ продолжается прогрессивное уменьшение показателей уровня ПСА — через 12 мес достиг минимальной величины менее 0,04 нг/мл. Через 6 мес после СЛТ выполнено контрольное МРТ органов малого таза с динамическим внутривенным контрастированием: ранее выявленная рецидивная опухоль перестала определяться. При контрольном обследовании через 3 мес и в последующий период наблюдения после СЛТ данные за наличие поздних лучевых повреждений со стороны кожных покровов и слизистых оболочек мочевого пузыря, прямой кишки отсутствуют. Пациент в удовлетворительном состоянии находится под динамическим контролем в ремиссии.

Постоянный технический прогресс в лучевой терапии, в т.ч. совершенствование аппаратуры и технологий дозиметрического планирования и полученные возможности визуализации за точностью проведения дистанционного облучения позволяет на 20–30 % увеличить поглощенную дозу в опухоли, не увеличивая лучевую нагрузку на здоровые ткани и органы, следовательно, получить более высокий онкологический результат по сравнению с 2D конвенциональной дистанционной лучевой терапией. В настоящий момент все шире применяется технология трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT — 3 Dimension Conformal Radiation Therapy) и различные ее более усовершенствованные варианты: обычная трехмерная конформная лучевая тера-

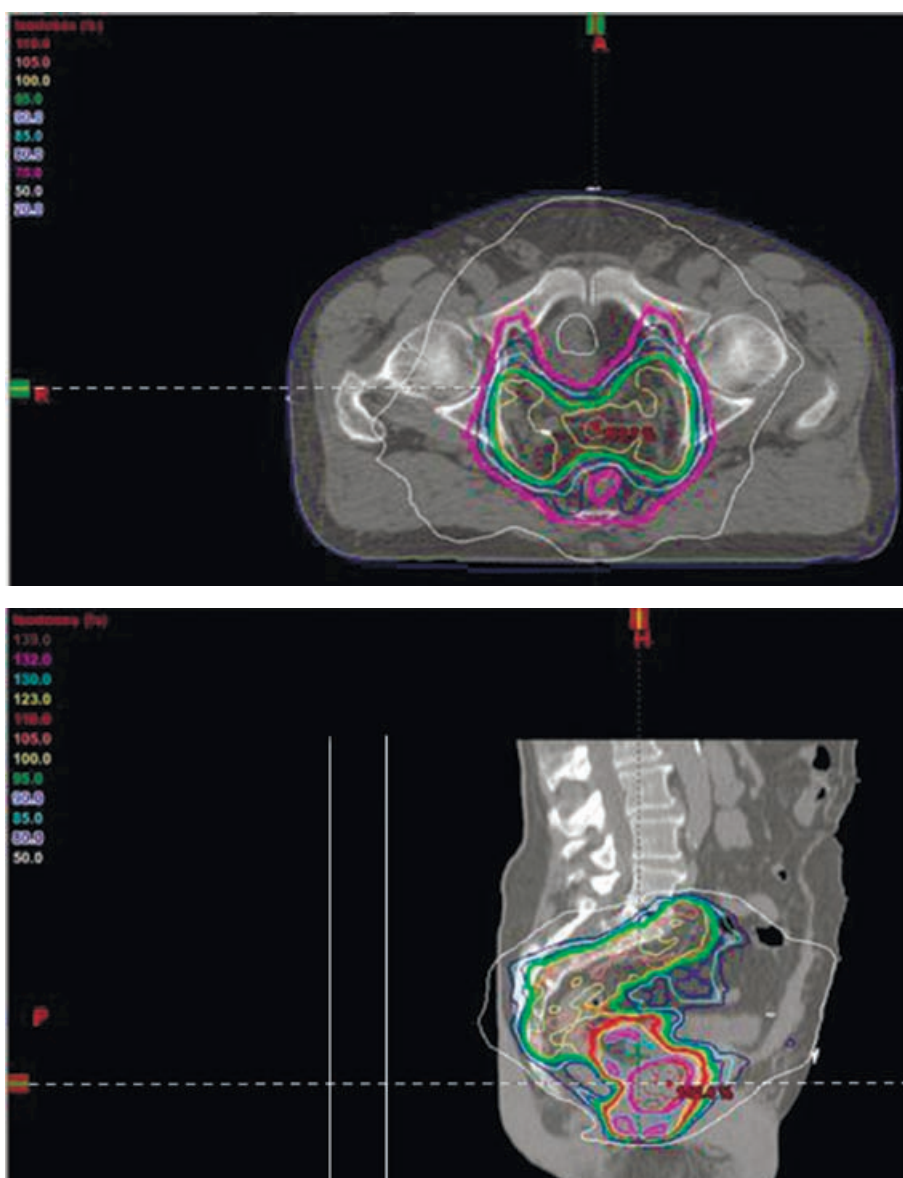


Рис. 1. Дозиметрические характеристики программы облучения пациента Р.

Дозное распределение при облучении больного с рецидивом РПЖ после РПЭ по принципу «симультантного интегрированного буста» в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекции. Регионарные лимфатические узлы таза отображены оранжевым цветом, ложе удаленной предстательной железы — красным цветом. Дозное распределение показано следующими изолиниями: розовая — 95 % СОД 46,8 Гр в лимфатических узлах, зеленая — 95 % СОД 61,1 Гр в ложе удаленной предстательной железы

пия (3D-CRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT — Intensity Modulated Radiation Therapy) и лучевая терапия с модуляцией интенсивности динамическими арками (VMAT).

Каждая из современных технологий ЛТ обладает дозиметрическими и клиническими особенностями, которые оказывают влияние на результаты. Например, технология IMRT при сравнении

с технологией 3D-CRT позволяет достичь лучшей конформности и гомогенности дозового распределения у пациентов с рецидивами РПЖ после РПЭ. Это было представлено в работах Riou O. et al. [9] и Wang-Chesebro A. et al. [10]. Авторы показали, что технология IMRT позволяет достичь лучшего дозового покрытия планируемого объема мишени (PTV — planning target volume) и уменьшить лучевую нагрузку

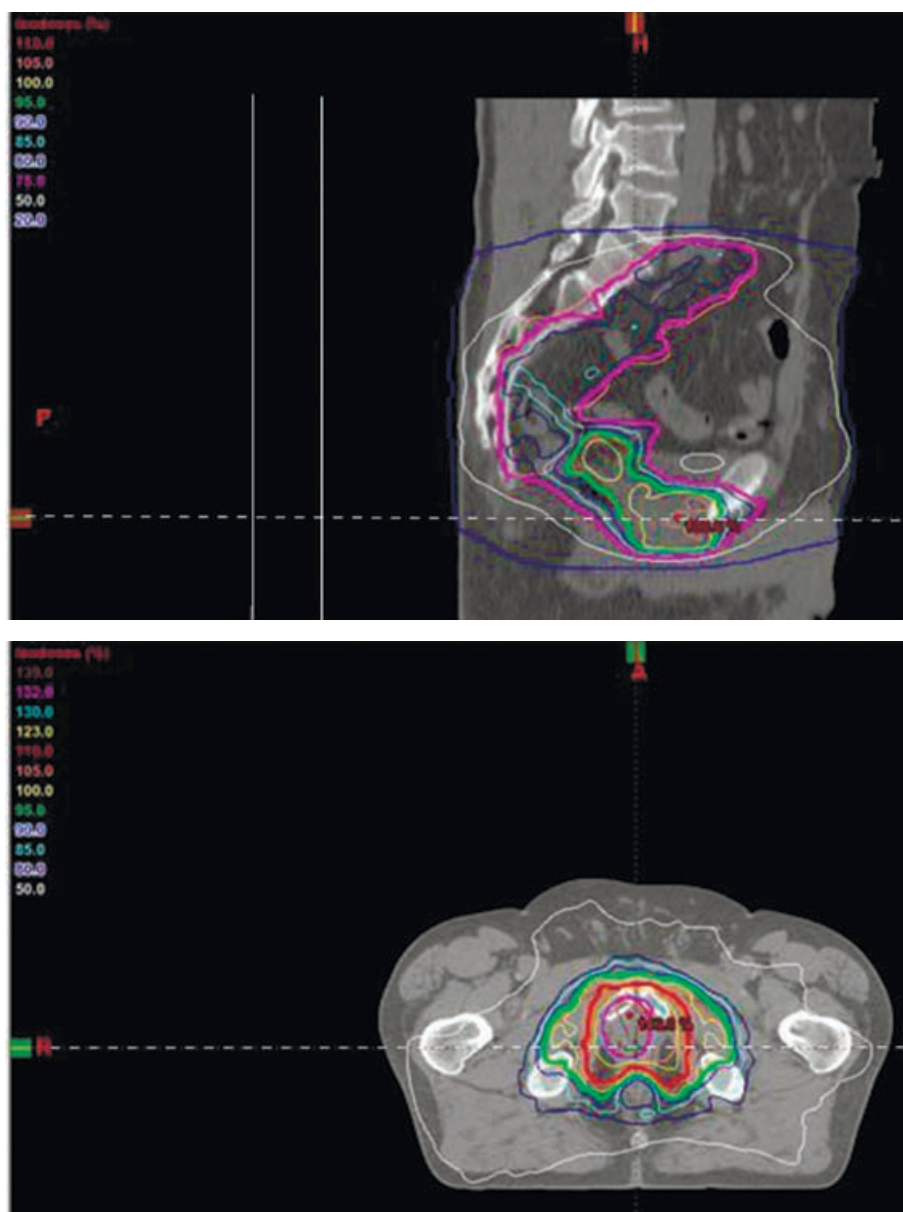


Рис. 2. Дозиметрические характеристики программы облучения пациента И.

Дозное распределение при облучении больного с рецидивом РПЖ после РПЭ по принципу «синхронизированного интегрированного буста» в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекции. Регионарные лимфатические узлы таза отображены оранжевым цветом, ложе удаленной предстательной железы — красным цветом, область рецидивной опухоли — голубой цвет. Дозное распределение показано следующими изолиниями: зеленая — 95 % СОД 46,8 Гр в лимфатических узлах, красная — 95 % СОД 61,1 Гр в ложе удаленной предстательной железы, розовая — 95 % СОД 65 Гр в области рецидивной опухоли

ку на критические органы (средняя доза на прямую кишку уменьшилась на 9 %, средняя доза на мочевой пузырь — на 15 %, на головки бедренных костей — на 8 %) [9, 10]. Технология VMAT по дозиметрическим характеристикам сопоставима с технологией IMRT, однако реализация плана лечения проходит за меньшее время [11]. Внедрение в клиническую практику РОНЦ им. Н.Н. Блохина вышеперечисленных высокоточных технологии лучевой терапии стало им-

пульсом в разработке и создании нового режима гипофракционирования при использовании принципа формирования дозового распределения, названного «синхронизированный интегрированный буст». Данный режим фракционирования дозы позволял сократить длительность полного курса ЛТ на 2 нед и уменьшить биологически эквивалентные дозы радиации на здоровые органы и ткани [12, 13].

Заключение

Разработана методика СЛТ по технологии VMAT (RapidArc) в режиме гипофракционирования для больных с биохимическими и клиническими рецидивами РПЖ после РПЭ по принципу симультантного интегрированного буста. Мы предполагаем, что разработанная нами методика позволяет уменьшить вероятность повреждения критических органов таза по сравнению со стандартной методикой СЛТ по технологии VMAT (RapidArc) в режиме классического фракционирования за счет уменьшения показателей — медианы EUD прямой кишки (52,8 Гр против 56,2 Гр) и медиана EUD мочевого пузыря (53,0 Гр против 53,9 Гр), а также уменьшить продолжительность СЛТ на 2 нед. При сроках наблюдения за пациентами от 4 до 20 мес в обеих группах отмечено отсутствие выраженного токсического эффекта и удовлетворительные клинические результаты. Необходимо дальнейшее продолжение наблюдения за пациентами для окончательной оценки клинической значимости предложенного варианта лучевой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010, **22**, № 3, С.172.
2. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate — specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. // Urology, 2007, **69**, No. 6, P. 1095–1101.
3. Joniau S., Hsu C.Y., Lerut E. et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3 a prostate cancer. // Eur. Urol., 2007, **51**, No. 2, P. 388–396.
4. Клиническая онкоурология. Под ред. Матвеева Б.П. — М.: ИД АБВ-пресс, 2003, С. 538–539.
5. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. // Med. Phys., 1997, **24**, No. 1, P. 103–110.
6. Gay H.A., Niemierko A. A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. // Physica Medica, 2007, **23**, P. 115–125.
7. ICRU 6. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report No. 62. Suppl. to ICRU Report no. 50. ICRU, Bethesda, Maryland. 1999
8. Cox J.D. et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, **31**, No. 5, P. 1341–1346.
9. Riou O., Laliberté B., Azria D. et al. Implementing intensity modulated radiotherapy to the prostate bed: Dosimetric study and early clinical results. // Med Dosim., 2012, S0958-3947, No. 12, 67–70.
10. Wang-Chesebro A., Xia P., Coleman J. et al. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2006, **66**, No. 3, P. 654–662.
11. Myrehaug S., Chan G., Craig T. et al. A treatment planning and acute toxicity comparison of two pelvic nodal volume delineation techniques and delivery comparison of intensity-modulated radiotherapy versus volumetric modulated archtherapy for hypofractionated high-risk prostate cancer radiotherapy. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2012, **82**, No. 4, P. 657–662.
12. Li X.A., Wang J.Z., Jursinic P.A. et al. Dosimetric advantages of IMRT simultaneous integrated boost for high-risk prostate cancer. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2005, **61**, No. 4, P. 1251–1257.
13. Geier M., Astner S.T., Duma M.N. et al. Dose-escalated simultaneous integrated-boost treatment of prostate cancer patients via helical tomotherapy. // Strahlenther. Onkol., 2012, **188**, No. 5, P. 410–416.

Поступила: 10.06.2014

Принята к публикации: 28.10.2014

О.К. Курпешев

ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

O.K. Kurpeshev

Capabilities of Radiation Therapy in Palliative Treatment of Malignant Liver Tumors

СОДЕРЖАНИЕ

В обзоре проанализированы результаты и перспективы применения различных методик лучевой терапии в паллиативном лечении больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени.

Ключевые слова: *лучевая терапия, злокачественные опухоли печени*

CONTENT

In this review, the outcomes and future prospects of different methods of radiation therapy in palliative treatment of primary and secondary malignant liver tumors have been assessed.

Key words: *radiation therapy, malignant tumors of the liver*

Улучшение результатов лечения онкологических больных как с первичными, так и вторичными злокачественными новообразованиями печени связано, прежде всего, с развитием хирургических методов лечения [1, 2]. Вместе с тем, большинство пациентов из-за распространенности опухолевого процесса и/или тяжелого общего состояния нуждаются в паллиативной терапии. На сегодняшний день основным методом такого лечения является химиотерапия (ХТ), схема и состав которой при первичной опухоли определяются гистологической картиной, при вторичной — локализацией первичной опухоли. Вместе с тем, ХТ нередко сопровождается тяжелыми токсическими реакциями организма [3–5], что не всегда позволяет провести полный курс запланированного лечения или лимитирует использование адекватных доз лекарственных препаратов.

Другим методом паллиативной терапии больных со злокачественными новообразованиями печени является лучевая терапия (ЛТ), которая в последние годы вновь привлекает интерес онкорadiологов. За последние 10 лет количество опубликованных работ по этой тематике в зарубежной литературе значительно возросло [6].

Известно, что реакция опухоли печени на ЛТ носит дозозависимый характер [7, 8]. Однако вопрос об эффективности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) при злокачественных новообразованиях печени остается дискуссионным в силу необходимости облучения больших объемов и, соответственно, высокого риска повреждения нормальной паренхимы органа [9–11]. В исследованиях Russell A.H. et al. [12] при ДЛТ опухолей печени в суммарных очаговых дозах (СОД) до 30 Гр не было выявлено какого-либо ее

влияния на продолжительность жизни больных. В то же время повышение СОД до 40 Гр у большинства больных приводило к развитию лучевого гепатита [13].

Дальнейшая разработка методов ЛТ опухолей печени проводится по нескольким направлениям: 1) снижение радиочувствительности паренхимы органа с целью уменьшения интенсивности развития лучевых гепатитов, 2) усовершенствование режимов и техники ЛТ, позволяющее увеличить СОД ионизирующего излучения в опухоли, 3) повышение радиочувствительности опухоли с использованием химических или физических радиосенсибилизаторов.

Основным способом снижения радиочувствительности паренхимы печени является метод искусственной гипоксии органа с помощью эмболизации печеночной артерии. При этом для одновременного повышения радиочувствительности опухоли ряд авторов эмболизацию проводили химиопрепаратами или радиосенсибилизаторами [10, 14, 15]. Однако данный метод в клинической практике пока не нашел широкого применения из-за сложности техники и развития хирургических осложнений.

Для повышения дозы ионизирующей радиации в опухоли активно разрабатываются методы конформной ДЛТ, брахи- и радионуклидной терапии [6, 11, 16–21]. Появление современных мегавольтных источников фотонного излучения с многолепестковыми коллиматорами, а также способов визуального контроля и модуляции интенсивности облучения (IMRT, IGRT, RGRT) значительно расширили возможности конформной ЛТ. Одним из вариантов кон-

формной ЛТ является стереотаксическое облучение, при котором СОД ионизирующего излучения подводится за 1–6 фракций.

В 2010 г. международной рабочей группой по раку печени Американского общества радиоонкологов (ASTRO) было проведено совещание по результатам анализа эффективности ЛТ метастазов (Мтс) в печени [22]. Этой группой были проанализированы результаты лечения 69 больных с метастазами в печень, получивших ЛТ в Канаде, Европе, Австралии, США и Новой Зеландии. Полученные данные показали, что в настоящее время для этой категории пациентов не существует стандартизованных методик ЛТ. Широкий разброс имел место как в методике, так и в режиме облучения. В этой группе 55 % больным ЛТ была осуществлена стереотаксическим методом, остальным применены другие виды ДЛТ. При облучении доли печени или солитарных Мтс СОД ионизирующей радиации составляла 45 Гр с разовой очаговой дозой (РОД) 15 Гр, в других — 40–50 Гр при РОД 3 или 5 Гр. В случае тотального облучения печени СОД варьировали от 8 до 30 Гр. При СОД 30 Гр РОД равнялась 3 Гр, при 20 Гр — 5 Гр, при 8 Гр — 4 или 8 Гр.

По данным Ben-Josef E. et al. [7], при конформной ЛТ с химиотерапией (внутриартериальным введением флоксуридина) из 128 больных с первичными и вторичными опухолями печени токсичность 3–4 степени развилась только у 11 (9 %) пациентов. В целом в группе средняя продолжительность жизни больных составила 15,8 мес, 1-годовая выживаемость — 17 %. Lee M.T. et al. [17] использовали стереотаксическую ЛТ при лечении 68 больных с неоперабельными Мтс рака в печень. У 40 пациентов диагностирован колоректальный рак, у 12 — рак молочной железы, у 16 — опухоли других локализаций. Медиана объема Мтс составляла 75,2 мл. ЛТ проводили по 6 фракций в течение 2 и более недель в СОД от 27,7 до 60 Гр (в среднем 41,8 Гр). После завершения лечения изменения ферментативной функции печени 3 ст. зарегистрировали у 2 больных, острую токсичность 3 ст. в виде слабости, гастрита или тошноты — у 5 (7 %) пациентов, у 2 (3 %) развилась тромбоцитопения 3 и 4 ст. Медиана общей выживаемости составила 17,6 мес, 1-годовой локальный контроль — 71 %. В других исследованиях в течение 12–18 мес после стереотаксического облучения при отсутствии выраженных побочных эффектов локальный контроль достигал 76–81 % [23–25]. По обзорным данным Scorsetti M., Bignardi M. [26], стереотаксическое облучение солитарного рака печени повышает 5-летний локальный контроль до 80 % и выше. Авторы считают, что сам метод и использованные режимы ЛТ являются безопасными и эффективными при лечении Мтс опухолей в печень.

Брахитерапия позволяет подвести высокую дозу ионизирующей радиации в опухоль путем введения радиоактивных имплантатов. Источником ионизирующего излучения служат радионуклиды ^{125}I , ^{192}Ir или коллоидный ^{32}P . Брахитерапию можно отнести к методам локальной деструкции, что и определяет показания к ее использованию — паллиативная терапия при неоперабельных новообразованиях печени. По данным Martinez-Monge R. [27], применение этого метода у 56 больных с нерезектабельными Мтс позволило достичь 1-, 3- и 5-летней выживаемости у 71, 25 и 8 % пациентов соответственно.

Большие надежды возлагаются на селективную внутреннюю радионуклидную терапию (selective intraradiation therapy — SIRT). Она основана на введении радиоактивных микросфер иттрия-90 (^{90}Y , β -излучение) или рения-188 (^{188}Re , β/γ -излучения) в опухоль через печеночную артерию [18, 27–30]. При таком методе облучения доза облучения в новообразовании достигала 150–200 Гр и соответственно был получен высокий непосредственный эффект лечения. Заслуживают внимания результаты исследования Schulze S., Burcharth E. [30]. Авторы 25 пациентам осуществляли внутриартериальное введение гранул ^{90}Y после инъекции адреналина. Положительный непосредственный эффект наблюдали у 17 (68 %) больных, из них 3 (12 %) жили более 2 лет. По мнению авторов, адреналин, спазмируя сосуды нормальной ткани, обеспечивал избирательное накопление радионуклида в опухоли.

Приведенные способы ЛТ, направленные на увеличение дозы радиации в опухоли, применимы для лечения больных с солитарными или единичными опухолями печени [19, 32]. По общему мнению, применение конформной ЛТ для субтотального и тотального облучения печени клинически, дозиметрически и экономически не целесообразно. Поэтому использование для этих целей ДЛТ с 2D планированием (2D-ДЛТ) остается актуальной и по настоящее время.

Стандартным методом 2D-ДЛТ является облучение с двух встречных передне-задних или косых полей с ограничением лучевой нагрузки на почки и кишечник. Иногда применяются модифицированные методики облучения, заключающиеся в подборе полей облучения в зависимости от распространенности поражения. Однако и в этом случае в первую очередь предусматривается тотальное облучение печени, а затем дополнительно — патологического очага в дозе 20–30 Гр [33]. Prasad B. et al. [34] высказали мнение, что Мтс в печени относительно чувствительны к ЛТ, причем желтуха не является противопоказанием к проведению лечения. По их данным, из 27 больных после 2D-ДЛТ почти у 70 % наступило улучшение самочувствия, при этом у половины из них наблюдали

объективный ответ опухоли. Одновременно Sherman D.M. et al. [35] сообщили о результатах паллиативной 2D-ДЛТ у 55 больных с Мтс различных новообразований в печень. Этот метод в самостоятельном виде был осуществлен у 24 пациентов, а в комбинации с внутриартериальной ХТ — у 31. ЛТ с СОД 21–40 Гр (в основном 24 Гр) проводили в РОД 3 Гр. В целом симптоматический эффект был получен у 90 % больных, при этом у 21 с хорошим непосредственным результатом в виде исчезновения клинических проявлений, а у 22 эффект оценен как удовлетворительный. Больные с хорошим результатом в среднем жили 9 мес, с удовлетворительным — 4,5, отсутствием эффекта — 1 мес. Медиана выживаемости пациентов с хорошим ответом на ЛТ была сопоставима с таковыми после ХТ, но с меньшим количеством осложнений. В целом из 50 пациентов, завершивших полный курс лечения, частота осложнений составила 12 %. Lightdale C.J. et al. [36] добились удовлетворительных результатов при использовании 2D-ДЛТ в сочетании с антикоагулянтной (варфарин) терапией у больных с Мтс различных опухолей в печень. При СОД 30–50 Гр (в среднем 40,5 Гр) из 18 пациентов у 7 был получен хороший объективный ответ, особенно при лечении Мтс низкодифференцированных опухолей. Ни в одном случае не наблюдали развития лучевых гепатитов.

В кооперированных исследованиях группой радиотерапевтических онкологов (RTOG) 2D-ДЛТ самостоятельно или в комбинации с системной химиотерапией была проведена 109 больным с множественным метастатическим поражением печени. У 57 пациентов первичная опухоль локализовалась в органах желудочно-кишечного тракта [37]. При солитарных Мтс сначала облучали всю печень с СОД 30–30,4 Гр за 15–19 фракций, затем прицельно на очаг подвели СОД 20 Гр. При множественных поражениях ограничивались облучением всей печени в СОД от 21 до 37 Гр за 7–15 фракций. Уменьшение боли авторы отметили у 55 % больных, тошноты и рвоты — у 49 %, асцита — у 33 %, снижение температуры тела и ночных потоотделений — у 45 %, у 27 % уменьшилась желтуха и у 28 % улучшился аппетит. При этом ни у одного больного лечение не осложнилось развитием лучевого гепатита. Schulze S., Burcharth E. [30] у больных с Мтс в печень 2D-ДЛТ сочетали с длительной непрерывной инфузией химиопрепаратов. Инфузию проводили в течение 2–7 дней, после чего осуществляли ЛТ, состоящую из 3 циклов с интервалами до 10 дней. При каждом цикле облучение проводили в РОД 2,5 Гр с СОД 10 Гр. В результате средняя продолжительность жизни (СПЖ) всей группы больных увеличилась до 241 сут, а при исходной сохраненной функции печени этот показатель достигал 770 сут.

При повторной лапаротомии у 4 больных были обнаружены лишь небольшие остаточные очаги поражения. По мнению авторов, полученные результаты указывают на принципиальную возможность получения объективного и субъективного эффекта после 2D-ДЛТ.

Интересным представляется исследование Тараненко М.Л. [33], в котором у 36 больных с Мтс различных злокачественных новообразований в печень был использован оригинальный режим 2D-ДЛТ. Первичная опухоль локализовалась в органах желудочно-кишечного тракта у 17 человек, в молочной железе — у 12, в легких — у 7 больных. Солитарный Мтс имел только 1 (9,1 %) больной, у остальных были множественные поражения. Следует отметить, что в 14 (36,3 %) случаях печень была единственным местом локализации Мтс, в 22 (63,7 %) — они выявлены и в других органах. ЛТ проводили в режиме суперфракционирования дозы, 2 раза в день с разовой очаговой дозой по 1 Гр, через 4 часа. Сеанс ЛТ проводили по следующей схеме: утром с переднего поля облучали печень в дозе 0,1 Гр, затем после 3-минутного перерыва (автор не объясняет необходимость такого перерыва) с того же поля облучали в дозе 0,5 Гр. Через 4 ч облучали печень с заднего поля в дозе 0,1 Гр и 0,4 Гр с 3-минутным перерывом и 0,5 Гр — с переднего поля. СОД ЛТ составляла 30 Гр. К середине курса лучевой терапии у 14 (36,7 %) больных исчезли болевые ощущения, улучшилось общее состояние, у 28 (81,9 %) больных к концу курса наметилась тенденция к нормализации биохимических показателей крови. При этом ни у одного больного не развились лучевые гепатиты или реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. У 18,9 % больных наблюдали общие лучевые реакции организма в виде лейкопении и анемии, которые купировались проведением гемостимулирующей терапии и не требовали прерывания курса ЛТ. Пациентам проводили также гепатопротекторную терапию (ливовин, эссенциале, карсил). Средняя продолжительность жизни больных после окончания курса ЛТ составила 7–9 мес. Причиной смерти у 18,9 % больных явилась генерализация опухолевого процесса в виде Мтс в легкие и головной мозг. Таким образом, в данном исследовании почти у 82 % больных с Мтс поражением печени 2D-ДЛТ позволила получить выраженный симптоматический эффект, а в некоторых случаях и коррекцию биохимических показателей. Это дало возможность автору сделать вывод, что конвенциональная ДЛТ является наиболее простым и доступным методом лечения метастатического поражения печени и может быть использована даже при нарушенной функции печени, т.е. при наличии противопоказаний к химиотерапии.

Yeo S-G. et al. [38] при 2D-ДЛТ всей печени с массивным Мтс поражением с СОД, не превышающими 30 Гр, получили значительное улучшение печеночной функции и увеличение продолжительности жизни больных в среднем на 80 сут (от 20 до 289 сут). Soliman H. et al. [39] из 41 больного с опухолями печени (у 21 гепатоцеллюлярный рак, у 20 — Мтс) в течение 1 мес после 2D-ДЛТ в 48 % наблюдали уменьшение симптоматики заболевания и соответственно улучшение качества жизни. Результаты других исследований также подтверждают, что ДЛТ всей печени или ее доли небольшими СОД показано больным с нерезектабельными Мтс или при непереносимости ХТ [19, 40–42].

Таким образом, при множественном опухолевом поражении печени субтотальное или тотальное облучение с использованием ДЛТ с 2D планированием позволяет получить паллиативный и симптоматический эффекты, а в некоторых случаях — и увеличение продолжительности жизни больных. Дальнейшее улучшение результатов 2D-ДЛТ для этой категории больных может быть связано с разработкой режимов фракционирования дозы облучения и/или с использованием радио- и химиомодификаторов, в частности гипертермии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Поляков А.Н. и соавт. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении. // *Анналы хирургической гепатологии*, 2010, № 2, С. 9–17.
2. Чиссов В.И., Бутенко А.В., Вашакмадзе Л.А. и соавт. Хирургическое лечение первичного и метастатического рака печени. // *Рос. онкол. журнал*, 2010, № 5, С. 8–12.
3. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Поляков А.Н. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. // *Русс. мед. журнал*, 2009, № 13, С. 853–861.
4. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М.: Практическая медицина, 2011, С. 425–446.
5. Culy C.R., Clemett D., Wiseman L.R. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. // *Drugs*, 2000, **60**, No. 4, P. 895–924.
6. Seong J. Challenge and hope in radiotherapy of hepatocellular carcinoma. // *Yonsei Med J.* // 2009, **50**, No. 5, P. 601–612.
7. Ben-Josef E., Normolle D., Ensminger W.D. et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, **23**, No. 34, P. 8739–8747.
8. Feng M., Ben-Josef E. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2011, **21**, No. 4, P. 271–277.
9. Guha C., Kavanagh B.D. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2011, **21**, No. 4, P. 256–263.
10. Lee I.J., Seong J. Radiosensitizers in hepatocellular carcinoma. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2011, **21**, No. 4, P. 303–311.
11. Topkan E., Onal H.C., Yavuz M.N. Managing liver metastases with conformal radiation therapy. // *J. Support Oncol.*, 2008, **6**, No. 1, P. 9–13.
12. Russell A.H., Clyde C., Wasserman T.H. et al. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, **27**, No. 1, P. 117–123.
13. Ingold J.A., Reed G.B., Kaplan H.S., Bagshaw M.A. Radiation Hepatitis. // *Amer. J. Roentgenol/ Radium Ther. Nucl. Med.* 1965, **93**, P. 200–208.
14. Голощанов Р.С., Коков Л.С., Вишневский В.А. и соавт. Регионарная артериальная химиоэмболизация и химиоиммуноэмболизация в комплексном лечении рака толстой кишки с метастазами в печень. // *Хирургия*, 2003, № 7, С. 66–71.
15. Takeda A., Takahashi M., Kunieda E. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with and without transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma not eligible for other ablation therapies: Preliminary results for efficacy and toxicity. // *Hepatol. Res.*, 2008, **38**, P. 60–69.
16. Dawson L.A., Eccles C., Bissonnette J.P., Brock K.K. Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, **62**, No. 4, P. 1247–1252.
17. Lee M.T., Kim J.J., Dinniwell R. et al. A phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. // *J. Clin. Oncol.*, 2009, **27**, P. 1585–1591.
18. Lock M.I., Hoyer M., Bydder S.A. et al. An international survey on liver metastases radiotherapy. // *Acta Oncol.*, 2012, **51**, No. 5, P. 568–574.
19. Mendez R.A., Hoyer M. Radiation therapy for liver metastases. // *Curr. Opin. Support Palliat. Care*, 2012, **6**, No. 1, P. 97–102.
20. Robertson J.M., Lawrence T.S., Walker S. et al. The treatment of colorectal liver metastases with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995, **32**, No. 2, P. 445–450.
21. Scheffer T.E., Kavanagh B.D. Radiation therapy for liver metastases. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2011, **21**, No. 4, P. 264–270.

22. Lock M.I., Hoyer M., Bydder S.A. *et al.* An international survey on liver metastases radiotherapy. // *Acta Oncol.*, 2012, **51**, No. 5, P. 568–574.
23. Aebbersold D.M. Potential and future strategies for radiotherapy in hepatocellular carcinoma. // *Liver Int.*, 2009, **29**, No. 2, P. 145–146.
24. Herfarth K.K., Debus J., Lorth F. *et al.* Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2001, **19**, P. 164–170.
25. Wulf J., Hadinger U., Oppitz U. *et al.* Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. // *Strahlenther. Onkol.*, 2001, **177**, No. 12, S. 645–655.
26. Scorsetti M., Bignardi M. Conformal and stereotactic radiotherapy in hepatocellular carcinoma. // *Ann. Ital. Chir.*, 2008, **79**, No. 2, P. 107–110.
27. Martinez-Monge R., Nag S., Nieroda C.A. *et al.* Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastatic to the liver. // *Cancer*, 1999, **85**, No. 6, P. 1218–1224.
28. Kennedy A., Nag S., Salem R. *et al.* Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, **68**, No. 1, P. 13–23.
29. Nicolay N.H., Berry D.P., Sharma R.A. Liver metastases from colorectal cancer: radioembolization with systemic therapy. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2009, **6**, No. 12, P. 687–697.
30. Schulze S., Burchard E. Embolisation of hepatic artery in liver cancer. // *Ann. Chir. Gynec.* 1986, **75**, No. 200, P. 91–94.
31. Nijsen J.F., van het Schip A.D., Hennink W.E. *et al.* Advances in nuclear oncology: microspheres for internal radionuclide therapy of liver tumours. // *Curr. Med. Chem.*, 2002, **9**, P. 73–82.
32. Boda-Heggemann J., Dinter D., Weiss C. *et al.* Hypofractionated image-guided breath-hold SABR (stereotactic ablative body radiotherapy) of liver metastases: clinical results. // *Radiat. Oncol.*, 2012, **7**, No. 92 (doi: 10.1186/1748-717X-7-92).
33. Тараненко М.Л. Лучевая терапия метастазов в печень. // *Международ. мед. журнал (Украина)*, 2006, № 2, С. 111–114.
34. Prasad B., Lee M-S., Hendrickson F.R. Irradiation of hepatic metastases. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1977, **2**, No. 1, P. 129–132.
35. Sherman D.M., Weichselbaum R.R., Order S.E. *et al.* Palliation of hepatic metastasis. // *Cancer*, 1978, **41**, P. 2013–2017.
36. Lightdale C.J., Wasser J., Coleman M. *et al.* Anticoagulation and high dose liver radiation: a preliminary report. // *Cancer*, 1979, **43**, No. 1, P. 174–181.
37. Borgelt B.B., Gelber R., Brady L.W. *et al.* The palliation of hepatic metastases: Results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1981, **7**, P. 587–591.
38. Yeo S-G., Kim D.Y., Kim T.H. Whole-liver radiotherapy for end-stage colorectal cancer patients with massive liver metastases and advanced hepatic dysfunction. // *Radiat. Oncol.*, 2010, **5**, No. 97 (doi:10.1186/1748-717X-5-97 (<http://www.ro-journal.com/content/5/1/97>)).
39. Soliman H., Ringash J., Jiang H. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. // *J. Clin. Oncol.*, 2013, **31**, No. 31, P. 3980–3986.
40. Ben-Josef E., Lawrence T.S. Radiotherapy for unresectable hepatic malignancies. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2005, **15**, P. 273–278.
41. Greco C., Catalano G., Di Grazia A., Orecchia R. Radiotherapy of liver malignancies. From whole liver irradiation to stereotactic hypofractionated radiotherapy. // *Tumori*, 2004, **90**, P. 73–79.
42. Malik U., Mohiuddin M. External-beam radiotherapy in the management of liver metastases. // *Semin. Oncol.*, 2002, **29**, No. 2, P. 196–201.

Поступила: 27.05.2014

Принята к публикации: 28.10.2014

В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова**РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ****¹⁸⁸RE-ГИДРОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ****V.V. Krylov, T.U. Kochetova****Radionuclide Therapy with Rhenium-188-HEDP for the Treatment of Patients with Bone Metastases**

РЕФЕРАТ

Одним из эффективных методов лечения обширной группы тяжелых пациентов с множественными метастазами различных опухолей в кости и болевым синдромом является радионуклидная терапия (РНТ). ¹⁸⁸Re-HEDP — один из эффективных, безопасных и удобных в клиническом применении остеотропных радиофармпрепаратов (РФП). Накоплен обширный опыт применения этого препарата в мировой клинической практике, в России завершены клинические испытания отечественного аналога ¹⁸⁸Re-КЭДФ.

Многочисленные исследования подтвердили безопасность применения ¹⁸⁸Re-HEDP (КЭДФ) в терапевтической дозировке 2,6–3,3 ГБк. Гематологическая токсичность является основным побочным эффектом и проявляется в виде обратимой тромбоцитопении и лейкопении I–II степени через 3–5 нед после введения препарата. Эффективность ¹⁸⁸Re-HEDP (КЭДФ) не уступает другим остеотропным РФП и достигает 80 %. В проспективном рандомизированном исследовании повторных введений ¹⁸⁸Re-HEDP с интервалом в 8 нед при раке предстательной железы с метастазами в кости было показано увеличение эффективности с 60 до 90 %, а также выявлено увеличение продолжительности жизни пациентов с 7,0 мес при однократном введении РФП, до 12,7 мес при двукратном. Противоопухолевый эффект заключался в снижении уровня ПСА на 50 % длительностью более 8 нед у 39 % пациентов после двукратного введения и только у 7 % после однократного, уменьшение количества очагов по данным остеосцинтиграфии чаще наблюдалось после двукратного введения ¹⁸⁸Re-HEDP. Разрабатываются схемы комплексного лечения больных с метастазами в кости, в частности, показана целесообразность сочетания РНТ с бисфосфонатами, разработаны схемы безопасного последовательного сочетания химиотерапии и ¹⁸⁸Re-HEDP.

Ключевые слова: метастазы в кости, радионуклидная терапия, рений-188 ОЭДФ болевой синдром, паллиативная терапия

ABSTRACT

Radionuclide therapy is one of the effective treatment modalities to palliate painful bone metastases, improving this kind of therapy is an important task. ¹⁸⁸Re-HEDP is one of safe and effective bone-seeking radiopharmaceuticals; moreover, it is very convenient in clinical practice. It has been used in the world practice since 1998; clinical studies of Russian analogue were finished in 2013.

¹⁸⁸Re is a powerful β -emitter, presence of γ -rays allows facile visualization of its distribution in human body using simple bone scan. ¹⁸⁸Re is convenient because it can be obtained from in-house ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re generator. Multiple clinical studies confirmed that ¹⁸⁸Re-HEDP is effective and safe in dosage of 2.6–3.3 GBq. The main side effect is decrease of platelet and white blood cell count grade I–II, 3–5 weeks after injection. Its efficacy is similar to other bone-seeking radiopharmaceuticals and can attain 80 % after single injection. Prospective randomized trial demonstrated benefits of repeated bone targeted therapy in hormone-resistant prostate cancer patients. The group of patients received two injections with 8 weeks interval showed increase in palliative efficacy from 60 % to 90 %; furthermore, there was benefit in overall survival (12.7 months compared to 7.0 months in the single injection group) and time to progression (7.0 months compared to 2.3 months). In addition, there was antitumoral effect, in repeated treatment group more often lasting 50 % PSA decrease (39 % and 7 % respectively) and bone scan regression was found. ¹⁸⁸Re-HEDP can be effective in combination with other treatment modalities. Some treatments protocols of serial chemotherapy and ¹⁸⁸Re-HEDP radionuclide therapy were designed. Further investigation may show the influence of these schedules on patients' survival.

In conclusion, ¹⁸⁸Re-HEDP may become useful and convenient treatment modality in Russian clinical practice.

Key words: bone metastases, radionuclide therapy, rhenium-188 HEDP, pain syndrome, palliation therapy

Введение

Метастазы в кости — распространенное и тяжелое проявление онкологических заболеваний. Наиболее часто они развиваются при раке предстательной (от 33 до 85 %) и молочной (от 47 до 85 %) железы. Несколько реже метастазы в кости встречаются при раке легкого (от 30 до 66 %), почки (от 33 до 40 %), щитовидной железы (от 28 до 60 %) [1]. При развитии метастатического поражения костей могут возникать такие осложнения как синдром сдавления спинного мозга, гиперкальциемия и патологические переломы.

Однако одним из ведущих симптомов часто является боль. Боль может быть единственным проявлением онкологического процесса в костях, нарастая по мере прогрессирования процесса, боль резко снижает качество жизни, способствует развитию тревоги и депрессии, приводит к вынужденному ограничению активности пациента и инвалидности [2]. Несмотря на то, что на сегодняшний день нет никаких методов радикального излечения больных с множественными метастазами в кости, даже при минимально благоприятном прогнозе необходимо стремиться к сохра-

нению, а если возможно и повышению качества жизни таких больных [1, 3].

Достижения современной онкологии позволили увеличить выживаемость больных, однако это парадоксальным образом способствовало росту числа пациентов, имеющих метастазы в кости и сохраняющих возможность прожить достаточно длительное время. У 60–80 % пациентов с поражением скелета развивается клинически значимый болевой синдром, требующий обязательной коррекции [1].

Нормальная костная ткань подвергается постоянному remodelированию, что обеспечивает поддержание механической прочности. Этот процесс осуществляется благодаря деятельности остеокластов и остеобластов. Остеокласты разрушают костную ткань, в то время как остеобласты замещают ее новой. Этот процесс контролируется различными биологически активными веществами, такими как паратгормон, цитокины, активирующие остеокласты, факторы роста. Во время костной резорбции из костного матрикса высвобождаются факторы роста и минеральные вещества. Опухолевые клетки стимулируют деятельность остеокластов, в результате чего выделяются факторы роста, которые, в свою очередь, могут стимулировать рост опухолевых клеток [4].

Механизм формирования боли у таких пациентов состоит из множества факторов. Одним из механизмов, возможно, является повышенная активность остеокластов и остеопения. Другим механизмом может быть выделение опухолевыми клетками веществ, которые увеличивают чувствительность ноцицепторов или непосредственно стимулируют их. Закисление среды в опухоли также приводит к стимулированию нервных окончаний. Непосредственное повреждение нервов растущей опухолью может приводить к возникновению невропатической боли [4]. При значительном поражении кости и нарушении ее механической функции возникает периостальное напряжение, что также может сопровождаться выраженным болевым синдромом, при резком усилении локальной боли можно заподозрить патологический перелом.

По характеру боль может быть хронической, медленно прогрессирующей от недели к неделе, часто усиливающейся в ночное время или приступообразной, связанной с физической нагрузкой, определенным положением тела. Эпизоды острой боли могут возникать на фоне имеющейся хронической. Психологическое состояние пациента в значительной степени влияет на интенсивность восприятия боли. Чувство безнадежности и страх смерти, напряженное ожидание боли в сочетании с депрессией значительно ухудшают общее состояние больного. В связи с этим, стойкое избавление от боли или хотя бы

снижение ее интенсивности является одним из самых значимых факторов в улучшении качества жизни онкологического больного с костными метастазами [1, 3].

Оценка боли может проводиться при помощи визуально-аналоговой шкалы, где 0 означает полное отсутствие боли, а 10 (или 100) — максимально возможную, нестерпимую боль. Имеет значение также количество потребляемых анальгетиков, что должно учитываться при оценке динамики состояния пациента. Эффективность паллиативной терапии в борьбе с болевым синдромом чаще всего оценивается как полный ответ (полное отсутствие боли без увеличения количества потребляемых анальгетиков), частичный ответ (снижение боли на 2 и более пункта по десятибалльной визуально-аналоговой шкале без увеличения количества потребляемых анальгетиков), прогрессирование болевого синдрома (усиление боли на 2 пункта по визуально-аналоговой шкале или увеличение количества потребляемых анальгетиков на 25 % и более) [4].

Существует множество методов лечения пациентов с метастатическим поражением костей и болевым синдромом: дистанционная лучевая терапия, химиотерапия, гормонотерапия, бисфосфонаты, хирургическое лечение, физические методы, симптоматическая терапия и радионуклидная терапия [1].

Однако эти методы имеют свои ограничения. Так, хирургические методы применяются, в основном, для лечения осложнений, таких как патологические переломы и компрессия спинного мозга и для лечения одиночных метастазов в кости. Химиотерапия, гормонотерапия, терапия бисфосфонатами — эффективные методы лечения онкологических больных с метастазами в кости, однако их обезболивающий эффект, как правило, недостаточен. Дистанционная лучевая терапия может с успехом применяться при малом количестве метастатических очагов в костях и при локализованной боли. Симптоматическая терапия по трехступенчатой схеме обладает рядом серьезных побочных эффектов, не оказывает влияния на прогноз заболевания и требует постоянного внимания со стороны медицинского персонала, а также значительных экономических затрат. В случаях распространенного метастатического процесса, при рецидивах боли, мигрирующих болях без четкой локализации ведущим методом лечения становится радионуклидная терапия.

Радионуклидная терапия уже несколько десятилетий успешно используется для паллиативной помощи больным с множественными метастазами в кости и болевым синдромом. Наиболее широко применяются препараты на основе ^{89}Sr (^{89}Sr хлорид) и ^{153}Sm (^{153}Sm -EDMP, лексидронам, самария оксабифор,

^{153}Sm). Каждый из этих препаратов зарекомендовал себя в клинической практике как эффективный и безопасный, однако идеальный радиофармацевтический препарат все еще не найден.

Первые публикации об остеотропных радиофармацевтических препаратах на основе ^{188}Re появились позднее, они датируются 1997 г. [5]. Результаты доклинических испытаний аналогичного препарата в России опубликованы в 2007 г. [6]. Отличительными чертами ^{188}Re являются привлекательные физико-химические свойства. Высокая энергия β -частиц позволяет предполагать не только высокую клиническую эффективность в борьбе с болевым синдромом при метастазах в кости, но и возможное противоопухолевое действие. Присутствие γ -излучения в спектре ^{188}Re позволяет сравнительно легко проводить дозиметрические исследования и контролировать распределение радиофармацевтического препарата в теле человека. Короткий период полураспада предполагает низкую токсичность и предсказуемость побочных эффектов. Одним из преимуществ препаратов на основе ^{188}Re перед другими является возможность получения этого радионуклида непосредственно в клинике с использованием генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, схожего с генератором $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [7]. Это определяет доступность препарата по требованию и низкую стоимость относительно других радиофармацевтических препаратов. В качестве носителя используется остеотропное вещество — гидроксипропилендифосфонат (HEDP, или КЭДФ).

На доклиническом этапе была показана высокая радиохимическая чистота получаемого из генератора препарата (более 95 %), стабильность соединения ^{188}Re -HEDP, или ^{188}Re -КЭДФ, быстрая экскреция препарата с мочой и низкая лучевая нагрузка на критические органы [7–9].

Физико-химические свойства и фармакокинетика препарата ^{188}Re -HEDP

По своей химической природе ^{188}Re -HEDP является фосфонатным соединением, он фиксируется в очагах усиленной минерализации (в метастазах) так же, как и ^{153}Sm -EDTMP.

^{188}Re обладает значительной (одной из самых высоких среди всех известных радионуклидов, применяемых в паллиативной терапии) энергией β -излучения 2,12 МэВ с максимальным пробегом β -частиц до 10 мм. Эти свойства предполагают большую, чем у других радионуклидов, поражающую способность в отношении опухолевых клеток, но, вместе с тем, и большую опасность излишнего облучения красного костного мозга, хотя короткий период полураспада (17 часов) позволяет избежать излишней миелотоксичности. Наличие γ -излучения (155 кэВ) позволяет

получать изображение скелета при остеосцинтиграфии, контролировать накопление препарата в патологических очагах, проводить индивидуальную дозиметрию. Результаты клинических исследований ^{188}Re -HEDP показывают высокую скорость выведения препарата с мочой, 25–32 % от введенной активности выводится в течение первых трех часов после введения [10], в течение 8 часов элиминируется в среднем 41 %, а в течение 48 часов — 60 ± 12 % от введенной активности препарата [11]. Согласно дозиметрическим исследованиям, ^{188}Re -HEDP быстро выводится из мягких тканей и здоровых костей, задерживаясь в метастатических очагах. Данные дозиметрического исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

Соотношение эффективного периода полувыведения ($T_{1/2\text{эф}}$) ^{188}Re -HEDP и поглощенных доз в теле человека

	$T_{1/2\text{эф}}$, ч	Поглощенные дозы, мГр/МБк
Метастатические очаги	$15,9 \pm 3,5$	$3,83 \pm 2,01$
Костный мозг	$10,8 \pm 2,1$	$0,61 \pm 0,21$
Почки	$12,7 \pm 2,2$	$0,71 \pm 0,22$
Мочевой пузырь	$7,7 \pm 3,4$	$0,99 \pm 0,18$
Все тело	$10,9 \pm 2,1$	$0,07 \pm 0,02$

Схожие данные были получены при клиническом применении отечественного препарата ^{188}Re -КЭДФ [12].

Безопасность и эффективность

В 2000 г. были опубликованы материалы исследования с возрастающими дозировками ^{188}Re -HEDP (1,3, 2,6, 3,3 и 4,4 ГБк) с определением максимальной переносимой и рекомендуемой терапевтической активности для лечения больных с метастазами рака предстательной железы в кости [13]. Паллиативный эффект был достигнут у 60–75 % пациентов, получивших 2,6 ГБк и более исследуемого препарата. Токсичность проявлялась в виде снижения количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови через 4 нед после введения. Степень выраженности гематологической токсичности зависела от вводимой активности и от исходного количества тромбоцитов. При введении 3,3 ГБк ^{188}Re -HEDP наблюдалась обратимая тромбоцитопения I и II степени, лейкопения I степени. При введении 4,4 ГБк у пациентов с исходным количеством тромбоцитов менее $200 \times 10^9/\text{л}$ зафиксирована неприемлемая гематологическая токсичность — тромбоцитопения III и IV степени и лейкопения III степени. По итогам исследования оптимальной терапевтической активностью ^{188}Re -

HEDP признано 3,3 ГБк, тогда как применение 4,4 ГБк возможно только в случаях с исходно высокими гематологическими показателями [13].

В последующих исследованиях была подтверждена безопасность применения препарата в фиксированной дозировке 3 ГБк для лечения болевого синдрома при метастазах рака молочной и предстательной железы в кости [10].

^{188}Re -HEDP показал высокую эффективность в борьбе с болевым синдромом при метастазах различных опухолей в кости. По разным данным, общий ответ на лечение составляет около 77–80 %.

В 2001 г. опубликовано исследование, в которое вошел 61 пациент с метастазами различных опухолей в кости и болевым синдромом [14]. Все больные получили однократно ^{188}Re -HEDP, вводимая активность колебалась от 1,1 до 6,9 ГБк. Снижения боли удалось достичь в 80 % случаев: в 77 % случаев при раке легкого, в 80 % при раке предстательной железы, в 83 % при раке молочной железы, у всех больных раком мочевого пузыря, у 50 % больных раком почки и у 50 % больных ринофарингеальным раком. При этом случаев тяжелой гематологической токсичности выявлено не было [14].

В 2011 г. опубликованы материалы исследования эффективности и безопасности ^{188}Re -HEDP в дозировке 20, 30, 40 и 50 МБк/кг при метастазах различных опухолей в кости [15]. Из всех 60 случаев только в одном была выявлена обратимая тромбоцитопения третьей степени через 4 нед после введения (пациент получил препарат из расчета 30 МБк/кг). Во всех остальных случаях наблюдалась обратимая тромбоцитопения и/или лейкопения I–II степени. Статистически значимое снижение количества тромбоцитов наблюдалось через 3–4 нед после введения, nadir регистрировался через 4 нед. Снижение количества лейкоцитов в крови было менее выраженным и наблюдалось через 2, 3 и 4 нед после введения с nadirом через 3 нед. К восьмой неделе наблюдения количество тромбоцитов и лейкоцитов восстанавливалось до исходного уровня. Также было выявлено постепенное снижение уровня гемоглобина с минимумом через 8 нед после введения препарата. Показана зависимость между дозировкой ^{188}Re -HEDP и степенью снижения показателей крови, однако статистически значимой разницы между исследуемыми группами выявлено не было. В то же время была выявлена зависимость между исходными показателями крови и степенью выраженности гематологической токсичности [15]. Так, тромбоцитопения была зарегистрирована у 7 (43,8 %) из 16 пациентов с исходным количеством тромбоцитов менее $200 \times 10^9/\text{л}$ и только у 4 (9,1 %) из 44 пациентов с количеством тромбоцитов более $200 \times 10^9/\text{л}$. Из 6 пациентов с исходным количеством

лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$ у трех (50 %) была выявлена лейкопения II степени, в то время как лейкопения II степени была выявлена только у двух (3,7 %) из 54 пациентов с исходным количеством лейкоцитов более $4 \times 10^9/\text{л}$. У 9 (81,8 %) из 11 пациентов с исходно низким уровнем гемоглобина (менее 120 г/л) наблюдалась анемия после лечения, в то же время анемия наблюдалась только у двух (12,5 %) из 49 больных с уровнем гемоглобина более 120 г/л. Клинически значимых проявлений негематологической токсичности выявлено не было, но у одного пациента, получившего препарат в дозировке 20 МБк/кг, наблюдалась тошнота, рвота и потливость после введения ^{188}Re -HEDP, у пяти пациентов был зарегистрирован эффект обострения, т.е. усиления болевого синдрома после введения препарата. Паллиативный эффект был достигнут у 44 (73,3 %) из 60 больных, продолжительность действия составляла от 4 до 8 нед, в среднем 6,9 нед, время до наступления обезболивающего эффекта составляло от 1 до 7 дней, в среднем 4,1 сут. Полный ответ был достигнут у 10 % пациентов, значительный — у 25 %, средний уровень обезболивания — у 38,33 % пациентов. В группах по вводимой активности 20, 30, 40 и 50 МБк/кг общий ответ составил 61,1, 64,3, 85,7 и 85,7 % соответственно. По нозологическим группам общий ответ составил 84,6 % у больных раком предстательной железы, 78,6 % у больных раком молочной железы, у 62,2 % больных раком легкого и у 55,6 % больных раком печени [15].

Отдельно проводились клинические исследования эффективности препарата для лечения метастатического поражения костей при раке предстательной железы и легкого. В случае рака предстательной железы получены следующие результаты (в исследование включено 25 больных, вводимая активность 2700–3459 МБк) [16]. Кратковременное усиление болевого синдрома, возникавшее в период до 14 сут (эффект обострения), наблюдалось у 16 % пациентов, стойкое снижение боли достигнуто в 74 % случаев, в 20 % удалось достичь полного эффекта с отсутствием болевого синдрома и отменой анальгетиков (период наблюдения составлял 12 нед). Лечение препаратом ^{188}Re -HEDP не привело к статистически значимому изменению уровня ПСА у больных до лечения и через 12 нед после лечения, также у большинства пациентов не изменились данные остеосцинтиграфии. Однако были зарегистрированы отдельные случаи значимого снижения уровня ПСА после лечения ^{188}Re -HEDP. У трех пациентов зарегистрировано снижение количества метастатических очагов по данным остеосцинтиграфии [16].

В другое исследование были включены 30 пациентов с метастазами рака легкого в кости и болевым синдромом (вводимая активность от 1,15 до 4,6 ГБк

^{188}Re -HEDP). Уменьшения боли удалось достичь в 80 % случаев, при этом 46 % больных смогли прекратить прием анальгетиков после лечения. Клинически значимой гематологической токсичности выявлено не было [17].

Схожие результаты были получены при клинических исследованиях эффективности и безопасности отечественного препарата ^{188}Re -КЭДФ для лечения больных с метастазами различных опухолей в кости [12, 18].

^{188}Re -HEDP в сравнении с другими радиофармацевтическими препаратами

Как уже отмечалось, ^{188}Re (период полураспада 17 ч), относится к короткоживущим радионуклидам, к этой же группе можно отнести ^{153}Sm (1,9 сут) и ^{186}Re (3,7 сут). В то же время одним из наиболее распространенных препаратов для лечения онкологических больных с метастазами в кости в отечественной клинической практике является ^{89}Sr -хлорид, который относится к долгоживущим радионуклидам (период полураспада 50,5 сут).

В публикациях, посвященных сравнению клинической эффективности и безопасности различных остеотропных радиофармацевтических препаратов, статистически достоверных различий выявлено не было [19]. Однако некоторые различия действия короткоживущих и долгоживущих радионуклидов все же существуют. В частности, при применении препарата ^{89}Sr -хлорида от момента введения препарата до наступления клинического ответа проходит больше времени, чем при применении радиофармацевтических препаратов на основе короткоживущих радионуклидов. Следовательно, этот препарат можно применять при относительно стабильном состоянии больного с умеренно-выраженным болевым синдромом [4]. Согласно рекомендациям МАГАТЭ, выбор терапевтического радиофармацевтического препарата для лечения больных с метастазами в кости и болевым синдромом должен основываться на распространенности метастатического поражения в костях, размере метастатических очагов (относительно пробега β -частиц радионуклида), состоянии костного мозга пациента, с учетом доступности радиофармацевтических препаратов. В случаях, когда количество очагов в костях ограничено, у пациента хороший резерв костного мозга и поддающийся симптоматическому контролю болевой синдром, лечение препаратом ^{89}Sr -хлоридом является простым, безопасным и высокоэффективным [4]. С другой стороны, при значительном поражении костей по данным остеосцинтиграфии (при диффузном поражении скелета, наличии метастатических очагов во всех отделах скелета, при поражении длинных трубчатых костей), в случа-

ях ограниченного резерва костного мозга (вследствие прогрессирования заболевания с замещением костного мозга или предшествующей химиотерапии, дистанционной лучевой терапии, многократной радионуклидной терапии) и при тяжелом, не поддающемся симптоматическому контролю, болевом синдроме, когда быстрое наступление клинического эффекта является значимым, предпочтение следует отдавать короткоживущим радиофармацевтическим препаратам [4], таким как ^{188}Re -КЭДФ и ^{153}Sm -оксабифор. Литературные данные [1, 4] по эффективности применяемых в России радиофармацевтических препаратов приведены в табл. 2.

Таблица 2

Соотношение эффективности терапевтических остеотропных радиофармацевтических препаратов

Препарат	Обезболивающий эффект			
	Общий ответ, %	Полный ответ, %	Время до наступления эффекта	Продолжительность эффекта
^{89}Sr -хлорид	45–90	10–22	2–4 нед	3–6 мес
^{153}Sm -EDMP	65–80	16–25	2–7 сут	2–6 мес
^{188}Re -HEDP	64–77	22–26	2–7 сут	2–4 мес

Повторные курсы радионуклидной терапии, влияние на выживаемость

В 1998–2000 гг. в Германии проводилось рандомизированное проспективное исследование повторных введений остеотропного препарата ^{188}Re -HEDP для лечения гормон-рефрактерного рака предстательной железы с метастазами в кости [20]. Все пациенты получали ^{188}Re -HEDP в дозировке 40,7 МБк/кг, рандомизация выполнялась через 7 нед после введения препарата; если к 8-й неделе показатели крови пациентов были неудовлетворительные, они исключались из исследования. Таким образом были исключены 2 пациента из группы однократного введения и 4 из группы многократного. За пациентами из группы однократного введения (группа А) устанавливалось наблюдение, пациенты, рандомизированные во вторую группу (группа В), получали повторные введения препарата через 8 нед после первого. Целью исследования являлась оценка как паллиативного эффекта, так и времени до начала прогрессирования заболевания. На этапе рандомизации статистически значимых различий между группами не было. Длительность обезболивающего эффекта, как и общий процент пациентов со снижением боли после терапии, были достоверно выше в группе В. Через 6 мес после введения препарата обезболивающий эффект ^{188}Re -HEDP сохранялся только у 1 (5,6 %) из 18 ответивших на ле-

чение больных из группы А и у 14 (60,8 %) из 23 ответивших на лечение из группы В. Таким образом, показано, что при повторных введениях $^{188}\text{Re-HEDP}$ можно увеличить общий процент снижения боли с 60 до 92 %, а длительность этого эффекта продлить с 2,6 до 5,7 мес [20].

Из этих данных также следует, что при отсутствии эффекта после первого введения радиофармацевтического препарата паллиативный эффект может быть достигнут при повторном его введении. Было выявлено статистически значимое различие оценки боли по визуально-аналоговой шкале и различие в изменениях количества потребляемых анальгетиков между группами А и В. Снижение уровня ПСА более чем на 50 % продолжительностью минимум 8 нед было выявлено только у двух (менее 7 %) больных из группы А и у 11 больных (39 %) из группы В. В группе В чаще можно было видеть скинтиграфические признаки регрессии опухолевого поражения костей. Время до прогрессирования (медиана) в группе А составило 2,3 (0–12,2) мес, в группе В — 7,0 (0–24,1) мес ($p = 0,0013$). Также было выявлено статистически значимое различие в общей выживаемости пациентов: в группе больных, получивших только 1 введение $^{188}\text{Re-HEDP}$, выживаемость составила 7,0 (1,3–36,7) мес, медиана выживаемости в группе пациентов, получивших 2 введения, составила 12,7 (4,1–32,2) мес ($p = 0,043$) [20].

Увеличение выживаемости пациентов при двукратном и многократном введении $^{188}\text{Re-HEDP}$ было показано и в последующих ретроспективных исследованиях [21]: общая выживаемость могла быть увеличена с 4,5 до 15,6 мес, а обезболивающий эффект мог достигать 90 % при многократных введениях $^{188}\text{Re-HEDP}$ для лечения пациентов с прогрессирующим гормон-рефрактерным раком предстательной железы.

Терапия препаратом $^{188}\text{Re-HEDP}$ в сочетании с другими методами лечения

В современной онкологической практике уже долгое время развиваются схемы комбинированного лечения больных, многие из них хорошо себя зарекомендовали и являются стандартом лечения. Та же тенденция наблюдается и в отношении радионуклидной терапии. Длительное время она использовалась в качестве монотерапии отдельно от других видов лечения (за исключением гормонотерапии). Зачастую это была своего рода терапия отчаяния, которая применялась при отсутствии эффекта от всех остальных методов лечения. Выживаемость тяжелых больных на терминальной стадии заболевания не бывает высокой, и применение радионуклидов на этом этапе не приводило к ощутимым клиническим успехам, что

сформировало у некоторых онкологов негативное отношение к радионуклидной терапии. В настоящее время этот взгляд претерпевает значительные изменения. Накоплен опыт подключения радионуклидной терапии на более ранних этапах лечения, ведутся исследования по оценке влияния радионуклидной терапии на выживаемость пациентов, оцениваются возможности комбинированных схем.

Радионуклидная терапия может успешно сочетаться с дистанционной лучевой терапией очагов с наибольшей болезненностью или с наличием мягкотканого компонента. В ряде случаев лучевая терапия позволяет значительно усилить общий эффект лечения за счет совместного внешнего и внутреннего облучения путем подведения более высоких доз к наиболее клинически значимым очагам [22].

Эффективность применения бисфосфонатов на протяжении всей жизни больных с поражением скелета для подавления роста и распространения метастатических очагов в костях не вызывает сомнения. Однако долгое время считалось, что радиофармацевтические препараты следует вводить не ранее чем через 2 нед после бисфосфонатов. Позднее было показано, что золедроновая кислота не только не снижает накопление радиофармацевтических препаратов с фосфонатными носителями (таких, как ^{153}Sm -оксабифор), но и повышает общий терапевтический эффект, если ее использовать за 1–3 сут до введения ^{153}Sm -оксабифора [23].

Несмотря на наличие гематологической токсичности у терапевтических радиофармацевтических препаратов, активно ведутся разработки комбинированных схем лечения с использованием химиотерапии и радионуклидной терапии. Эффект от подобных схем заключается в том, что появляется возможность воздействовать одновременно на опухолевые клетки изнутри, за счет действия цитотоксических препаратов, и снаружи, через костный матрикс, путем радиационного воздействия, исходящего от терапевтических радионуклидов.

Существует большое количество публикаций, посвященных успешному сочетанию радионуклидной терапии и химиотерапии. К таким сочетаниям относятся применение ^{89}Sr -хлорида (введения повторялись каждые 3 мес) с доксорубицином [24]. Сочетание ^{89}Sr -хлорида с препаратами платины показало преимущество в клинической эффективности, длительности обезболивающего эффекта и медианы выживаемости без прогрессирования, однако статистически значимой разницы в общей выживаемости выявлено не было [25]. Также существует опыт применения ^{89}Sr -хлорида совместно с гемцитабином [26], а $^{153}\text{Sm-EDMP}$ в сочетании с паклитакселом или доцетакселом [27].

Подобные исследования проводились и в отношении ^{188}Re -HEDP. Разработана схема сочетанного применения ^{188}Re -HEDP и капецитабина для лечения пациентов с гормон-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости [28]. Капецитабин метаболизируется в опухолевой ткани, превращаясь в активный 5-фторурацил, который обладает радиосенсибилизирующими свойствами. Показана возможность безопасного применения капецитабина в дозировке 2,5 мг/м²/сутки в два приема в сочетании с радионуклидной терапией препаратом ^{188}Re -HEDP. Капецитабин назначали на 14 дней, через 2 дня после завершения приема капецитабина осуществлялось введение ^{188}Re -HEDP в дозировке 37 МБк/кг. Гематологическая токсичность такой схемы лечения оказалась сравнимой с гематологической токсичностью монотерапии препаратом ^{188}Re -HEDP.

В 2011 г. опубликованы результаты исследования TAXIUM [29], в котором разработана схема лечения больных с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, сочетающая в себе применение доцетаксела и повторные курсы радионуклидной терапии препаратом ^{188}Re -HEDP. В ходе исследования выявлена дозолимитирующая гематологическая токсичность — снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Была рекомендована следующая схема: на первом этапе пациенты получают доцетаксел из расчета 75 мг/кг, проводится 3 цикла химиотерапии 1 раз/21 день, через 3 нед производится введение ^{188}Re -HEDP из расчета 2,5 МБк/кг, через 4 нед после радионуклидной терапии пациенты получают еще 3 курса химиотерапии, через 3 нед после ее завершения производится очередное введение ^{188}Re -HEDP из расчета 1,25 МБк/кг.

Заключение

Радионуклидная терапия может быть эффективным методом лечения большого количества онкологических больных с метастазами в кости и болевым синдромом. Радиофармацевтические препараты избирательно воздействуют на патологические очаги в костях, хорошо переносятся пациентами и позволяют длительно контролировать болевой синдром, значительно снижая его выраженность, уменьшая потребность пациентов в постоянной медицинской помощи, снижая потребность в симптоматических анальгетиках, что, в конечном счете, значительно повышает качество жизни. При многократных введениях и в сочетании с другими методами противоопухолевой терапии применение радиофармацевтических препаратов может увеличивать общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, а в некоторых случаях добиться положительной динамики заболевания.

Радионуклидная терапия показана при наличии множественных (более двух) метастатических очагов в костях, подтвержденных по данным остеосцинтиграфии и рентгенологически или методом магнитно-резонансной томографии. Противопоказаниями для проведения радионуклидной терапии являются анемия, тромбоцитопения и лейкопения, нарушение функции почек, а также наличие прогрессирующих висцеральных поражений, требующих других видов лечения. При ограниченном поражении скелета, контролируемом болевым синдроме и сохранном резерве костного мозга возможно лечение различными терапевтическими радионуклидами. В случае не поддающегося контролю болевого синдрома, при сниженном резерве костного мозга и при значительной распространенности поражения скелета следует отдать предпочтение короткоживущим радиофармацевтическим препаратам, таким как ^{188}Re -КЭДФ.

^{188}Re -КЭДФ — отечественный аналог успешно применяемого в зарубежной практике ^{188}Re -HEDP, обладает теми же фармакокинетическими и терапевтическими свойствами и может успешно применяться в фиксированной дозировке 2,6–3,3 ГБк или из расчета 44 МБк/кг, а в группе низкого риска (гемоглобин более 120 г/л, лейкоциты более $4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты более $200 \times 10^9/\text{л}$) терапевтическая активность может быть повышена до 4,4 ГБк.

После завершения процедуры государственной регистрации ^{188}Re -КЭДФ планируется к выпуску Федеральным центром по проектированию и развитию объектов ядерной медицины ФМБА России под торговым названием «Фосфорен, ^{188}Re ».

Повторные введения ^{188}Re -КЭДФ возможны после восстановления гематологических показателей, но не ранее чем через 8 нед. При повторных введениях может повышаться эффективность обезболивания и общая выживаемость больных.

Сочетание радионуклидной терапии с другими методами лечения повышает эффективность лечения, позволяет длительное время поддерживать высокое качество жизни и мобильность пациентов с метастазами в кости, может влиять на прогноз заболевания.

Методы радионуклидной терапии востребованы, активно и динамично развиваются как в России, так во всем мире, разрабатываются новые, более эффективные схемы лечения, создаются современные радиофармацевтические препараты, хотя до сих пор нет достаточного количества публикаций, отвечающих требованиям доказательной медицины, сопоставляющих результаты применения различных препаратов.

Продолжение исследований в этой области по созданию новых препаратов и разработке методов их применения целесообразно и актуально.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крылов В.В., Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклидная терапия у больных с метастатическими поражениями костей. // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2006, **51**, № 3, С. 65–74.
2. Цыб А.Ф., Крылов В.В., Дроздовский Б.Я. и соавт. Радионуклидная терапия самарием оксабиформом, Sm-153 при раке молочной и предстательной железы с метастазами в кости. // Сиб. онкол. журнал, 2006, № 3, С. 8–17.
3. Крылов В.В., Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости. // Паллиативная медицина и реабилитация, 2005, № 3, С. 40–47.
4. Silberstein E.B., Taylor A.T. Jr. EANM procedure guidelines for treatment of refractory metastatic bone pain. // Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging, 2003, **30**, No. 3, BP. 7–11.
5. Lin W.Y., Lin C.P., Yeh S.J. et al. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. // Eur. J. Nucl. Med., 1997, **24**, No. 6, P. 590–595.
6. Петруев В.М., Сморицанова О.А., Скворцов В.Г. Изучение фармакокинетики ^{188}Re -KNA-гидроксипропилендифосфоната в организме intactных крыс. // Вопросы биол., мед. и фарм. химии, 2007, № 2, С. 11–16.
7. Maxon H.R. 3rd, Schroder L.E., Washburn L.C. et al. Rhenium-188(Sn)HEDP for treatment of osseous metastases. // J. Nucl. Med., 1998, **39**, No. 4, P. 659–663.
8. Knapp F.F. Jr, Beets A.L., Gohlke S. et al. Availability of rhenium-188 from the alumina-based Tungsten-188/Rhenium-188 generator for preparation of Rhenium-188-labeled radiopharmaceuticals for cancer treatment. // Anticancer Res., 1997, **17**, No. 3B, 1783–1795.
9. Hsieh B.T., Hsieh J.F., Tsai S.C. et al. Comparison of various Rhenium-188-labeled diphosphonates for the treatment of bone metastases. // Nucl. Med. Biol., 1999, **26**, No. 8, P. 973–976.
10. Róka R., Séra T., Pajor L. et al. Clinical experience with Rhenium-188 HEDP therapy for metastatic bone pain. // Orv. Hetil, 2000, **141**, Suppl. 7, No. 19, P. 1019–1023.
11. Liepe K., Hliscs R., Kropp J. et al. Dosimetry of ^{188}Re -hydroxyethylidene diphosphonate in human prostate cancer skeletal metastases. // J. Nucl. Med., 2003, **44**, No. 6, P. 953–960.
12. Smolyarchuk M., Davydov G., Aleksandrova A. et al. Evaluation of the pharmacokinetics of ^{188}Re -HEDP and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP in humans. // World J. Nucl. Med., 2013, **12**, Suppl. 2, P. 228–229.
13. Palmedo H., Gohlke S., Bender H. et al. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. // Eur. J. Nucl. Med., 2000, **27**, No. 2, P. 123–130.
14. Li S., Liu J., Zhang H. et al. Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases. // Clin. Nucl. Med., 2001, **26**, No. 11, P. 919–922.
15. Cheng A., Chen S., Zhang Y. et al. The tolerance and therapeutic efficacy of Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in advanced cancer patients with painful osseous metastases. // Cancer Biother. Radiopharm., 2011, **26**, No. 2, P. 237–244.
16. Liepe K., Kropp J., Runge R., Kotzerke J. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. // Brit. J. Cancer, 2003, **89**, Suppl. 18, No. 4, P. 625–629.
17. Zhang H., Tian M., Li S. et al. Rhenium-188-HEDP therapy for the palliation of pain due to osseous metastases in lung cancer patients. // Cancer Biother. Radiopharm., 2003, **18**, No. 5, P. 719–726.
18. Krylov V., Kochetova T., Smolyarchuk M. et al. Evaluation of ^{188}Re -KHEDP (Phosphoren) for palliative treatment in patients with bone metastases. // World J. Nucl. Med., 2013, **12**, Suppl. 2, P. 255–256.
19. Liepe K., Kotzerke J. A comparative study of ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP and ^{89}Sr in the treatment of painful skeletal metastases. // Nucl. Med. Commun., 2007, **28**, No. 8, P. 623–630.
20. Palmedo H., Manka-Waluch A., Albers P. et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. // J. Clin. Oncol., 2003, **21**, Suppl. 1, No. 15, P. 2869–2875.
21. Biersack H.J., Palmedo H., Andris A. et al. Palliation and survival after repeated ^{188}Re -HEDP therapy of hormone-refractory bone metastases of prostate cancer: a retrospective analysis. // J. Nucl. Med., 2011, **52**, No. 11, P. 1721–1726.
22. Krylov V., Gulidov I., Ivanova I. et al. ^{153}Sm -oxabiphore radionuclide therapy combined with external beam radiation therapy (8Gy) in breast cancer patients with bone metastases. // World J. Nucl. Med., 2009, **8**, No. 4, P. 240.
23. Rasulova N., Lyubshin V., Arybzhanov D. et al. Optimal timing of bisphosphonate administration in combination with samarium-153 oxabiphore in the treatment of painful metastatic bone disease. // World J. Nucl. Med., 2013, **12**, No. 1, P. 14–18.
24. Tu S.M., Delpassand E.S., Jones D. et al. Strontium-89 combined with doxorubicin in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer. // Urol. Oncol., 1996, **2**, No. 6, P. 191–197.

25. *Sciuto R., Festa A., Rea S. et al.* Effects of low-dose cisplatin on ^{89}Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. // *J. Nucl. Med.*, 2002, **43**, No. 1, P. 79–86.
26. *Pagliari L.C., Delpassand E.S., Williams D. et al.* A phase I/II study of strontium-89 combined with gemcitabine in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma and bone metastases. // *Cancer*, 2003, **15** Suppl., 97, No. 12, P. 2988–2994.
27. *Ricci S., Boni G., Pastina I. et al.* Clinical benefit of bone-targeted radiometabolic therapy with ^{153}Sm -EDTMP combined with chemotherapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007, **34**, No. 7, P. 1023–1030.
28. *Lam M.G., Bosma T.B., van Rijk P.P., Zonnenberg B.A.* ^{188}Re -HEDP combined with capecitabine in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases: a phase I safety and toxicity study. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, **36**, No. 9, P. 1425–1433.
29. *van Dodewaard-de Jong J.M., de Klerk J.M., Bloemendal H.J. et al.* A phase I study of combined docetaxel and repeated high activity ^{186}Re -HEDP in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone (the TAXIUM trial). // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011, **38**, No. 11, P. 1990–1998.

Поступила: 23.07.2014

Принята к публикации: 28.10.2014

Л.А. Суворова**ВАРИАБИЛЬНОСТЬ КАРТИНЫ КРОВИ В НОРМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ****I.A. Souvorova****Normal Blood and its Potential for Comparative Evaluation of Low-Intensity Radiation Factors Impact**

РЕФЕРАТ

Для оценки влияния на кроветворную систему радиационных факторов малой интенсивности (однократное внешнее радиационное воздействие в дозе менее 1 Гр, хроническое лучевое воздействие в дозах, несколько превышающих предельно допустимые), а также оценки последствий острой лучевой болезни (ОЛБ) необходимо иметь показатели крови в норме. Они должны соответствовать всем требованиям, предъявляемым при выработке нормативов, в т.ч. обследованию достаточно больших контингентов людей, соответствию по возрасту, полу, национальности, профессии, времени года и т.д., а также адекватной математической обработке материала. Сравнительная характеристика показателей крови для оценки влияния различных производственных факторов должна проводиться с учетом вариабельности 10–12 показателей на основе использования коэффициента ухудшения крови (ИКУК) и энтропии лейкоцитарной формулы (ЭЛФК). Для сравнительного анализа влияния различных факторов малой интенсивности на гемопоэз целесообразно иметь региональные нормы.

Ключевые слова: гематологическая норма, радиационные факторы, малая интенсивность, возможности использования

ABSTRACT

Standard blood counts meeting the criteria for developing standards (examination of large groups of patients, matched by age, gender, nationality, occupation, season etc.) and mathematical processing adequate to the task are required to assess the impact of low-intensity radiation factors upon the hematopoietic system (a single external radiation exposure to < 1Gy, chronic radiation exposure to doses more than maximum permissible) and the effects of acute radiation disease. Comparative evaluation of blood values to assess the impact of occupational factors should be adjusted to fluctuations of 10–12 values using blood deterioration ratio and leucogram entropy. To analyse and compare the impact of different low intensity factors upon hemopoiesis its advisable to develop regional standards.

Key words: hematologic norm, low intensity radiation factors, practical applications

Исследование состава периферической крови занимает одно из ведущих мест в комплексе методов, применяемых при обследовании лиц, подвергающихся радиационному воздействию. Ионизирующее излучение обладает высокой биологической активностью. При больших дозах оно оказывает губительное влияние на организм человека и животного, вызывая лучевую болезнь. При кратковременном однократном гамма-, гамма-бета, нейтронном и рентгеновском облучении с большой мощностью дозы развивается острая лучевая болезнь (ОЛБ). В зависимости от дозы лучевого воздействия различают костномозговую форму ОЛБ (костномозговой синдром), которая развивается в диапазоне от 1 до 10 Гр, гастроинтестинальный синдром (доза 10–20 Гр), кардиоваскулярный синдром (токсемический) (20–80 Гр) и церебральный синдром (доза >80 Гр). Каждой форме соответствует определенная клиническая картина, в основе которой ведущим является синдром пораже-

ния костного мозга, кишечника, сердечно-сосудистой или нервной системы соответственно [1–3].

Радиационный костномозговой синдром имеет свои временные периоды развития и различную глубину цитопенических проявлений, напрямую связанных с дозой лучевого воздействия [4–7]. При малых и средних дозах лучевого воздействия (от 0,2 до 1,0 Гр) формируются субклинические изменения, которые в системе периферической крови проявляются в виде снижения уровня лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Как правило, при этом снижение уровня показателей периферической крови не выходит за рамки границ физиологической нормы, исключая уровень тромбоцитов. При дозах лучевого воздействия более 0,2 Гр, так же, как и при развитии ОЛБ, в картине крови существуют четкие временные периоды снижения уровня всех клеточных элементов [8].

При многократном радиационном воздействии в дозах, превышающих предельно допустимые, развивается хроническая лучевая болезнь (ХЛБ), которая также имеет свои гематологические проявления. Цитопенические изменения в картине крови при этом нарастают медленно и зависят от мощности дозы внешнего излучения. При значительных мощностях дозы (2,0 Гр и более в год), развивается лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, нередко анемия [9–12].

Если при развитии ОЛБ и ХЛБ картина крови весьма выразительна, то при изучении влияния малых и средних доз радиационного воздействия на кроветворную систему, а также последствий ОЛБ и ХЛБ, необходимо знание нормативных показателей крови, поскольку нередко результаты первичного обследования данных категорий лиц либо отсутствуют, либо недостаточно полно представлены.

Для характеристики состояния системы кроветворения традиционным стало изучение морфологического состава периферической крови, которое предусматривает определение содержания гемоглобина, подсчет количества эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, а также лейкоцитов с определением их морфологического состава, и оценка скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Нормативы показателей крови приводятся практически во всех справочниках и руководствах по гематологии [13–21]. Следует отметить, однако, что эти данные отличаются большим разнообразием и в целом могут иметь лишь ориентировочные значения, поскольку они, как правило, не содержат сведений о том, отражают ли они усредненные показатели, величины, наиболее часто встречающиеся у практически здоровых людей или максимальные пределы возможных колебаний.

По мнению В.В. Соколова и И.А. Грибовой [22], для оценки гематологической нормы большое значение также имеет характер распределения показателей крови у практически здоровых людей, т.е. решение вопроса о том, в какой степени распределение форменных элементов крови приближается к нормальному.

Еще в 1930 г. А. Егоров указывал, что морфологическое исследование состава крови касается в основном больного организма и практически не используется в отношении здорового человека [23].

С тех пор накопилось достаточное количество работ, характеризующих состав периферической крови в норме [15, 16, 18, 21, 22, 24–28]. Из большинства этих работ следует, что содержание форменных элементов крови у здоровых лиц в условиях физиологического покоя довольно постоянно.

Однако известно также, что различные изменения функционального состояния (сон, ходьба, прием пищи и др.) сопровождаются колебаниями уровня лейкоцитов, которые происходят в пределах границ физиологической нормы, и в зависимости от времени исследования состава крови могут вносить определенные коррективы в ее показатели. Для исключения этих моментов не рекомендуется подвергать гематологическому обследованию лиц, занимавшихся незадолго до этого физическим трудом, находящихся в эмоциональном возбуждении или после пищевых перегрузок. Именно поэтому существует определенный протокол забора крови — это непременно утром и натощак.

Как полагает А. Егоров [15], вполне определенных, строго ограниченных норм нет и, по-видимому, быть не может. Простые среднеарифметические показатели крови, которые приводятся во многих работах, касающихся гематологической нормы, не вполне корректно характеризуют состояние гемопоэтической функции кроветворной системы у больших групп населения.

Следует заметить также, что одним из недостатков приводимых сведений является то, что в работах совершенно не касаются вопросов техники массовых исследований, в то время как именно производство массовых исследований, а также оценка полученных данных имеют существенные особенности, влияющие на результаты. При массовых исследованиях, прежде всего, необходима быстрота, особенно при взятии проб крови. Следует использовать простые, но точные стандартные и унифицированные методики отбора и анализа крови, т.к. исследования проводятся разными организациями и профилактическими учреждениями. При массовом исследовании крови практически здорового человека это важно потому, что при оценке состояния гемопоэтической функции у больного человека учитываются только значительные колебания гематологических показателей и такие отклонения от нормы, что они легко определяются даже при некоторой неточности аппаратуры и применяемой методики. В то же время у практически здоровых людей эти изменения и колебания значительно меньше, кроме того, и условия окружающей среды не так однородны, как при клиническом режиме. Помимо сказанного, при оценке гемограмм при патологических процессах руководствуются несколько иными принципами, т.к. информативных показателей в клинике больного организма значительно больше, чем при оценке функционального состояния здорового человека. Поэтому при исследованиях здоровой крови необходимо обращать особое внима-

ние на динамические колебания ее состава в связи с функциональным состоянием всего организма.

Прежде всего, при исследовании крови здоровых людей необходимо отличать задачи, имеющие чисто научное, академическое значение, от задач, которые смогут позволить сделать практические выводы, например, о сравнительном состоянии показателей крови при воздействии различных профессиональных факторов, особенно малых доз радиации, а также последствий однократного или хронического облучения.

Нередко при оценке влияния производственных факторов врач основывается только на одном или двух анализах крови конкретного человека, что явно недостаточно для ответа на вопрос о вредном влиянии тех или иных факторов условий труда на гемопоэтическую функцию. Ответ на данный вопрос может быть получен только при массовом обследовании, т.е. при сопоставлении данных анализа больших групп, а не индивидуальных исследований нескольких человек. Обработка данных должна производиться с учетом вариационной статистики, принимая во внимание возраст, пол, национальность, профессию, время года и т.д.

Воздействие на организм современного человека физических, химических и множества других вредоносных факторов среды его обитания, а также производственной деятельности находят свое отражение в изменениях самого процесса кроветворения и соответственно состава периферической крови.

При сопоставлении данных, накопленных за десятилетия наблюдений, становится очевидным, что эти изменения не носят специфического характера и не входят в противоречие с общим положением о стабильности кроветворения. Возникает закономерный вопрос, что именно в настоящее время необходимо считать гематологической нормой? В каких пределах могут варьировать параметры нормального кроветворения, пока они не будут свидетельствовать о патологии [29]?

В связи с этим целесообразно привести положения морфологической гематологии:

1. Статус картины крови у разных здоровых лиц или у разных групп не один и тот же и часто резко разнится, являясь для общей массы населения неопределенным; он зависит от национальности, пола, возраста, климата, питания, времени года, общего жизненного режима, утомленности, конституционных особенностей.
2. В то же время средний статус каждого данного здорового человека является для него чем-то определенным и постоянным.

3. Тип кривых изменения картины крови в зависимости от однородного фактора воздействия у отдельных лиц и разных групп характеризуется определенностью и постоянством.

4. Изменения формулы крови (количественные сдвиги) выражают характер и степень действующих на организм факторов (при заболеваниях, вирулентности, интоксикации, инфекции, воздействии факторов внешней среды, производственных факторов), а изменение общего числа лейкоцитов выражает реактивную способность организма, характеризую общую степень его приспособляемости.

В отношении физической работы эти положения могут быть дополнены следующим: чем больше данный организм приспособлен к физической работе, тем меньшими становятся изменения состава периферической крови по законам миогенного лейкоцитоза, и, наоборот, чем меньше приспособлен организм, тем более выражены изменения.

В настоящее время в литературе наиболее широко обсуждаются вопросы, характеризующие состояние белой крови. Основное внимание уделено вариабельности значений уровня лейкоцитов в зависимости от климатических условий, времени года, солнечной радиации и т.д.

Большинство исследователей считает, что отсутствуют существенные различия в составе периферической крови у лиц, проживающих в разных климатических зонах и даже на различных континентах. Однако при обсуждении вопроса о влиянии климато-географических особенностей на показатели крови, а также сезонных колебаний уровня лейкоцитов у практически здоровых людей, было приведено несколько интересных фактов. Так, на Севере отмечается статистически значимо ($p < 0,001$) более низкое содержание уровня эритроцитов и гемоглобина, чем в средней полосе и более высокое количество лейкоцитов (нейтрофилов) и тромбоцитов [30]. Более высокое содержание нейтрофилов в крови при одновременном снижении уровня эозинофилов, по мнению авторов, указывает на определенное напряжение в гипоталамико-адреналовой системе, участвующей в процессе адаптации организма в условиях жизни на Крайнем Севере. В то же время у военнослужащих Севастополя количество лейкоцитов было достоверно снижено, а количество эозинофилов повышено, что, по мнению авторов, отражает влияние на гемограмму солнечной активности [31].

Некоторые исследователи полагают, что среднегодовые значения показателей крови не несут должной информации, поскольку было выявлено, что в разное время года формируются отличные друг от друга системы лейкоцитов с различной степенью

взаимодействия между отдельными составляющими (палочкоядерные нейтрофилы, эозинофилы, моноциты) [32]. На основе анализа периферической крови 15 тыс. практически здоровых людей было выявлено, что в Забайкалье уровень лейкоцитов и нейтрофилов достоверно выше ($p < 0,01$), чем на Украине. По мнению авторов [33], это различие объясняется более высокой интенсивностью ультрафиолетового облучения на Украине.

Известно, что на состав периферической крови определенное влияние оказывают также половые и возрастные особенности организма. Однако следует заметить, что картина крови имеет свои характерные особенности только в детском и старческом возрасте [21, 34, 35]. В возрасте от 16 до 60 лет состав периферической крови практически здорового человека отличается стабильностью. При изучении морфологического состава периферической крови было выявлено, что у пожилых людей (60–74 года) и лиц старше 75 лет он существенно не различается с таковым у молодых, что свидетельствует о достаточно высоких резервных возможностях системы крови стареющего организма [36].

В то же время, в другой работе [37] приводятся данные, указывающие на то, что в возрасте старше 75 лет увеличивается количество лейкоцитов ($6,3 - 7,5 \times 10^9/\text{л}$), по сравнению с лицами более молодого возраста ($5,9 - 6,3 \times 10^9/\text{л}$), уменьшается средний уровень тромбоцитов до $(165,0 \pm 20,0) \times 10^9/\text{л}$, по сравнению с лицами более молодого возраста ($201,9 \pm 20,9 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, в русле крови снижается количество гемоглобина до $142,0 \pm 3,6 \text{ г/л}$, по сравнению со $156,0 \pm 1,24 \text{ г/л}$ соответственно. При этом лейкоцитарная формула не имеет никаких особенностей.

Половые различия состава крови касаются лишь показателей красной крови и СОЭ. Эти различия появляются в период полового созревания и постепенно сглаживаются во время менопаузы [21, 38, 39].

При сопоставлении литературных данных становится очевидным, что у многих исследователей различаются не только средние показатели уровня лейкоцитов, но и пределы их колебаний (табл. 1). Это обусловлено, вероятнее всего, тем, что для анализа используются разные по количеству людей группы. Кроме того, нередко вопрос о гематологической нор-

Таблица 1

Показатели периферической крови у здоровых людей

Литературный источник	Год исследования	Количество обследованных	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Гемоглобин, г/л	Цветной показатель	СОЭ	Тромбоциты, $10^9/\text{л}^*$	Лейкоциты, $10^9/\text{л}^*$	Лейкоцитарная формула, %)					
									нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Базофилы
									Палочкоядерные	Сегментоядерные				
24	1953	—	4,0–5,15**	—	—	5,0–14,0**	—	5,0–8,0	0,5–3,0	52,0–68,0	23,0–35,0	1,0–5,5	0–4,0	0–1,0
15	1965	10000	м–4,1–4,9 ж–3,8–4,6	—	0,7–0,9**	—	200–300	5,0–8,0	1,0–7,0	37,0–75,0	19,0–33,0	4,0–8,0	—	—
25	1958	—	—	—	—	—	—	4,3–7,8	2,0–7,0	46,0–66,0	24,0–43,0	3,0–8,0	1,0–5,0	0–1,0
27	1962	—	м–4,3–5,3 ж–3,9–4,5	—	0,8–1,0**	4,1–11,7**	227–351	4,8–7,7	2,0–6,0	43,0–59,0	27,0–45,0	3,7–8,7	0,8–4,8	0–1,0
30	1962	м–336 ж–221	4,15–5,27 4,0–4,72	м–133,0–166,0 ж–124,0–148,0	0,8–1,0 0,8–1,0	1,5–6,5 2,0–9,5	— —	5,4–8,8 4,9–8,5	0–3,0 0,5–2,0	41,0–61,0 51,0–65,0	29,0–45,0 28,0–44,0	1,0–6,0 1,0–6,0	1,0–4,5 0,5–4,5	— —
41	1963	м–340 ж–210	4,4–5,0 3,8–4,5	м–140,0–160,0 ж–120,0–140,0	0,9–1,0 0,9–1,0	2,0–10,0 4,0–14,0	200–300	4,9–8,3	2,0–8,0	48,0–66,0	23,0–39,0	3,0–9,0	1,0–5,0	0–1,0
42	1963	м–55 ж–101	4,2–5,2 3,5–4,5	—	0,7–1,0**	—	—	4,0–7,0	0,6–3,4	48,0–74,0	22,6–37,4	2,9–7,7	1,2–4,0	0–1,0
43	1966	1874	—	—	—	—	—	5,0–8,0	2,0–7,0	48,0–65,0	25,0–40,0	3,0–5,0	1,0–5,0	0–1,0
44	1969	500	—	—	—	—	—	4,9–7,5	1,0–3,0	52,0–66,0	26,0–40,0	2,5–7,0	2,0–3,0	0–0,7
45	1969	м–400 ж–100	4,0–5,0 3,9–4,5	м–130,0–160,0 ж–120,0–140,0	0,9–1,1 0,9–1,1	1,0–9,0 1,0–12,0	200–300	4,4–9,4	0–5,0	50,0–72,0	18,0–38,0	2,0–10,0	0–5,0	0–1,0
46	1970	м–107 ж–97	4,8–5,0 4,2–4,6	м–143,0–156,0 ж–126,0–138,0	0,88–0,96 0,8–1,02	1,0–8,4 3,0–11,0	— —	5,1–7,5 5,0–6,7	2,3–7,0 2,2–6,6	51,0–62,0 52,0–63,0	26,2–37,4 27,0–38,8	4,7–7,8 3,7–8,9	1,2–3,4 1,2–3,5	— —
47	1971	м ж	4,0–5,0 3,6–4,5	124,0–154,0 108,0–138,0	4,5–5,0*	1,0–10,0 1,0–15,0	155–270*	4,4–8,4*	1,0–4,0	48,0–72,0	21,0–44,0	1,5–9,0	0–4,5	0–0,6
48	1987	м–204 ж–208	4,5–5,2 4,0–4,6	— —	0,89–0,99 0,85–0,97	3,7–8,7 6,8–14,4	245,9–308,1	4,8–7,8	0,1–2,1	45,9–63,5	27,1–44,1	3,4–8,2	0,6–4,0	0,1–1,1
32	1991	773	—	—	—	—	—	5,5–6,9	1,5–6,6	52,5–62,3	29,5–32,1	3,5–6,1	3,2–3,8	—

Примечание:

* — показатели не имеют половых различий;

** — половые различия не указаны; м — мужчины; ж — женщины

ме решается на основании обследования лиц, которые заведомо не могут быть отнесены к категории здоровых, либо подвергались воздействию неблагоприятных факторов среды или были обследованы в разное время года. Вследствие этого создается впечатление о большой лабильности и нестойкости показателей крови и невозможности создания гематологической нормы как обобщенной категории или о необходимости частых ее пересмотров. Поэтому вопрос определения, какие стандартизованные показатели крови здорового человека пригодны для сравнительного изучения влияния радиационных факторов на кроветворную систему, а какие не совсем корректны, является вполне резонным.

До настоящего времени наиболее приемлемыми и в какой-то степени стандартизованными служат показатели крови, рассчитанные на основе анализа большого литературного материала, выполненные В.В. Соколовым и И.А. Грибовой [22]. Из большого числа публикаций о состоянии крови у практически здоровых людей авторами были отобраны 11 наиболее корректных исследований, выполненных с соблюдением требований, обязательных при выработке нормативов: обследование достаточно больших контингентов людей и адекватная сложности задачи математическая обработка данных. Изучение морфологического состава периферической крови проводилось в различных регионах бывшего Советского Союза на протяжении около 30 лет. При обработке

материала использован математический аппарат, рекомендуемый для объединенных выборок (табл. 2).

До 50–60 гг. XX в. представления о морфологическом составе периферической крови и уровне ее различных показателей базировались на обширных исследованиях. В большинстве руководств по гематологии и учебниках по лабораторной диагностике, а также в инструкциях по отбору доноров обычными нормативами содержания лейкоцитов в периферической крови было принято считать колебания их уровня в пределах $(6,0 - 9,0) \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов — $(180 - 320) \times 10^9/\text{л}$ [14–20].

Однако специальная литература последующих лет свидетельствует, что границы гематологической нормы уровня лейкоцитов необходимо расширять. Уже в 1963 г. болгарский гематолог И. Тодоров [21] полагал, что уровень лейкоцитов, соответствующий $(3,5 - 4,0) \times 10^9/\text{л}$, следует принимать за нижнюю границу физиологической нормы. Примерно в это же время и в отечественной литературе возникала дискуссия о необходимости пересмотра гематологической нормы, в частности, уровня лейкоцитов в сторону их снижения [25, 26, 50–52]. Это было обусловлено тем, что при изучении состава периферической крови количество лейкоцитов менее $5,0 \times 10^9/\text{л}$ встречается у 15,5 % здоровых людей [25]. Аналогичные данные были получены при обследовании 1016 здоровых лиц, средний уровень лейкоцитов у которых колебался в пределах $(4,3 - 7,8) \times 10^9/\text{л}$. Этот и другие факты также послужили основанием для предположения

Таблица 2

Основные характеристики показателей крови у здоровых людей [49]

Показатель	Пол	Число обследованных	Х	σ	Колебания в пределах		
					Х±1,0 σ	Х±1,5 σ	Х±2,0 σ
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	м	10947	4,6	0,35	4,2–4,9	4,0–5,1	3,9–5,3
	ж	6129	4,2	0,33	3,9–4,5	3,7–4,7	3,5–4,9
Гемоглобин, г/л	м	4447	148,1	1,07	137,0–158,0	132,0–164,0	127,0–169,0
	ж	1129	129,9	0,98	120,0–139,0	115,0–145,0	110,0–149,0
Цветной Показатель	*	2669	0,93	0,08	0,85–1,01	0,82–1,05	0,81–1,09
СОЭ мм/час	м	6222	5,5	3,0	2,5–8,5	1,0–10,0	0–11,5
	ж	1446	8,6	4,5	4,1–13,1	1,9–15,3	0–17,6
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	*	16519	247,0	45,0	202,0–292,0	180,0–315,0	157,0–337,0
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	*	18592	6,4	1,5	4,9–8,0	4,1–8,7	3,3–9,5
Нейтрофилы сегментоядерные, %	*	18592	57,7	8,6	49,1–66,3	44,8–70,6	40,5–74,9
Нейтрофилы палочкоядерные, %	*	18592	3,5	1,8	1,7–5,3	0,3–6,2	0–7,1
Эозинофилы, %	*	18592	2,7	1,7	1,1–4,4	0,2–5,2	0–6,149
Базофилы, %	*	5112	0,3	0,4	0–0,8	0–1,0	0–1,2
Лимфоциты, %	*	18592	28,9	7,6	21,3–36,5	17,6–40,3	13,8–44,1
Моноциты, %	*	18592	5,9	2,3	3,5–8,2	2,4–9,4	1,2–10,5

Примечание: * — показатель не имеет половых различий

о необходимости пересмотра и расширения границ физиологической нормы [26]. В результате всего вышеизложенного было принято решение, что нижним уровнем лейкоцитов следует считать величину, равную $4,0 \times 10^9/\text{л}$.

Следует подчеркнуть, однако, что у сельских жителей уровень лейкоцитов значительно выше, чем у городских, что, несомненно, следует учитывать в случае использования этих данных для сравнительного анализа различных воздействий на систему крови [25].

По мнению некоторых авторов, следует также обратить внимание на относительное увеличение числа лимфоцитов в формуле крови (25–40 %), или на абсолютное снижение числа нейтрофилов у городского населения [43]. В пользу увеличения относительного содержания лимфоцитов в формуле крови свидетельствуют и другие исследования [27, 40, 44, 48]. Так в регионах Томска, Кузбасса, Украины относительный уровень лимфоцитов достигает 27–45 % при среднем содержании лейкоцитов $(4,4\text{--}8,8) \times 10^9/\text{л}$.

Проблема гематологической нормы обсуждалась неоднократно [50]. По мнению большинства исследователей, за последние 100 лет показатели периферической крови не претерпели существенных изменений [16, 13, 23, 24, 27, 49, 53–59].

Таблица 3

Усредненные показатели гемограммы здоровых людей по данным литературы за 1890–1985 гг. [60]

Показатели	$\bar{X} \pm m$	Коэффициент вариации, %
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$: мужчины женщины	4,92 $\pm$ 0,24 4,50 $\pm$ 0,24	4,88 5,33
Гемоглобин, г/л: мужчины женщины	150,11 $\pm$ 6,37 133,22 $\pm$ 4,55	4,24 3,42
Гематокрит: мужчины женщины	0,47 $\pm$ 0,06 0,42 $\pm$ 0,06	12,76 14,28
Ретикулоциты, %	8,40 $\pm$ 0,60	71,43
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	292,81 $\pm$ 72,59	24,79
СОЭ, мм/ч	7,16 $\pm$ 4,00	55,86
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,71 $\pm$ 0,25	29,06
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,14 $\pm$ 0,74	34,58
Сегментоядерные нейтрофилы, %	62,48 $\pm$ 4,83	7,73
Эозинофилы, %	2,46 $\pm$ 1,76	71,54
Базофилы, %	0,58 $\pm$ 0,54	93,10
Лимфоциты, %	29,23 $\pm$ 7,05	24,12
Моноциты, %	3,84 $\pm$ 1,54	40,10

В табл. 3 приводятся усредненные величины показателей крови практически здоровых людей, полу-

ченные на основании анализа работ, опубликованных за последние 100 лет [60]. Согласно этим данным, количество эритроцитов, гемоглобина и величина гематокрита как у мужчин, так и у женщин характеризуется минимальной вариабельностью и за обозримый промежуток времени не претерпели значительных изменений. Что же касается содержания лейкоцитов в русле крови, то колебания их пределов весьма значительны — от $3,5 \times 10^9/\text{л}$ до $11,7 \times 10^9/\text{л}$.

Опыт Центрального НИИ гематологии и переливания крови показывает, что для практических целей следует принять уровень лейкоцитов в норме от $4,0 \times 10^9/\text{л}$ до $9,0 \times 10^9/\text{л}$ как вариант физиологической нормы [60].

Как свидетельствует ряд работ, увеличение числа лейкоцитов в различных регионах нашей страны отмечается преимущественно в осенне-зимний сезон [61–64].

При сравнительном исследовании показателей периферической крови в различных климатических условиях Забайкалья (резко континентальный климат) и Подмосковья (континентальный) была выявлена синхронность колебаний среднего уровня лейкоцитов с максимальным их подъемом в сентябре и минимальным их снижением в июле ($p < 0,01$). При этом средний уровень лейкоцитов в сентябре составлял $6,94 \times 10^9/\text{л}$ (Забайкалье) и $6,31 \times 10^9/\text{л}$ (Подмосковье), а в июле — $6,29 \times 10^9/\text{л}$ и $5,80 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Как видно из приведенных материалов, средний уровень лейкоцитов в Забайкалье выше, чем в Подмосковье [61]. У здоровых людей, проживающих в условиях Северного Урала, количество лейкоцитов и гемоглобина также увеличивалось в осенне-зимний сезон [62]. При исследовании сезонных колебаний уровня лейкоцитов было выявлено, что у здоровых людей Западной Сибири максимум лейкоцитов также отмечается осенью, а минимум — летом [63]. Аналогичное явление обнаружилось при исследовании периферической крови в Забайкалье, Подмосковье, на Северном Урале, в Харькове, в Волгоградской области, где максимальное количество лейкоцитов обнаруживается осенью, а в Сочи — осенью и весной [64]. В противоположность этому, в Башкирии максимальное содержание лейкоцитов выявлялось только весной [65]. В условиях субтропического климата уровень лейкоцитов повышается зимой по сравнению с летом. У здоровых людей Японии количество лейкоцитов также увеличивается зимой, их максимум приходится на январь, минимум — на август. У полярников количество лейкоцитов увеличивается в период полярной ночи [61].

Помимо групповых исследований, знание границ физиологической нормы также важно при проведе-

Таблица 4

Уровень лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) у практически здоровых людей при ежедневном исследовании периферической крови в течение 93 дней (собственные данные)

День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
№	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
М	5,75	5,97	6,22	5,87	5,59	5,75	5,98	6,38	5,89	6,26	5,77	5,79	5,87	5,75
m	0,23	0,31	0,40	0,19	0,29	0,15	0,22	0,58	0,34	0,51	0,19	0,26	0,30	0,18
σ	0,79	1,07	1,37	0,66	1,02	0,52	0,77	2,04	1,16	1,76	0,67	0,91	1,04	0,64
Δ	4,5–6,7	4,2–7,5	4,5–9,5	4,8–7,2	4,1–7,9	4,8–6,6	4,6–7,0	4,7–12,2	4,6–8,2	4,7–10,3	4,7–6,9	4,3–7,6	4,8–8,7	4,9–6,8
День	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
№	11	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	12
М	5,78	5,80	6,04	6,23	5,61	5,32	5,59	5,85	5,68	5,87	5,51	6,18	5,83	6,63
m	0,37	0,31	0,26	0,35	0,26	0,27	0,27	0,35	0,29	0,34	0,24	0,54	0,31	0,58
σ	1,23	1,09	0,90	1,22	0,89	0,94	0,93	1,17	1,00	1,17	0,84	1,87	1,07	2,00
Δ	4,2–8,5	4,0–8,0	4,7–7,7	4,5–8,2	4,0–6,7	3,3–6,5	4,0–7,6	4,1–7,9	4,2–7,5	4,2–8,6	4,4–7,3	4,3–10,9	4,4–7,7	4,4–11,5
День	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
№	12	12	12	12	12	19	19	21	20	21	19	21	21	21
М	6,01	5,85	5,78	5,58	5,37	6,01	5,66	6,06	6,20	5,90	5,65	6,54	6,60	6,63
m	0,38	0,27	0,26	0,27	0,30	0,40	0,27	0,32	0,28	0,29	0,24	0,28	0,32	0,33
σ	1,32	0,95	0,90	0,93	1,06	1,76	1,18	1,44	1,23	1,31	1,04	1,29	1,49	1,50
Δ	4,1–8,0	4,2–7,3	4,5–7,1	4,1–7,4	4,1–7,3	3,8–11,2	3,8–8,0	4,3–9,2	4,2–8,3	4,2–8,7	3,9–7,5	4,5–8,7	4,8–11,0	4,5–9,9
День	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
№	20	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
М	7,04	6,75	5,78	5,97	5,93	5,80	5,57	5,85	5,56	5,80	6,08	5,75	5,61	5,38
m	0,48	0,32	0,30	0,32	0,31	0,25	0,24	0,29	0,23	0,25	0,27	0,21	0,21	0,23
σ	2,16	1,45	1,38	1,46	1,42	1,14	1,10	1,32	1,06	1,15	1,26	0,94	0,95	1,04
Δ	4,2–12,7	4,5–9,7	3,7–9,5	3,8–9,0	4,1–9,6	3,7–8,1	4,2–8,2	3,9–8,5	3,6–7,4	3,4–8,0	3,7–8,1	4,0–7,2	3,5–7,4	3,5–7,4
День	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
№	21	21	21	21	10	10	9	4	10	10	10	9	10	10
М	5,88	5,84	5,60	5,89	6,18	6,23	5,82	4,88	5,44	5,63	6,64	5,52	5,68	5,51
m	0,26	0,38	0,31	0,31	0,49	0,71	0,60	0,57	0,53	0,51	1,08	0,53	0,39	0,45
σ	1,19	1,73	1,44	1,44	1,56	2,26	1,80	1,15	1,69	1,60	3,42	1,61	1,24	1,42
Δ	4,1–8,4	3,6–11,5	3,6–10,8	4,2–9,0	4,2–8,0	3,7–11,1	3,9–9,8	3,7–6,4	3,5–9,2	4,0–9,0	4,0–15,5	3,4–8,0	3,8–7,9	3,7–7,7
День	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
№	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
М	5,78	5,38	5,38	5,51	5,17	5,20	5,42	5,16	5,17	5,19	5,87	6,19	5,64	5,85
m	0,57	0,39	0,38	0,28	0,38	0,42	0,37	0,42	0,38	0,27	0,31	0,61	0,41	0,45
σ	1,82	1,24	1,20	0,89	1,20	1,32	1,16	1,33	1,21	0,85	0,97	1,92	1,28	1,42
Δ	4,2–9,6	3,8–7,2	3,6–7,4	4,3–6,8	3,3–7,5	3,6–7,4	3,6–7,1	3,5–7,6	3,6–7,3	3,7–6,6	4,4–7,2	3,7–9,3	4,2–8,4	4,2–8,4
День	85	86	87	88	89	90	91	92	93					
№	10	10	10	10	10	10	10	10	10					
М	6,30	6,24	6,15	6,28	5,47	5,78	5,35	5,63	5,57					
m	0,57	0,49	0,57	0,47	0,43	0,46	0,44	0,41	0,53					
σ	1,81	1,54	1,81	1,50	1,34	1,47	1,40	1,30	1,68					
Δ	4,6–9,9	4,7–8,9	4,4–8,8	4,6–8,7	3,8–7,9	3,7–8,4	3,7–7,3	3,7–7,4	3,6–8,2					

Примечание:

№ — количество наблюдений, М — среднее, m — стандартная ошибка среднего,
 σ — среднее квадратичное отклонение, Δ — минимальное и максимальные значения

нии индивидуального анализа, т.е. для выявления и определения степени изменений состава периферической крови в каждом отдельном случае. Такой анализ постоянно проводится врачами при предварительных и периодических медицинских осмотрах и служит целям общей оценки состояния здоровья, установления противопоказаний к работе с радиоактивными источниками, а также выявления реакции кроветворной системы на различные условия труда и профвредность.

Как известно, лейкоцитарная формула и количество лейкоцитов не являются строго постоянной величиной, но колебания количественного уровня лейкоцитов у каждого практически здорового человека выражены незначительно. Обычно заключение врача о состоянии морфологического состава крови звучит так: показатели крови находятся в пределах границ физиологической нормы или за ее пределами. При этом в расчет никогда не принимаются сравнительно мелкие, на первый взгляд, отклонения от собственной или статистической средней величины. Однако, как полагают некоторые исследователи, чтобы оценить гамму возникающих в крови сдвигов, необходимо учитывать вариабельность каждого из 10–12 показателей крови [66]. Для оценки вариаций каждого показателя крови авторами были предложены интегральный коэффициент ухудшения крови (ИККУ) и энтропия лейкоцитарной формулы (ЭЛФК), на основе которых можно проводить сравнительный анализ состояния периферической крови в группе здоровых людей и лиц, работающих в различных условиях профвредности [67].

Наблюдение за составом периферической крови позволяет вычленить влияние даже малых и средних доз внешнего лучевого воздействия в пределах от 0,1

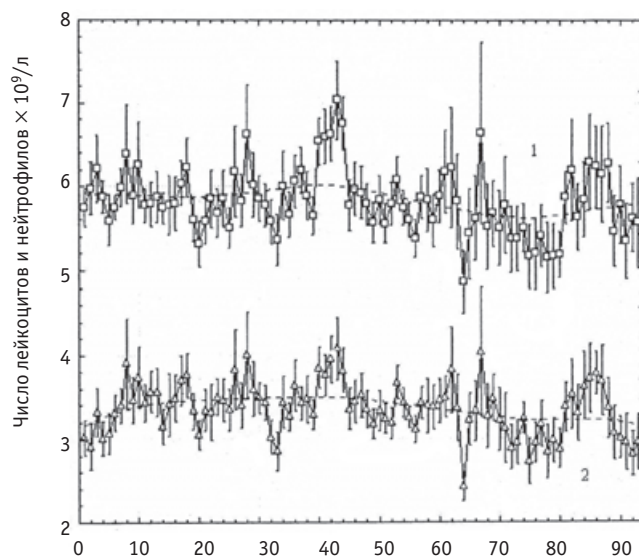


Рис. 1. Динамика уровня лейкоцитов (1) и нейтрофилов (2) периферической крови у практически здорового человека

до 1,0 Гр. Однако при таких дозах изменения можно уловить только на уровне средних и минимальных величин групповых показателей крови. Это диктует настоятельную потребность иметь в качестве контроля собственные данные о динамическом состоянии крови в норме.

Так, при изучении динамического состояния периферической крови у практически здоровых людей при ежедневном ее исследовании в течение 60 дней (октябрь, ноябрь), было выявлено, что колебания уровня лейкоцитов и нейтрофилов в русле крови находятся в широких пределах (табл. 4). В то же время количество лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов более стабильно [67].

Динамические колебания абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов практически полностью

Таблица 5

Морфологический состав лейкоцитов периферической крови у практически здоровых людей (жители г. Москвы, 1992 г.) [75]

Статистический показатель	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Нейтрофилы		Формула											
				Базофилы		Эозинофилы		Палочкоядерные нейтрофилы		Сегментоядерные нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты	
		%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$
М	5,87	57,3	3,39	0,79	0,05	2,73	0,17	1,30	0,08	56,0	3,32	31,78	1,86	7,17	0,42
m	0,20	1,03	0,15	0,06	0,003	0,25	0,02	0,15	0,01	1,07	0,14	1,04	0,08	0,21	0,02
σ	0,94	4,75	0,67	0,29	0,016	2,12	0,09	0,71	0,04	4,93	0,66	4,75	0,35	0,97	0,08
Δ	4,6–7,6	47,0–64,0	2,4–4,7	0,3–1,4	0,02–0,09	1,2–5,7	0,06–0,44	0,5–3,1	0,03–0,18	46,0–63,0	2,3–4,6	23,0–42,0	1,3–2,6	5,3–9,3	0,3–0,6
Предел колебаний $\pm 1,5\sigma$	4,46–7,28	48,6–63,4	2,39–4,39	0,32–1,26	0,026–0,08	0–5,9	0,035–0,30	0,24–2,36	0,02–0,14	48,6–63,4	2,31–4,31	24,7–38,9	1,34–2,38	5,72–8,62	0,30–0,52

Примечание:

М — среднее; m — стандартная ошибка среднего; σ — среднее квадратичное отклонение; Δ — минимальное и максимальное значение

отражают колебания уровня лейкоцитов периферической крови (рис. 1).

Индивидуальный разброс среднего уровня лейкоцитов (М) варьирует в широких пределах от $4,58 \times 10^9/\text{л}$ до $7,6 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 5). При этом средний уровень лейкоцитов и нейтрофилов каждого практически здорового человека остается на определенном, только ему присущем значении в течение 60 дней наблюдения (табл. 6). По данным работы [67], в периферической крови отмечается умеренное снижение уровня нейтрофилов до $(2,3-4,3) \times 10^9/\text{л}$. На снижение числа нейтрофилов в русле крови, по сравнению с классическими представлениями, указывается также и в других публикациях. При наблюдении за составом периферической крови в течение двухмесячного срока выявлялись колебания средне-группового уровня нейтрофилов с интервалом 10–13 дней [43, 48, 66].

В настоящее время особую актуальность приобретает проблема изучения биологических ритмов на различных уровнях интеграции организма в связи с необходимостью разработки критериев ранней диагностики напряжения адаптивных механизмов и их резервной мощности [68].

Как известно, ритмичность — это неотъемлемое свойство организма. Основной дирижер этой систе-

мы — суточный ритм. Диапазон суточных колебаний физиологических функций весьма значителен [68]. Колебания функций являются одним из основных условий надежности организма. Следует отметить, что амплитуда суточного ритма количеств лейкоцитов, эритроцитов и концентрации гемоглобина возрастает от юношеского возраста до зрелого, достигая максимума, а в старческом возрасте угасает в 1,5–3 раза по сравнению со зрелым возрастом [69]. Имеются сведения о сезонных сдвигах уровня амплитуды и положения акрофаз (время максимального значения показателя) суточных биоритмов у животных и человека. Сформулировано понятие сезонного физиологического синхронизма, привлекаемого для объяснения сезонной периодичности некоторых заболеваний [70]. Значительное увеличение или уменьшение пределов колебаний происходит в биологически менее устойчивых системах.

Помимо суточного ритма, в крови здоровых людей выявлены месячные [62], а также годовые, полугодовые, 30- и 10- недельные [71] колебания уровня лейкоцитов. Доказано, что 27-дневному ритму колебаний солнечной активности соответствует 27-дневный ритм колебаний среднего уровня лейкоцитов [62].

Таблица 6

Морфологический состав периферической крови у практически здоровых людей
(ежедневное исследование в течение 60 суток)

№ донора, пол, возраст	Статистический показатель	Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	Базофилы (%)	Эозинофилы (%)	Палочко-ядерные нейтрофилы (%)	Сегментно-ядерные нейтрофилы (%)	Нейтрофилы (%)	Лимфоциты (%)	Моноциты (%)
1 (м, 40)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	$5,29 \pm 0,05$ 0,42 4,3–6,3	$0,92 \pm 0,13$ 1,00 0–3	$2,22 \pm 0,18$ 1,40 0–6	$1,22 \pm 0,17$ 1,33 0–5	$46,12 \pm 0,79$ 6,10 35–68	$47,33 \pm 0,81$ 6,29 35–68	$42,37 \pm 0,85$ 6,58 22–56	$7,03 \pm 0,32$ 2,47 2–14
2 (ж, 21)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	$5,87 \pm 0,10$ 0,78 4,0–8,2	$0,63 \pm 0,14$ 1,08 0–4	$1,59 \pm 0,18$ 1,42 0–6	$1,17 \pm 0,20$ 1,54 0–7	$54,27 \pm 1,00$ 7,68 41–75	$55,44 \pm 1,45$ 11,2 42–76	$34,76 \pm 1,06$ 8,15 17–49	$7,22 \pm 0,37$ 2,82 2–14
3 (м, 36)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	$7,00 \pm 0,16$ 1,24 5,5–12,2	$0,64 \pm 0,09$ 0,71 0–2	$2,51 \pm 0,22$ 1,71 0–8	$1,42 \pm 0,19$ 1,53 0–7	$58,50 \pm 0,97$ 7,5 44–75	$59,96 \pm 0,95$ 7,31 46–78	$31,42 \pm 0,91$ 7,0 16–49	$5,29 \pm 0,29$ 2,24 2–13
4 (м, 21)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	$4,93 \pm 0,12$ 0,89 3,6–8,0	$1,42 \pm 0,17$ 1,34 0–4	$3,48 \pm 0,26$ 2,01 0–9	$1,40 \pm 0,20$ 1,57 0–7	$59,65 \pm 0,99$ 7,65 45–73	$61,05 \pm 0,90$ 7,86 46–74	$25,65 \pm 0,97$ 7,49 15–47	$8,40 \pm 0,41$ 3,31 2,19
5 (ж, 39)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	$6,16 \pm 0,09$ 0,70 5,2–9,5	$0,27 \pm 0,07$ 0,52 0–2	$2,98 \pm 0,25$ 1,95 0–8	$2,28 \pm 0,25$ 1,90 0–7	$50,58 \pm 0,93$ 7,17 38–68	$52,86 \pm 0,93$ 7,20 39–69	$36,38 \pm 0,99$ 7,66 15–54	$7,18 \pm 0,36$ 2,76 2–15
6 (м, 24)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	$5,67 \pm 0,10$ 0,78 4,6–9,0	$0,50 \pm 0,09$ 0,70 0–3	$3,44 \pm 0,27$ 2,04 0–10	$0,60 \pm 0,09$ 0,74 0–3	$53,91 \pm 0,98$ 7,58 40–75	$54,51 \pm 0,98$ 7,59 41–76	$32,73 \pm 0,90$ 7,02 18–47	$8,95 \pm 0,41$ 3,14 2–17
7 (м, 44)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	$7,26 \pm 0,12$ 0,96 5,1–10,3	$0,58 \pm 0,10$ 0,81 0–3	$2,32 \pm 0,20$ 1,58 0–6	$2,56 \pm 0,26$ 2,01 0–7	$59,63 \pm 0,75$ 5,78 45–71	$62,20 \pm 0,79$ 6,12 49–76	$29,25 \pm 0,72$ 5,56 19–42	$5,68 \pm 0,34$ 2,64 1–13

Таблица 6

Морфологический состав периферической крови у практически здоровых людей
(ежедневное исследование в течение 60 суток) (Продолжение)

№ донора, пол, возраст	Статистический показатель	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Базофилы, %	Эозинофилы, %	Палочко-ядерные нейтрофилы, %	Сегментно-ядерные нейтрофилы, %	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %
8 (ж, 37)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	6,44 $\pm$ 0,13 1,04 4,2—11,5	0,57 $\pm$ 0,09 0,70 0—2	1,83 $\pm$ 0,20 1,57 0—8	1,48 $\pm$ 0,25 1,94 0—7	60,60 $\pm$ 0,82 6,35 43—73	62,10 $\pm$ 0,85 6,64 45—74	26,41 $\pm$ 0,98 7,58 13—60	9,27 $\pm$ 0,41 3,15 2—16
9 (м, 32)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	5,42 $\pm$ 0,10 0,75 3,8—7,9	0,60 $\pm$ 0,10 0,81 0—3	2,30 $\pm$ 0,20 1,59 0—7	2,30 $\pm$ 0,27 2,09 0—9	49,11 $\pm$ 0,78 8,2 39—64	51,40 $\pm$ 0,80 6,2 41—68	37,78 $\pm$ 0,71 5,54 23—48	7,80 $\pm$ 0,32 2,48 2—15
10 (м, 36)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	4,97 $\pm$ 0,99 0,70 3,3—7,3	1,01 $\pm$ 0,13 1,03 0—4	1,40 $\pm$ 0,15 1,15 0—4	1,01 $\pm$ 0,19 1,50 0—6	61,16 $\pm$ 0,82 6,39 50—77	62,18 $\pm$ 0,80 6,17 50—77	27,80 $\pm$ 0,69 5,38 15—39	7,62 $\pm$ 0,41 3,21 2—15
11 (ж, 35)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	6,23 $\pm$ 0,12 0,96 4,3—10,9	0,80 $\pm$ 0,10 0,78 0—3	3,18 $\pm$ 0,30 2,30 0—12	1,41 $\pm$ 0,18 1,38 0—5	58,23 $\pm$ 1,06 8,2 37—75	59,65 $\pm$ 1,11 8,58 37—76	28,93 $\pm$ 0,99 7,65 13—49	7,33 $\pm$ 0,37 2,87 2—17
12* (м, 48)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	4,67 $\pm$ 0,04 0,41 3,8—6,0	0,82 $\pm$ 0,10 0,91 0—4	1,58 $\pm$ 0,12 1,13 0—4	1,31 $\pm$ 0,17 1,59 0—6	60,74 $\pm$ 0,68 6,47 41—76	62,00 $\pm$ 0,70 6,65 41—77	27,90 $\pm$ 0,68 6,46 13—48	7,46 $\pm$ 0,28 2,63 2—14
13 (м, 18)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	5,26 $\pm$ 0,10 0,78 3,9—7,6	0,95 $\pm$ 0,12 1,00 0—4	2,39 $\pm$ 0,16 1,22 0—5	0,78 $\pm$ 0,13 0,99 0—4	54,68 $\pm$ 0,82 6,36 41—67	55,78 $\pm$ 0,89 6,57 43—67	35,05 $\pm$ 0,81 6,27 21—47	6,56 $\pm$ 0,35 2,39 2—13
14 (м, 32)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	5,31 $\pm$ 0,16 1,21 3,8—9,9	1,07 $\pm$ 0,13 1,04 0—4	5,08 $\pm$ 0,36 2,76 0—13	1,17 $\pm$ 0,15 1,15 0—5	50,12 $\pm$ 1,34 10,40 19—70	51,28 $\pm$ 1,34 10,41 19—73	33,38 $\pm$ 0,91 7,02 17—45	6,50 $\pm$ 0,32 2,51 2—12
15 (ж, 21)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	7,64 $\pm$ 0,19 1,42 5,3—11,1	1,17 $\pm$ 0,14 1,10 0—5	5,72 $\pm$ 0,40 3,07 0—15	0,90 $\pm$ 0,14 1,05 0—4	61,23 $\pm$ 0,91 7,07 40—75	62,13 $\pm$ 0,93 7,18 46—76	23,3 $\pm$ 0,84 6,49 11—44	7,67 $\pm$ 0,37 2,87 3—15
16 (ж, 25)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	7,01 $\pm$ 0,12 0,95 5,1—9,6	0,93 $\pm$ 0,11 0,88 0—3	2,85 $\pm$ 0,24 1,83 0—8	0,75 $\pm$ 0,11 0,88 0—3	56,86 $\pm$ 0,83 6,40 44—68	57,61 $\pm$ 0,87 6,65 44—70	32,23 $\pm$ 0,79 6,04 19—44	6,14 $\pm$ 0,31 2,34 3—13
17 (м, 25)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	4,79 $\pm$ 0,15 1,13 3,5—8,9	0,33 $\pm$ 0,08 0,60 0—3	1,23 $\pm$ 0,18 1,37 0—7	0,57 $\pm$ 0,11 0,89 0—4	60,15 $\pm$ 1,00 7,80 40—74	60,72 $\pm$ 1,00 7,80 40—76	30,20 $\pm$ 1,00 7,50 14—51	7,22 $\pm$ 0,35 2,72 3—15
18 (ж, 40)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	5,57 $\pm$ 0,13 1,08 4,2—9,0	0,91 $\pm$ 0,16 1,18 0—4	2,18 $\pm$ 0,21 1,55 0—6	0,51 $\pm$ 0,11 0,87 0—5	55,23 $\pm$ 0,74 5,58 44—69	55,74 $\pm$ 0,75 5,63 44—69	34,68 $\pm$ 0,73 5,48 22—45	6,46 $\pm$ 0,33 2,51 1—12
19 (м, 22)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	7,26 $\pm$ 0,13 1,03 4,7—11,2	0,65 $\pm$ 0,10 0,80 0—4	4,03 $\pm$ 0,29 2,24 0—11	0,62 $\pm$ 0,10 0,74 0—3	52,13 $\pm$ 1,04 8,08 31—72	52,75 $\pm$ 1,03 8,05 32—73	35,33 $\pm$ 1,05 8,17 17—58	7,07 $\pm$ 0,37 2,88 3—14
20 (м, 30)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	6,39 $\pm$ 0,25 1,89 4,2—15,5	0,58 $\pm$ 0,09 0,7 0—2	2,87 $\pm$ 0,22 1,73 0—6	0,69 $\pm$ 0,12 0,93 0—3	63,39 $\pm$ 0,76 5,90 48—76	64,08 $\pm$ 0,78 6,02 48—76	25,92 $\pm$ 0,74 5,72 15—45	6,52 $\pm$ 0,35 2,70 2—15
21 (м, 21)	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	4,60 $\pm$ 0,14 1,13 3,3—7,3	1,17 $\pm$ 0,15 1,13 0—4	2,22 $\pm$ 0,19 1,45 0—6	0,69 $\pm$ 0,12 0,93 0—3	50,52 $\pm$ 1,02 7,84 37—75	53,57 $\pm$ 1,05 8,01 40—76	35,88 $\pm$ 0,94 7,16 18—51	7,17 $\pm$ 0,42 3,17 2—14
Σ	$M \pm m$ $\pm \sigma$ Δ	5,89 $\pm$ 0,20 0,93 4,6—7,6	0,79 $\pm$ 0,06 0,29 0,3—1,4	2,73 $\pm$ 0,25 2,12 1,2—5,7	1,30 $\pm$ 0,15 0,71 0,5—3,1	56,0 $\pm$ 1,07 4,93 46—63	57,30 $\pm$ 1,03 4,75 47—64	31,78 $\pm$ 1,04 4,75 23—42	7,17 $\pm$ 0,21 0,97 5,3—9,3

Примечание. М — среднеарифметическое, m — стандартная ошибка среднего, σ — среднеквадратичное отклонение; Δ — минимальное и максимальные значения; * — исследование в течение 90 суток.

Таблица 7

Характеристика состояния эритроидного и тромбоцитарного ростков у практически здоровых мужчин и женщин, исследованных при ежедневном заборе периферической крови в течение 60 дней (жители г. Москвы, 1992 г.) [75]

Показатели	Женщины				Мужчины				Все			
	М	m	σ	Δ	М	m	σ	Δ	М	m	σ	Δ
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,13	0,01	0,25	3,8–4,46	4,54	0,01	0,33	4,05–5,03	—	—	—	—
Гемоглобин, г/л	134,45	0,38	7,08	123,85–145,05	149,21	0,25	7,43	160,35–138,07	—	—	—	—
Цветной показатель	0,963	0,003	0,057	0,88–1,05	0,971	0,003	0,081	0,850–1,092	—	—	—	—
Ретикулоциты, ‰	2,23	0,12	0,55	1,41–3,05	1,69	0,06	1,82	0–3,51	—	—	—	—
СОЭ	5,32	0,14	2,92	0,94–9,70	4,37	0,09	2,70	0,32–8,42	—	—	—	—
Тромбоциты (вычисленные по мазку)	236,45	2,59	52,61	129,52–297,40	246,78	1,92	56,31	162,32–331,24	244,07	1,55	55,25	161,20–326,94
Тромбоциты (вычисленные по счетчику)	213,46	2,78	55,96	157,49–315,41	197,56	1,61	47,01	137,05–258,01	202,52	1,42	50,16	133,28–277,76

Примечание:

М — среднее, m — стандартная ошибка среднего, σ — среднеквадратичное отклонение, Δ — минимальное и максимальное значения

Как известно, одним из самых влиятельных и мощных космических факторов для живых существ, населяющих Землю, является солнечная радиация или солнечная активность [72]. Ряд процессов, как гелиофизических, так и биологических, протекает под влиянием солнечной радиации в виде электромагнитных волн и потоков космического излучения, выбрасываемых в момент хромосферных вспышек [64]. Последние, появляясь на Солнце, превосходят по своему блеску в десятки раз яркость Солнца. По мнению Н.А. Шульца [72], частота функциональных лейкопений с уровнем лейкоцитов $(4,0–5,5) \times 10^9/л$, увеличивается с усилением солнечной активности.

Из форменных элементов крови нейтрофилы оказались наиболее чувствительными к солнечной радиации. Они раньше всех реагировали на повышение солнечной активности, снижая свою численность [73]. Частота нейтропений и относительных лимфоцитозов в г. Сочи оказалась такой же, как и у жителей Ниццы и Марселя, Монте-Карло и других городов, расположенных на той же широте. С ростом солнечного индекса повышается и абсолютное количество нейтрофилов.

По мнению Н.А. Шульца [73], цикличность колебания уровня лейкоцитов не связана с метеорологическими условиями. Дождливые или холодные сезоны не обуславливают заметных изменений в числе лейкопений (нейтропений) и относительных лимфоцитозов. Сезонная динамика изменения уровня нейтрофилов, по мнению автора, обусловлена усилением солнечной активности, которая приводит к увеличению числа функциональных нейтропений. К аналогичному выводу приходят и другие исследователи [74], проводившие изучение состава периферической крови в течение 11-летнего солнечного цикла. Эти

материалы свидетельствуют о том, что по мере увеличения солнечной активности постепенно нарастает частота функциональных лейкопений с уровнем клеток ниже $5,0 \times 10^9/л$. Максимум увеличения частоты лейкопений наблюдался в 1956 г. синхронно с увеличением индекса солнечной активности. Однако по мнению других авторов [71], Солнце не является единственным источником, координирующим биоритмы лейкопоэза у здорового человека.

На основе адекватной математической обработки выявлены годовые биоритмы уровня лейкоцитов у здоровых людей, взаимосвязанные с годовыми ритмами гелио-географических показателей [71].

Как показывает анализ литературы, до настоящего времени наиболее стабильными остаются показатели красной крови (уровень гемоглобина и эритроцитов) у практически здоровых мужчин и женщин [15, 16, 22, 29, 53]. На это также указывают данные работы [75], где показатели красной крови (эритроциты, гемоглобин, цветовой индекс, ретикулоциты, СОЭ) оставались стабильными в течение двух месяцев исследования и находились в пределах границ физиологической нормы, принятой в настоящее время (табл. 7).

Однако на основе проведенного анализа было выявлено также, что к концу ноября несколько увеличивалось количество эритроцитов как у мужчин, так и у женщин, что укладывается в представления об особенностях сезонных колебаний этих показателей крови.

По данным [63], к зиме увеличивается количество гемоглобина и эритроцитов по сравнению с летом, что, по мнению автора, следует рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на увеличение оксигенации тканей.

Как свидетельствуют материалы изучения суточных и сезонных ритмов активности эритропоэза у жителей средних широт Западной Сибири, время максимального содержания эритроцитов в русле крови осенью и весной совпадает и соответствует утренним часам. В то же время зимой максимальное содержание эритроцитов отмечается днем, а летом — ночью [76, 77]. Среднесуточное содержание эритроцитов в разное время года у здорового человека одинаковое [77]. Наибольшая амплитуда колебаний уровня гемоглобина наблюдается осенью, составляя $(6,2 \pm 0,5)$ г/л, тогда как весной она равна $(1,8 \pm 0,5)$ г/л. При этом положение акрофаз осенью и весной соответствуют утренним часам [77]. Как известно, амплитуда является показателем адаптивного напряжения и резервной мощности любой функции. Продолжительность жизни эритроцитов, образующихся к зиме и в весеннее время года, значительно ниже, чем осенью и летом, и совпадает с повышенной активностью терминального эритропоэза.

В наблюдениях за уровнем эритропоэтина (ЭП) обращает на себя внимание также то, что его максимум и среднесуточные значения тоже подвержены сезонным колебаниям, причем наибольшего уровня ЭП достигает осенью и весной, наименьшего — летом [76]. Увеличение продукции ЭП при действии на организм гипоксических факторов различной природы, а также обнаружение суточного ритма гормона ЭП у здоровых людей [78, 79] ставит вопрос о его ведущей роли в механизме формирования временной организации эритрона. Концентрация ЭП наиболее значительно повышается в осеннее время года. Среднесуточное значение гормона достигает наибольшего уровня в осенние и весенние периоды года. Сезонные различия временной организации, по мнению ряда авторов [76, 77, 80], находятся в тесной связи с изменением хроноструктуры титра ЭП, а также реакции клеток-мишеней на изменения концентрации гормона. Реакцией на высокий уровень гормона является стимуляция ядерно-цитоплазматического обмена, митотической и ДНК-синтезирующей активности эритроидных клеток, в результате чего возрастает продукция этих клеток [77, 80].

В Западной Сибири осенью и зимой происходит наибольшая смена циклонов и антициклонов по сравнению с Европейской частью России. При усиленной циклонической деятельности в атмосфере, обуславливающей резкое колебание метеоэлементов, значительно меняется величина парциальной плотности кислорода, что способствует возникновению гипоксических явлений в организме [63]. В условиях умеренных высот Тянь-Шаня, напротив, максимальное количество эритроцитов приходится на летний период. Уровень гемоглобина и цветовой показатель

возрастают весной и летом, снижаясь к зиме [81]. Есть, однако, сведения [82], что средний уровень эритроцитов от сезона не зависит. По данным этого автора, во все периоды года максимум продукции эритроцитов и ретикулоцитов происходит в позднее вечернее и ночное время суток.

На состояние системы крови могут оказывать влияние также и такие факторы, как физическое и эмоциональное перенапряжение, пищевые нагрузки [58, 83].

Анализируя функциональное состояние тромбоцитарного ростка, следует обратить особое внимание на то, что в связи с повсеместным использованием счетчиков крови существенно расширились границы уровня тромбоцитов в норме, которые в настоящее время соответствуют $(120,0-420,0) \times 10^9/\text{л}$. До эры использования счетчиков крови пределы колебаний уровня тромбоцитов составляли $(180,0-320,0) \times 10^9/\text{л}$ [16–18, 23], что следует помнить при сопоставлении ретроспективных данных анализов крови у пациентов с профессиональными заболеваниями с современными нормативами. Использование двух методических приемов для оценки состояния тромбоцитарного ростка у практически здоровых людей позволило еще раз убедиться, что средний уровень тромбоцитов не зависит от возраста и пола [75]. Параллельное исследование уровня тромбоцитов с помощью подсчета этих клеточных элементов двумя различными методами (при помощи счетчика крови и в окрашенных препаратах крови) позволило выявить значительные различия в уровне этих клеток у отдельных доноров при подсчете счетчиком крови. В то же время у тех же лиц в окрашенных мазках (в расчете на 1000 эритроцитов) таких значительных колебаний не определялось [75].

Как видно из табл. 7, пределы колебаний минимального и максимального уровней тромбоцитов для всей группы практически здоровых людей различаются при разных методах исследования.

Имеются также сведения, что уровень тромбоцитов, так же как и остальных показателей крови, подвержен сезонным колебаниям, с наибольшим увеличением их числа осенью [62, 84]. По данным работы [84], средний уровень тромбоцитов у практически здоровых людей весной составлял $(209,0 \pm 6,3) \times 10^9/\text{л}$, а осенью — $(242 \pm 10,0) \times 10^9/\text{л}$.

По данным работ, основанных на анализе большого количества литературного материала [49, 60], в 80–90 гг. XX в. средний уровень тромбоцитов оценивался как $(247,0 \pm 45,0) \times 10^9/\text{л}$ или $(292,8 \pm 72,6) \times 10^9/\text{л}$.

Большое внимание исследователями было уделено также изучению частоты случаев с низкими показателями крови у здорового населения. Лейкопении, по данным работ, опубликованным в 1960–80 гг.,

встречаются крайне редко — в 2,0–4,4 % случаев [22, 25, 27, 44, 48, 51]. Тромбоцитопении выявляются также достаточно редко — 2,25 %, а анемии — в 5,12 % случаев у женщин и 4,0 % у мужчин [22].

Большая сводка отечественных и зарубежных материалов о встречаемости анемий у практически здоровых людей приведена в работе М.М. Щербы с соавт. [85]. Исходя из этих материалов, частота анемий в разных странах колеблется у женщин от 5 до 30 %, а у мужчин — от 1,1 до 5,0 %. В качестве величины нижнего уровня гемоглобина рекомендуется 120,0 г/л для женщин и 130,0 г/л для мужчин (по рекомендации ВОЗ) [85].

По мнению Е.Д. Гольдберга с соавт. [27], периодическое исследование показателей периферической крови у здоровых людей имеет свой резон, поскольку уровень лейкоцитов и его морфологический состав меняются в зависимости от условий жизни в разные временные периоды, а также от времени года. Однако изучение состава периферической крови в одном и том же регионе с интервалом в 25 лет показало, что уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула сохраняют весьма близкие значения, что с большой долей вероятности свидетельствует о стабильности состава периферической крови у здоровых людей данного региона (табл. 1) [27, 48].

К аналогичным выводам приходят исследователи, изучавшие морфологический состав крови доноров в течение 7 лет (1960–1966). При этом средний уровень лейкоцитов колебался в пределах $(6,24–6,84) \times 10^9/\text{л}$, а величину, соответствующую $(4,9–8,1) \times 10^9/\text{л}$, имели 73,1 % доноров и только 0,6 % людей имели число лейкоцитов ниже $4,4 \times 10^9/\text{л}$, что было расценено как лейкопения. По заключению авторов работы [86], регулярная сдача крови не нарушает процесса кроветворения.

Минимальные изменения состава крови не важны для жизнедеятельности человека, но они могут быть существенными при оценке влияния различных профессиональных факторов, и в том числе радиационного воздействия на кроветворную систему. Для решения вопроса о влиянии радиационных факторов малой интенсивности на систему крови наибольшее значение имеет оценка состояния периферической крови в целом всего производственного коллектива или группы лиц, подвергавшихся одномоментному облучению. Обычно для этого используют анализ средних значений показателей периферической крови в обследованной группе с учетом средних погрешностей и стандартных отклонений. Для оценки средне-групповых показателей крови также необходимо сопоставление их с соответствующими эталонами, поэтому многие исследователи полагают, что каждому региону необходимо иметь свои нормативы. В

пользу этого высказывания свидетельствуют многочисленные данные, характеризующие состав периферической крови у практически здоровых людей в разных регионах бывшего Советского Союза. А если учесть сезонную периодичность в изменении среднего уровня отдельных показателей крови, то становится очевидным, как непросто оперировать с таким понятием как “физиологическая норма”.

По мнению, высказанному в работе [87], имеются следующие основные недостатки данных, характеризующих морфологический состав периферической крови здорового человека:

1. Неполная математическая характеристика этих данных (часто отсутствие средних величин, указания пределов колебания без объяснений, что принято за эти пределы).
2. Попытка дать среднюю общую норму для всех людей, а не групповую для различных контингентов населения.
3. Большой разброс средних величин и пределов колебаний, что трудно объяснить только математической погрешностью.

Как полагают авторы этой работы, у различных групп населения морфологический состав периферической крови действительно может быть не одинаков.

Выводы

1. Для сравнительной оценки картины крови у практически здорового человека и лиц, подвергшихся однократному или хроническому внешнему облучению в малых и средних дозах (0,2–1,0 Гр), необходимо исследовать показатели крови в динамике.
2. Сравнительная характеристика показателей крови для оценки влияния различных профессиональных факторов малой интенсивности должна проводиться с учетом вариабельности 10–12 показателей с использованием коэффициента ухудшения крови (ИКУК) и энтропии лейкоцитарной формулы (ЭЛФК).
3. Для сравнительного анализа влияния различных факторов малой интенсивности на состав периферической крови целесообразно иметь региональные нормы, выполненные с учетом всех необходимых требований, предъявляемых при выработке нормативов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байсоголов Г.Д., Гуськова А.К. О классификации лучевой болезни. // Мед. радиол., 1964, 9, № 2, С. 100–103.
2. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971, 384 с.

3. Гуськова А.К. Классификация лучевой болезни. // В кн.: "Радиационная медицина", Под ред. Л.А. Ильина. — М., ИздАТ, 2001, 2, С. 41–62.
4. Баранов А.Е. Предсказание изменения количества нейтрофилов и тромбоцитов периферической крови у человека после временного и общего облучения с известным распределением дозы по костному мозгу. // В сб.: "Радиобиологическая конференция соц. стран". — Варна, 1978, С. 25–25.
5. Гуськова А.К., Баранов А.Е., Барабанова А.В. и соавт. Острые эффекты облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. // Мед. радиол., 1987, 32, № 12, С. 3–18.
6. Груздев Г.П. Острый радиационный костномозговой синдром. — М.: Медицина, 1988, 141 с.
7. Баранов А.Е., Кончаловский М.В. Оценка дозы облучения и прогнозирование тяжести костномозгового синдрома по динамике гематологических показателей. // В кн.: "Радиационная медицина". Под ред. Л.А. Ильина. — ИздАТ, 2001, 2, С. 214–218.
8. Суворова Л.А., Галстян И.А., Нугис В.Ю. Осуществление гематологического контроля за пострадавшими в результате однократного гамма-бета-облучения в дозе менее 1 Гр. // Гематол. и трансфузиол., 2013, 58, № 1, С. 22–27.
9. Байсоголов Г.Д. Клиническая картина хронической лучевой болезни в различные периоды ее течения. — Дисс. докт. мед. наук, 1958, 616 с.
10. Байсоголов Г.Д. К патогенезу изменений в системе крови при хроническом лучевом воздействии. // Мед. радиол., 1963, 8, № 12, С. 25–30.
11. Соколов В.В., Грибова И.И. Гематологические нарушения при хроническом лучевом воздействии. // Мед. радиол., 1968, 13, № 5, С. 24–28.
12. Окладникова Н.Д. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная преимущественно внешним гамма-облучением. // В кн.: "Радиационная медицина". Под ред. Л.А. Ильина. — ИздАТ, 2001, 2, С. 253–274.
13. Шиллинг В. Практическая гематология. Пер. с нем. 2-е изд. — М.; Л., 1925, 54 с.
14. Фрейфельд Е.И. Гематология. — М.: Медгиз, 1947, 441 с.
15. Егоров А.П., Бочкарев В.В. Кроветворение и ионизирующая радиация. 3-е изд. — М.: Медгиз, 1955, 255 с.
16. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология 3-е изд. — М.: Изд-во Мед. лит-ры, 1962, 811 с.
17. Альтгаузен А.Я. Лабораторные клинические исследования. — М.: Медгиз, 1956, 229 с.
18. Яновский Д.Н. Картина крови и ее клиническое значение. — Киев, 1957, 544 с.
19. Удинцев Г.Н., Бланк В.Б., Кравец Д.А., Тимесков И.С. Справочник по лабораторным методам исследования. — Л.: Медгиз, 1959, 167 с.
20. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям, основанное В.Е. Предтеченским. Под ред. Л.П. Смирновой и Е.А. Кост., 5-е изд. — М.: Медицина, 1960, 967 с.
21. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. — София: Медицина и физкультура, 1963, 332 с.
22. Соколов В.В., Грибова И.А. Состояние системы крови у практически здорового человека // В сб.: "Показатели состояния основных систем и органов здорового человека" под ред. В.В. Соколова. — М., 1977, С. 69–85.
23. Егоров А.А. Морфологический анализ крови. 5-е изд. — М., 1954, 52 с.
24. Владос Х.Х., Файнштейн Ф.Э. К вопросу о нормальной миелограмме и гемограмме с позиций унитарной теории кроветворения. // Клин. мед., 1953, № 2, С. 33–45.
25. Афанасьев Г.Г. О количестве лейкоцитов в лейкоцитарной формуле у здоровых людей. // Лаб. дело, 1961, № 1, С. 20–21.
26. Германов В.А. Лейкограмма и лейкоцитолит у здоровых людей. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1958, № 6, С. 37–41.
27. Гольдберг Е.Д., Голосов О.Е., Попандопуло С.И., Тетерина В.И. Гематологические показатели здорового человека. // Лаб. дело, 1962, № 9, С. 3–5.
28. Алмазов В.А., Рябов В.И. Методы функционального исследования системы крови. — Л.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1963, 131 с.
29. Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследование системы крови в клинической практике. — М.: Триада-Х, 1997, 480 с.
30. Крылов А.А., Афанасьев Б.Г., Дмитриев В.И. и соавт. О влиянии географической широты местности на показатели крови. // Военно-мед. журнал, 1967, № 6, С. 77–77.
31. Крылов А.А., Дмитриев В.И., Жуков В.Г. К вопросу о географических различиях показателей периферической крови у здоровых людей. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1970, № 4, С. 59–61.
32. Колесник Н.В., Кривохацкая Ю.А. Характеристика лейкограммы здоровых людей в промышленном регионе степной зоны Украины. // Физиология человека, 1991, № 7, С. 89–93.
33. Козлов В.А., Киринос И.Л. Сопоставление картины периферической крови в Забайкалье и на Украине. // В сб.: «Некоторые вопросы климатофизиологии и краевой патологии». — Чита, 1965, С. 44–46.
34. Давыдовский И.В. Геронтология. — М.: Медицина, 1966, 300 с.

35. Тур А.Ф. Гематология детского возраста. — Л.: Медгиз, 1957, 312 с.
36. Пименов Ю.С. Кровь здоровых людей при старении. // Гематол. и трансфузиол., 1993, **38**, № 3, С. 43–45.
37. Чакина Л.А. К вопросу об изменениях периферической крови при старении. // В сб.: «Артериальная гипертония, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца». Вып. 2. — Чебоксары, 1977, С. 70–73.
38. Рябов С.И., Таланова И.В. Особенности кроветворения у здоровых людей различного пола. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1963, № 7, С. 26–29.
39. Минев И. Вверху гемоглобинового ниво у взъзрастни. // Вѣтр. бол., 1963, **2**, № 4, С. 3–53.
40. Каганов А.П., Рахманкулов А.Г. Показатели периферической крови у здоровых жителей Кузбасса. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1962, № 4, С. 11–13.
41. Соколов В.В., Грибова И.А., Соловьева Е.А. Картина крови у практически здоровых людей. // Гигиена труда и проф. заболевания, 1963, № 12, С. 42–47.
42. Приживойт Г.Н., Бортник Т.А. Некоторые гематологические показатели здоровых людей в г. Фрунзе. — Советское здравоохранение Киргизии, Фрунзе, 1963, С. 10–14.
43. Троицкий С.А. К вопросу о нормальной лейкограмме человека. // Лаб. дело, 1966, № 10, С. 579–581.
44. Денищикова П.Г. О нормах содержания лейкоцитов в периферической крови здоровых людей. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1969, № 8, С. 53–54.
45. Ярустовская Л.Э., Реутова М.Б., Липац А.А. Показатели периферической крови у здоровых людей. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1969, № 2, С. 29–33.
46. Гемке Г.Р., Берзиня А.П. Картина крови у доноров г. Риги. // В сб.: «Материалы Конференции по обмену опытом работы врачей». — Рига, 1970, С. 28–29.
47. Доскин В.Н. Показатели периферической крови у практически здоровых людей. // В кн.: «Научно-технический прогресс и профилактическая медицина». Ч. 1. — М., 1971, С. 118–120.
48. Тарлова Р.М. Гематологические показатели здоровых людей. // В сб.: «Вопросы теоретической и клинической гематологии». — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1987, С. 102–113.
49. Соколов В.В., Грибова И.А., Вялова Н.А., Суворова Л.А. Исследования крови и костного мозга. // В кн.: «Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения». — М.: Энергоатомиздат, 1985, С. 22–45.
50. Кассирский О.А., Денищикова Д.И. Физиологические нормы лейкоцитов и проблема Leucopenia innocens. — М.: Медицина, 1974, 141 с.
51. Михайлов А.И., Крылов А.А., Толстомятов Н.С. О гематологических показателях здоровых мужчин. // Воен. мед. журнал, 1964, № 11, С. 68–70.
52. Абасов И.Т. О количестве форменных элементов крови у здоровых людей. // Лаб. дело, 1958, № 4, С. 24–25.
53. Клиническая гематология. Пер с рум. Под ред. Ш. Берчану. — Бухарест: Мед. изд-во, 1985, 1222 с.
54. Boggs D.R., Winkelstein A. White Cell Manual. — Philadelphia: F.A. Davis Company, 1975, 75 pp.
55. Blackburn C.R. Normal leucocytes count. // Med. J. Aust., 1947, **1**, No. 17, P. 525–528.
56. Hematology. Williams W.J., Beutler E., Erslev A.J., Rundles R.W. eds. Mc. Grow-Hill. — New-York, 1972, 1480 pp.
57. Dacie J.V., Lewis S.M. Practical Haematology. — Edinburgh: Churochill Livingstone, 1975, 629 pp.
58. Козинец Г.И., Терентьева Э.И., Файнштейн Ф.Э. и соавт. Морфологическая и функциональная характеристика клеток костного мозга и крови. // В кн.: «Нормальное кроветворение и его регуляция». Под ред. Н.А. Федорова. — М.: Медицина, 1976, С. 98–155.
59. Яновский Д.Н., Чепелева М.А. Атлас клинической гематологии. — Киев, 1967, 33 с.
60. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Котельников Е.Н. и соавт. О стабильности кроветворения и его лабораторных показателях (Обзор литературы). // Лаб. дело, 1988, № 7, С. 3–7.
61. Козлов В.А., Чекашин И.М., Войно-Ясенецкая Е.М. Сезонные колебания количества лейкоцитов в периферической крови. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1964, № 10, С. 18–22.
62. Адамчик А.С. Влияние сезонных и гелиогеофизических факторов на состав периферической крови и гемокоагуляцию здоровых людей в условиях Северного Урала. — М.: Автореф. дисс канд. мед наук, 1974, 18 с.
63. Ушомирская Е.Е. Сезонные изменения некоторых показателей крови. // В сб.: «Вопросы биоклиматологии и медицинской географии». — Новосибирск, 1977, С. 76–79.
64. Шульц Н.А. О влиянии космических факторов на систему крови. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1963, № 3, С. 20–26.
65. Ибрагимов Ш.И., Богашева Н.Х. Гематологические показатели в условиях сезонных колебаний окружающей среды. // В сб.: «Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины». — Уфа, 1985, С. 169–170.
66. Тихончук В.С., Ушаков И.Б., Карпов В.Н., Зуев В.Г. Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека. // Военно-мед. журнал, 1992, № 3, С. 27–31.

67. Суворова Л.А., Нугис И.Ю., Гордеева А.А. Результаты динамического наблюдения периферической крови здоровых людей как основа диагностики воздействия облучения в малых дозах. 1. Уровень лейкоцитов и лейкограмма. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, **49**, № 5, С. 24–34.
68. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А. Ритмы жизни, 2-е изд. — М.: Медицина, 1991, 173 с.
69. Дуров А.М., Губин Г.Д. Особенности биоритмов некоторых показателей крови в онтогенезе человека. // В кн.: “Компенсаторно-приспособительные механизмы внутренних органов и головного мозга в норме и патологии”. — Тюмень, 1989, С. 35–37.
70. Степанова С.М. О зоне блуждающих акрофаз. // В кн.: “Проблемы временной организации живых систем”. — М.: Наука, 1979, С. 27–62.
71. Комаров Ф.И., Чиркова Э.Н., Суслов А.С., Неменов В.В. Связь годовых биоритмов числа лейкоцитов периферической крови здоровых людей с гелиогеофизическими ритмами. Сообщение 1. // Военно-мед. журнал, 1987, № 3, С. 27–32.
72. Шульц Н.А. Синфазность частоты функциональных колебаний количества лейкоцитов с колебаниями солнечной активности. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1959, № 7, С. 41–42.
73. Шульц Н.А. Динамика изменений количества лейкоцитов в зависимости от солнечной радиации. // Лаб. дело, 1960, № 2, С. 36–38.
74. Сенчищева З.А., Криковцова Л.Я. Динамика функциональных лейкопений на протяжении 11-летнего солнечного цикла. // Лаб. дело, 1961, № 2, С. 5–6.
75. Суворова Л.А., Нугис В.Ю., Гордеева А.А. Показатели периферической крови у практически здоровых людей в условиях динамического наблюдения как основа диагностики воздействия облучения в малых дозах. 2. Эритроидный росток и уровень тромбоцитов. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2005, **50**, № 1, С. 27–38.
76. Баркова Э.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты хронофизиологии эритропоэза. // В сб. “Механизмы патологических реакций”. — Томск, 1988, **5**, С. 90–92.
77. Баркова Э.Н., Черноглазова О.В., Гудим В.И. Суточные и сезонные ритмы активности эритропоэза у жителей средних широт Западной Сибири. // Бюлл. Сибирского отдела АМН СССР, 1989, № 2, С. 19–21.
78. Card R.T. Characteristics of shortened survival of stress erythrocytes in the rabbit. // Amer. J. Physiol, 1967, **213**, No. 3, P. 566–572.
79. Cotes P.M. Immunoreactive erythropoietin in serum. // Brit. J. Haematol., 1982, **50**, No. 3, P. 427–438.
80. Черноглазова О.В. Хронобиологические аспекты эритропоэтинзависимых реакций у жителей средних широт Западной Сибири. // В сб.: “Механизмы патологических реакций”, 1988, **5**, С. 91–93.
81. Авазбакиева М.Ф. Влияние климата Казахстана и Киргизии на организм. — Алма-Ата, 1958, С. 3–4.
82. Жданова Е.В. Сезонные особенности эритропоэза и метаболизма железа у жителей средних широт Западной Сибири. // В кн.: “Компенсаторно-приспособительные механизмы внутренних органов и головного мозга в норме и патологии”. — Тюмень, 1989, С. 85–87.
83. Ярцев А.П. К вопросу об источниках эмоционального лейкоцитоза у людей. // Пробл. гематол., 1956, № 3, С. 19–27.
84. Ключева С.К. О сезонных колебаниях тромбоцитов в периферической крови у здоровых людей в Забайкалье. // В сб.: “Некоторые вопросы климатофизиологии и краевой патологии”. — Чита, 1960, С. 15–17.
85. Щерба М.М. Железодефицитные состояния. — Л.: Наука, 1975, 267 с.
86. Николаева Л.К., Легеца В.И., Тетерина З.К. О колебаниях числа лейкоцитов и состава лейкоцитарной формулы у доноров. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1969, № 8, С. 46–50.
87. Гублер Е.В., Полонский Н.В., Ивашкин В.Т., Легеца В.И. Статистический анализ морфологического состава крови у здоровых людей и его значение для диагностики различных заболеваний. // Пробл. гематол. и перел. крови, 1964, № 7, С. 26–32.

Поступила: 21.05.2014

Принята к публикации: 28.10.2014

ПАМЯТИ У.Я. МАРГУЛИСА



24 октября 2014 г. после тяжелой болезни ушел из жизни Маргулис Ушер Яковлевич (10.05.1920–24.10.2014)

Ушер Яковлевич Маргулис окончил физический факультет Московского государственного университета в 1941 г., доктор технических наук, профессор, академик Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат премии Совета Министров СССР, участник Великой отечественной войны, с 1946 г. работал в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна» (ранее «Радиационная лаборатория», ГНЦ Институт биофизики при Минздраве СССР).

Свыше 60 лет У.Я. Маргулис успешно работал в области атомной науки и техники, являлся одним из ведущих ученых страны в области радиационной безопасности и дозиметрии ионизирующих излучений, внес существенный вклад в развитие этих отраслей знаний.

В первые годы становления атомной промышленности важную роль сыграли работы У.Я. Маргулиса по индивидуальной дозиметрии и созданию первых нормативных документов в области радиационной безопасности, а также по методическому руководству дозиметрическими службами на первых атомных объектах (1947 — 1948 гг.) и подготовке кадров.

Разработанный при его участии метод индивидуального фотоконтроля был одним из широко используемых методов индивидуальной дозиметрии.

Выполненный У.Я. Маргулисом в 1949–1953 гг. цикл работ по исследованию радиационных характеристик искусственных радионуклидов (Кобальт-60, Цезий-137, Иридий-192 и др.) послужил основой их широкого использования для гамма-терапии и гамма-дефектоскопии. Ушер Яковлевич участвовал в создании первых отечественных гамма-терапевтических и гамма-дефектоскопических установок, при его непосредственном участии были заложены научные основы радиационной техники в нашей стране.

Начиная с 1964 г., У.Я. Маргулис возглавлял работы по обеспечению радиационной безопасности при различных аспектах использования транспортных ядерно-энергетических установок. Он участвовал в работах по созданию системы радиационной безопасности атомных ледоколов и атомных подводных лодок, выработке концепций и рекомендаций по обеспечению радиационной безопасности при использовании ядерно-энергетических установок на космических аппаратах, руководил работами по обеспечению радиационной безопасности при стендовых испытаниях высокотемпературных реакторов с открытым выхлопом рабочего тела — прототипов энергетических установок ядерных ракетных двигателей.

Существенный вклад в развитие методов оценки дозы внутреннего облучения внес выполненный под руководством Маргулиса У.Я. цикл исследований по изучению аэродисперсных систем, методам их анализа и совершенствованию моделей метаболизма радионуклидов в организме. Работы в этой области защищены пятью авторскими свидетельствами на изобретения, из которых три реализованы на практике.

С первых дней аварии на Чернобыльской АЭС У.Я. Маргулис принимал активное участие в ликвидации ее последствий, а также в подготовке нормативных документов по обеспечению безопасности населения, проживающего на загрязненных территориях.

С 1993 по 2000 гг., являясь экспертом Государственной Думы и членом Высшего экологического Совета Российской Федерации, У.Я. Маргулис участвовал в подготовке первых законодательных документов в области атомного права — «Закона об использовании атомной энергии» и «Закона о радиационной безопасности населения».

Научную работу Ушер Яковлевич успешно сочетал с активной педагогической, научно-организа-

торской и просветительской деятельностью. Читал лекции на специальных курсах, был профессором Института повышения квалификации ФМБА России с момента его основания, принимал активное участие в работе ряда научных советов и проблемных комиссий.

Под руководством У.Я. Маргулиса успешно защищены 15 кандидатских диссертаций. Лично и в соавторстве со своими коллегами и учениками выполнено более 300 научных работ, из которых 140 опубликовано, в том числе 19 книг.

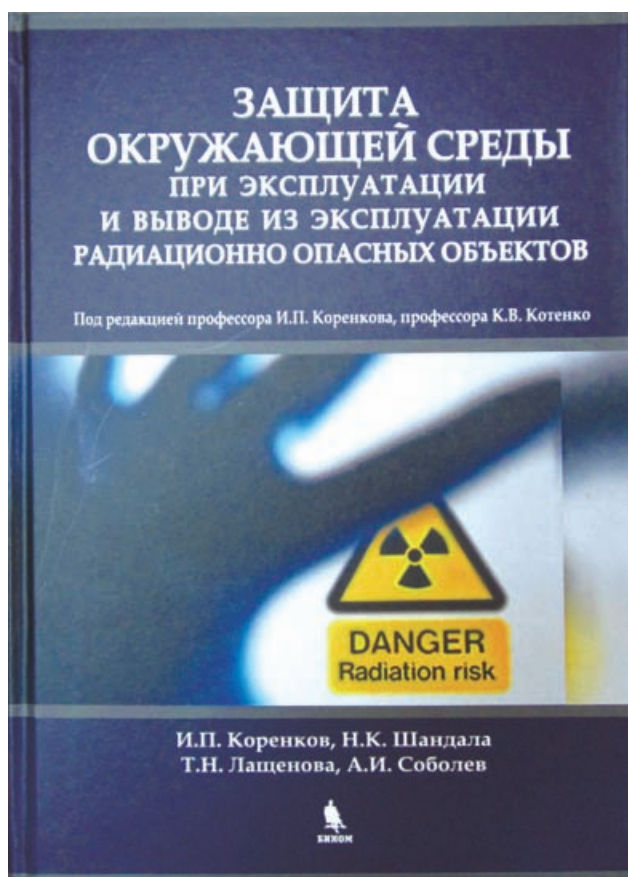
За заслуги перед Отечеством У.Я. Маргулис награжден Правительственными наградами.

Светлая память об этом замечательном ученом навсегда останется в наших сердцах.

*Сотрудники Федерального государственного
бюджетного учреждения «Государственный научный
центр Российской Федерации — Федеральный медицин-
ский биофизический центр им. А. И. Бурназяна»
Редакционная коллегия журнала «Медицинская
радиология и радиационная безопасность»*

И.П. Коренков, Н.К. Шандала, Т.Н. Лашченова, А.И. Соболев.
Защита окружающей среды при эксплуатации и выводе из эксплуатации
радиационно-опасных объектов. Под ред. И.П. Коренкова, К.В. Котенко. —
М., 2014, 448 с.

I.P. Korenkov, N.K. Shandala, T.N. Lashchenova, A.I. Sobolev.
The environmental protection during operation and decommissioning of
radiation hazardous facilities. Ed. I.P. Korenkova, K.V. Kotenko. — М., 2014,
448 pp.



В монографии рассмотрены вопросы, имеющие важное народно-хозяйственное значение. В настоящее время в атомно-промышленном комплексе России функционирует значительное количество радиационно опасных объектов разного профиля, часть из которых должна быть выведена из эксплуатации. Большое внимание уделено проблемам радиационной безопасности при эксплуатации и выводе из эксплуатации радиационно опасных объектов народного хозяйства, атомной энергетики, военно-промышленного комплекса и других областей, организации и проведении экологического и гидрогеологического мониторинга, оценки возникновения соматико-стохастических эффектов.

Для специалистов в области радиоэкологии и гидрогеологии, а также для проектных организаций, занимающихся проблемами вывода из эксплуатации радиационно-опасных объектов

**УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ
«МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ»
В 2014 ГОДУ**

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

Н.И. Заргарова, О.О. Владимирова, В.И. Легеза, А.Н. Гребенюк. Моделирование глубоких лучевых поражений кожи в эксперименте на крысах. **59**, № 1, С. 5–11.

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. **59**, № 3, С. 12–15.

А.Н. Котеров. История представлений о нестабильности генома при малых дозах радиации. Научная точка, вероятно, поставлена. **59**, № 1, С. 5–19.

Ф.С. Амбеси-Имппиомбато, А.А. Иванов, А. Манчини, О.В. Белов, А. Боррелли, А.Г. Молоканов, Т.М. Булынина, С.В. Ворожцова, А.Н. Абросимова, Е.А. Красавин. Влияние рекомбинантной марганец-супероксиддисмутазы (rMnSOD) на гематологический статус мышей, облученных протонами. **59**, № 6, С. 5–11.

F.S. Ambesi-Impimbato¹, A.A. Ivanov^{2,3,4}, A. Mancini⁵, O.V. Belov⁴, A. Borrelli⁵, A.G. Molokanov⁶, T.M. Bulynina^{2,3}, S.V. Vorozhtsova^{2,3}, A.N. Abrosimova^{2,3}, E.A. Krasavin⁴. Effect of Recombinant Manganese Superoxide Dismutase (rMnSOD) on the Hematologic Status in Mice Irradiated by Protons. **59**, № 6, С. 12–17.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Л.С. Богданова, Е.И. Клименко. Решение вопросов готовности аварийного реагирования при радиационных авариях в ходе учений и тренировок с участием Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна. **59**, № 2, С. 13–22.

А.Ю. Бушманов, А.С. Кретов, В.Ю. Шебланов, А.Ф. Бобров, Е.Ю. Кротова. Система организации обязательных медицинских осмотров работников объектов использования атомной энергии. **59**, № 4, С. 9–17.

А.К. Гуськова. Динамика и характер техногенного облучения как основа адекватного планирования исследований в области радиобиологии и радиационной медицины. **59**, № 6, С. 18–23.

А.В. Панов, В.В. Пономаренко, Е.В. Марочкина. Изменение роли продуктов питания, содержащих радионуклиды, в формировании доз внутреннего облучения населения в различные периоды после аварии на Чернобыльской АЭС. **59**, № 5, С. 5–13.

В.Ф. Степаненко, М. Хоши, А.Ф. Цыб. Загрязнение окружающей среды и продуктов питания радионуклидами и дозы облучения населения после аварии на АЭС Фукусима-1. Сообщение 2. Загрязнение

продуктов питания, дозы облучения и ретроспективная дозиметрия. **59**, № 1, С. 20–42.

Н.К. Шандала, А.А. Филонова, Е.С. Щелканова, М.К. Сневе, Н.Я. Новикова, М.П. Семенова, Р.А. Аладова, Т.И. Гимадова, Н.А. Бусарова, Р.И. Шеина, Л.Н. Волконская. Радиационно-гигиенический мониторинг в районе размещения пункта временного хранения отработанного ядерного топлива и радиоактивных отходов в губе Андреева. **59**, № 2, С. 5–12.

Н.К. Шандала, А.В. Титов, Е.А. Хохлова, Д.В. Исаев, С.Б. Золотухин, Л.А. Журавлева, В.В. Шлыгин. Радиационно-гигиенический мониторинг в районе расположения урановых шахт в Забайкалье. **59**, № 4, С. 5–8.

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

Т.В. Азизова, Г.В. Жунтова, М.Б. Моисеева, Е.С. Григорьева, М.В. Банникова, З.Д. Беляева, Е.В. Брагин, Р.Г.Е. Хейлок, Н. Хантер. Риск заболеваемости хроническим бронхитом в когорте работников, нанятых на ПО «Маяк» в 1948–1958 гг. **59**, № 6, С. 24–33.

А.В. Барабанова, А.А. Гордеева, Н.В. Зиновьева. Ранняя эритропения, при острой лучевой болезни от неравномерного облучения: возможные механизмы патогенеза. **59**, № 2, С. 30–38.

V.F. Stepanenko, M. Hoshi. Fukushima-1 NPP Accident: Doses of Irradiation of Emergency Workers and Population. Overview of the Japanese Data. **59**, № 5, С. 23–31.

И.А. Галстян, Н.М. Надежина, Н.М. Борисов. Лучевые осложнения в эндоваскулярной хирургии. **59**, № 2, С. 23–29.

Н.А. Метляева. Психофизиологический прогноз атеросклероза у пациентов с острой лучевой болезнью I степени тяжести. **59**, № 5, С. 14–22.

В.А. Осипов, А.М. Лягинская, И.М. Петоян, А.П. Ермалицкий, Н.М. Карелина. Врожденные пороки развития у детей персонала Смоленской АЭС и их связь с профессиональным облучением отцов. **59**, № 4, С. 18–24.

Г.М. Румянцева, А.И. Муравьев, Т.М. Левитов. Радиационные и нерадиационные эффекты психического здоровья населения, пострадавшего от радиационной аварии. **59**, № 4, С. 25–31.

В.Ю. Соловьев, В.И. Краснюк, С.С. Фаткина. База данных по острым лучевым повреждениям человека. Сообщение 4. Закономерности формирования первичной реакции при относительно равномерном аварийном облучении. **59**, № 4, С. 32–40.

В.Ф. Степаненко, М. Хоши. Авария на АЭС Фукусима-1: дозы облучения персонала при аварийных работах и населения. Обзор данных японских специалистов. **59**, № 3, С. 23–31.

РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, С.М. Думанский, Л.Н. Белых. Информационно-аналитическое обеспечение радиационно-эпидемиологических исследований. **59**, № 6, С. 34–42.

А.К. Гуськова. Основные источники ошибок в оценке пожизненного риска для здоровья у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения. **59**, № 3, С. 26–31.

Ю.Н. Корыстов. Факторы, искажающие оценку риска при радиационном воздействии при радиационном воздействии по эпидемическим данным. **59**, № 4, С. 41–47.

А.Р. Туков, А.П. Бирюков, И.Л. Шафранский. Учет дополнительных компонент доз облучения при радиационно-эпидемиологических исследованиях лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации. **59**, № 1, С. 43–49.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Н.И. Лебедев, М.В. Осипов, Е.П. Фомин. Способ снижения лучевой нагрузки при компьютерной томографии брюшной полости. **59**, № 4, С. 48–52.

А.А. Левитов, В.И. Краснюк, В.И. Дога. Цифровой линейных томосинтез: новые возможности лучевой диагностики. **59**, № 3, С. 32–38.

С.В. Маткевич, В.И. Дога, Е.А. Ионова, В.И. Голубчиков, П.С. Кызласов, Д.А. Мазуренко, Е.В. Берников. Современные аспекты диагностики стриктур уретры. **59**, № 1, С. 50–56.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

О.К. Курпешев, В.В. Пасов, А.К. Курпешева. Лечение поздних лучевых повреждений с использованием локальной радиочастотной гипертермии. **59**, № 4, С. 53–57.

О.К. Курпешев, Н.Ю. Флоровская. Результаты дистанционной лучевой терапии метастазов колоректального рака в печень. **59**, № 5, С. 32–36.

О.К. Курпешев. Возможности лучевой терапии в паллиативном лечении злокачественных опухолей печени. **59**, № 6, С. 49–53.

А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, С.И. Ткачев, В.Ф. Царюк, С.С. Гордеев, А.Г. Перевощиков, В.В. Глебовская, А.В. Польшовский. Факторы прогноза эффективности химиолучевой терапии локализованного рака прямой кишки. **59**, № 3, С. 39–44.

С.И. Ткачев, П.В. Булычкин, А.В. Бердник, С.В. Медведев, А.В. Завистовский, Р.А. Рутник, И.П. Язгунович, Ю.Б. Быкова, И.Н. Курганова, Г.И. Ахвердиева. Гипофракционированная «спасительная» лучевая терапия больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. **59**, № 6, С. 43–48.

О.П. Трофимова, И.Ю. Кубасова, И.В. Кулядина, С.И. Ткачев, Н.П. Шипилина, В.А. Хайленко, А.А. Маклакова, И.М. Лебеденко. Опыт проведения ускоренного частичного облучения молочной железы после органосохраняющих операций у больных ранним раком молочной железы. Опыт проведения ускоренного частичного облучения молочной железы после органосохраняющих операций у больных ранним раком молочной железы. **59**, № 1, С. 57–64.

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

И.П. Асланиди, Д.М. Пурсанова, О.В. Мухортова, Т.А. Катунина, О.Б. Карякин, В.А. Бирюков. Роль ПЭТ/КТ с ^{11}C / ^{18}F -холином в диагностике прогрессирования рака предстательной железы. **59**, № 5, С. 37–54.

Н.С. Божко, С.Ю. Антропов, С.В. Корыстин, Г.Е. Кодина, А.О. Малышева. Оценка точности определения радиохимической чистоты радиофармпрепаратов с использованием сканера хроматограмм. **59**, № 4, С. 58–66.

Г.Е. Кодина, В.Н. Корсунский, О.Е. Клементьева, А.О. Малышева, М.В. Жукова, Н.А. Таратоненкова. Первые результаты изучения биологического поведения суспензии на основе ^{186}Re , как патентного радиофармацевтического препарата для радиосиновектомии. **59**, № 2, С. 47–53.

В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова. Радионуклидная терапия ^{188}Re -гидроксиэтилендифосфонатом в лечении и больных с метастазами в кости. **59**, № 6, С. 54–62.

А.В. Хмелев, П.С. Бакай. Исследование влияния параметров циклотронного производства ^{124}I на его нарабатываемую активность и радионуклидную чистоту. **59**, № 3, С. 45–51.

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ

Л.Я. Клеппер. Идентификация параметров синтезированной- модели для планирования лучевой терапии злокачественных опухолей. **59**, № 3, С. 59–68.

В.Ю. Соловьев, Т.М. Хамидулин. Перспективы использования воксел-фантомной технологии для аварийной дозиметрии. **59**, № 3, С. 52–58.

ОБЗОР

С.И. Иванов, С.В. Логинова, Н.А. Акопова, С.Е. Охрипенко, К.Н. Нурлыбаев. Проблемы дозиметрии хрусталика глаза. **59**, № 4, С. 67–72.

А.Р. Иксанова, В.М. Сотников, Г.А. Панышин. Гипофракционирование в лучевой терапии рака предстательной железы. **59**, № 5, С. 55–63.

В.С. Калистратова, О.А. Кочетков, Д.И. Кабанов. Метаболизм и биологическое действие соединения трития (история и современное состояние проблемы). **59**, № 2, С. 54–67.

Л.А. Суворова. Вариативность картины крови и возможности ее использования для сравнительной

оценки воздействия радиационных факторов малой интенсивности. **59**, № 6, С. 63–78.

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

С.В. Яргин. О радиационно-индуцированных мутациях: ответ Ю.Е. Дуброве. **59**, № 4, С. 73–77.

ДИСКУССИЯ

Е.М. Мелихова. Социальная приемлемость атомной энергетики и моральные дилеммы радиационной защиты. **59**, № 2, С. 68–76.

С.В. Осовец. Проблема количественной оценки и классификации радиационных пороговых величин. **59**, № 5, С. 64–71.

В.Ю. Соловьев. О проблеме статистического подхода к пороговым эффектам. **59**, № 5, С. 72–73.

РЕЦЕНЗИИ

Л.А. Ильин. Рецензия на монографию Григорьева Ю.Г., Григорьева О.А. «Сотовая связь и здоровье», 2013. **59**, № 1, С. 65–67.

ХРОНИКА

А.В. Аклеев, Т.Т. Азизова, Р.М. Алексахин, В.К. Иванов, А.Н. Котеров, И.И. Крышев, С.Г. Михенко, А.В. Рачков, С.А. Романов, А.В. Сажин, С.М. Шинкарев. Итоги 61-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 21–25 июля 2014 г.). **59**, № 5, С. 74–82.

Р.М. Алексахин. 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. — М., 2012; том 2, под общей редакцией Л.А. Большова, О.В. Крюкова, Н.П. Лаверова, И.И. Линге. — М., 2013). **59**, №3, С. 69–73.

А.В. Барабанова. Два репринтных издания по лучевой патологии человека. **59**, №3, С. 81.

А.П. Бирюков. Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», Белоруссия, Гомель, 11 апреля 2014 г. **59**, № 3, С. 74–75.

А.П. Бирюков. Рецензия на книгу А.К. Гуськовой «Разговор с молодыми учеными». **59**, № 4, С. 78–79.

А.К. Гуськова. Круглый стол Союза женщин России. «Роль женщины в формировании позитивного отношения к ядерным технологиям в России». **59**, № 1, С. 71–72.

Н.П. Пацяпун. V Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы обеспечения радиационной безопасности на современном этапе». **59**, № 1, С. 73.

Л.М. Рождественский. Отзыв на отчет МКРЗ по тканевым реакциям на действие ионизирующего излучения ионизирующего излучения в контексте радиационной защиты (публикация 118 МКРЗ). **59**, № 1, С. 68–70.

О.П. Трофимова. Международная научно-практическая конференция «Клиническая онкорadiология», Москва, РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 12–14 марта 2014 г. **59**, № 4, С. 80–81.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Л.И. Мусабаева, В.В. Великая, О.В. Грибова, Т.Л. Кравчук, Ж.А. Старцева. Случай успешного применения терапии быстрыми нейтронами у больной неблагоприятной прогностической группы с рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина. **59**, № 2, С. 80–84.

ЮБИЛЕЙ

К 85-летию со дня рождения В.Л. Ивасенко. **59**, № 1, С. 74–75.

К 90-летию со дня рождения А.К. Гуськовой. **59**, № 2, С. 85–86.

НЕКРОЛОГ

Памяти Л.А. Булдакова. **59**, №3, С. 82.

Памяти Ю.А. Израэля. **59**, № 2, С. 87–88.

Памяти В.Л. Петрова. **59**, № 1, С. 76.

Памяти Л.С. Рузера. **59**, № 4, С. 82–83.

Памяти У.Я. Маргулиса. **59**, № 6, С. 79–80.

НОВЫЕ КНИГИ

Ю.Г. Григорьев, И.Б. Ушаков, В.А. Красавин, Б.И. Давыдов, А.В. Шафиркин. Космическая радиобиология за 55 лет. К 50-летию ГНЦ РФ-ИМБП РАН. **59**, № 3, С. 83.

В.И. Легеза, И.Б. Ушаков, А.Н. Гребенюк. Радиобиология, радиационная физиология и медицина: словарь-справочник. **59**, № 4, С. 84.

И.П. Коренков, Н.К. Шандала, Т.Н. Лашенова, А.И. Соболев. Защита Окружающей среды при эксплуатации и выводе из эксплуатации радиационно опасных объектов. Под ред. И.П. Коренкова, К.В. Котенко. **59**, № 6, С. 81.

В.А. Костылев, Б.Я. Наркевич. Радиационная безопасность в медицине. Учебное пособие. **59**, № 5, С. 84.

Р.В. Ставицкий, Л.А. Лебедев, А.Л. Лебедев, А.Ю. Смыслов. Количественная оценка гомеостатической активности здоровых и больных людей. **59**, № 5 С. 83.

БИБЛИОГРАФИЯ

Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность (на русском языке)». **59**, № 1, С. 77–80.

Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность (на английском языке)». **59**, № 1, С. 81–84.

Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2014 году. **59**, № 6, С. 82–84



Дорогие коллеги!

Отмечая ваше активное участие в работе журнала по всем аспектам медицинской радиологии и радиационной безопасности в уходящем году, сердечно поздравляем вас с наступающим

Новым 2015 Годом!

Рассчитываем на успешное продолжение сотрудничества в очередном, шестидесятом году издания журнала, надеемся на открытие новых рубрик, проведение актуальных дискуссий.

Желаем вам здоровья, счастья в личной жизни и творческих успехов!

*Редакционная коллегия журнала
«Медицинская радиология и радиационная безопасность»*